

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIII

Novembre 2010

numero 9

PROTOCOLLI DI STUDIO

Trial controllato randomizzato multicentrico di valutazione comparativa dell'ondansetron verso domperidone per il trattamento sintomatico del vomito acuto da gastroenterite nel bambino: protocollo di studio

Federico Marchetti¹, Luca Ronfani¹, Alessandra Maestro¹, Francesca Rovere¹, Davide Zanon¹, Alberto Arrighini², Paolo Bertolani³, Paolo Biban⁴, Liviana Da Dalt⁵, Pasquale Di Pietro⁶, Salvatore Renna⁶, Andrea Guala⁷, Francesco Mannelli⁸, Anna Pazzaglia⁸, Gianni Messi⁹, Francesco Perri¹⁰, Antonino Reale¹¹, Maria Teresa Tondelli¹², Antonio Francesco Urbino¹³, Enrico Valletta¹⁴, Antonio Vitale¹⁵, Tiziana Zangardi¹⁶, Antonio Clavenna¹⁷, Maurizio Bonati¹⁷

¹Dipartimento di Pediatria, Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, Servizio di Sperimentazione Clinica, Istituto per l'Infanzia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

²Dipartimento di Emergenza Pediatrica, PO Spedali Civili, Brescia

³Dipartimento di Pediatria, Azienda Policlinico, Modena

⁴Unità di Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Civile Maggiore, Verona

⁵Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Treviso

⁶Divisione di Emergenza Pediatrica, Istituto "G. Gaslini", Genova

⁷Dipartimento di Pediatria, Ospedale Castelli, Verbania

⁸Divisione di Emergenza Pediatrica, Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Firenze

⁹Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Istituto per la l'Infanzia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

¹⁰Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Macerata

¹¹Dipartimento di Emergenza Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

¹²Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera - Università di Parma

¹³Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino

¹⁴Unità Operativa di Pediatria, Ospedale "GB Morgagni", Forlì

¹⁵Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Ospedale "Giuseppe Moscati", Avellino

¹⁶Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Azienda Ospedaliera - Università di Padova

¹⁷Laboratorio per la Salute Materno Infantile, Istituto Mario Negri, Milano

Indirizzo per corrispondenza: marchetti@burlo.trieste.it

Oral ondansetron vs domperidone for symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis in children: multicentre randomized controlled trial. study protocol

Key words: Vomiting, Acute gastroenteritis (AG), Antiemetics drugs, Symptomatic treatment Ondansetron, Domperidone

Abstract

Background. Vomiting in children with acute gastroenteritis (AG) is not only a direct cause of fluid loss but it is also a major factor of failure of oral rehydration therapy (ORT). Effective symptomatic treatment of vomiting would lead to an important reduction in the use of intravenous fluid therapy (IVT) and, consequently, of the duration of hospital stay and of frequency of hospital admission. Available evidence on symptomatic treatment of vomiting shows the efficacy of the most recently registered molecule (ondansetron) but a proper evaluation of antiemetics drugs largely used in clinical practice, such as domperidone, is lacking. **Objectives.** Comparing the efficacy of ondansetron and domperidone for the symptomatic treatment of vomiting in children with AG who have failed ORT. **Methods.** Multicentre, double-blind randomized controlled trial conducted in paediatric EDs. Children aged from 1 to 6 years presenting with vomiting, with a presumptive clinical diagnosis of AG, and without severe dehydration will be included. After the failure of an initial ORS administration in ED, eligible children will be randomized to receive: 1) ondansetron syrup (0.15 mg/kg of body weight); 2) domperidone syrup (0.5 mg/kg of body weight); 3) placebo. A total number of 540 children (i.e. 180 patients in each arm) will be enrolled. **Discussion.** The trial results would provide evidence on the efficacy of domperidone, which is largely used in clinical practice despite the lack of proper evaluation and a controversial safety profile, as compared to ondansetron, which is not yet authorized in Italy despite evidence supporting its efficacy in treating vomiting. The trial results would contribute to a reduction in the use of IVT and, consequently, in hospital admissions in children with AG. The design of this RCT, which closely reflect current clinical practice in EDs, will allow immediate transferability of results.

RAZIONALE DELLO STUDIO

LA GASTROENTERITE ACUTA

La gastroenterite acuta (AG) è la principale causa di vomito acuto nei bambini al di sotto dei 3 anni e rappresenta una delle principali cause di accesso in Pronto Soccorso (PS) e di ricovero ospedaliero. È stato stimato che negli Stati Uniti circa 1.5 milioni di bambini < 5 anni è visitato annualmente per AG e di questi il 13% viene ospedalizzato¹. In Italia le patologie “esofagite, gastroenterite e miscellanea malattie apparato digerente” (DRG 184) risultano essere la principale causa di ricovero ospedaliero in età pediatrica². La *World Health Organization* (WHO), l'*American Academy of Pediatrics* (AAP), e la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) e il database della *Cochrane Library* raccomandano la reidratazione orale (ORS) e la rialimentazione precoce per i casi di AG di grado lieve-moderato^{3,4}.

IL VOMITO NELLA GASTROENTERITE E IL BISOGNO DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Nella fase iniziale della AG, il vomito è il sintomo tipico, presente nella maggioranza dei casi⁵. In particolare nella AG causata dall'infezione da rotavirus, il vomito ripetuto è presente nel 75% dei bambini durante i primi 3 giorni di malattia⁶.

Le correnti raccomandazioni per il trattamento della AG in età pediatrica non prevedono il trattamento farmacologico³. Tuttavia il vomito è causa spesso di sconcerto sia per il paziente che per i genitori. Inoltre il vomito può essere non solo una delle principali cause della stessa disidratazione, ma anche ostacolare il successo della ORS e pertanto determinare il suo fallimento. Molti medici ritengono che la presenza del vomito rappresenti una controindicazione alla terapia di reidratazione orale (ORT). Inoltre, in un contesto assistenziale come quello del PS, gli operatori sanitari sono più propensi a utilizzare la reidratazione per via endovenosa (IVT) nei casi di quando è presente il vomito come sintomo^{7,8}.

Per tali ragioni un trattamento efficace del sintomo vomito potrebbe avere un ruolo importante per ridurre l'utilizzo dell'IVT.

FARMACI ANTIEMETICI E LORO USO NELLA PRATICA

Diversi classi di farmaci antiemetici sono utilizzati per prevenire o ridurre il vomito in corso di AG⁹. Le *fenotiazine* sono degli antagonisti della dopamina e agiscono a livello del sistema nervoso centrale. Sono prevalentemente utilizzati per la prevenzione o il trattamento del vomito associato all'uso di farmaci quali gli oppioidi, gli anestetici generali e i farmaci citotossici. Sfortunatamente il loro utilizzo può essere associato a eventi avversi quali la distonia, in particolare in età pediatrica.

La *metoclopramide* agisce in modo principale come antagonista del recettore delle dopamina D2 e ha una azione sia centrale che periferica. Ha una azione diretta anche a livello del

tratto gastro-intestinale e può essere più efficace delle fenotiazine per il vomito associata a una malattia gastrointestinale. Come le fenotiazine, la metoclopramide può causare reazioni distoniche severe (che possono coinvolgere i muscoli facciali e quelli scheletrici) e crisi oculogire. Le crisi diatoniche associate all'uso della metoclopramide si verificano più frequentemente in età pediatrica. La metoclopramide è controindicata in Italia al di sotto dei 16 anni per l'evidenza di gravi reazioni di tipo extra-piramidale¹⁰, derivanti da segnalazioni spontanee e da studi di sorveglianza di tipo caso-controllo.

Il *domperidone* è un antagonista del recettore della dopamina D2 che agisce sui chemiocettori della zona trigger. Agisce anche favorendo lo svuotamento gastrico.

L'*ondansetron* è uno specifico antagonista che blocca i recettori 5HT3 nel tratto gastrointestinale e a livello del SNC. È risultato essere efficace nel trattamento del vomito nei pazienti trattati con farmaci chemioterapici.

Il *desametasone* ha anche effetti antiemetici e può essere utilizzato per prevenire il vomito causato da chemioterapici, da solo o in associazione con la metoclopramide o gli antagonisti dei recettori 5HT3.

Nella pratica clinica i farmaci antiemetici sono frequentemente utilizzati in corso di AG. Una recente sorveglianza retrospettiva evidenzia che l'utilizzo dei farmaci antiemetici è molto variabile nei diversi contesti osservazionali monitorati sulla base di dati di prescrizione¹¹. In particolare, dal 2% al 23% dei bambini con AG ricevono una prescrizione di questa classe di farmaci. Gli antistaminici (dimenidrato e difenidramina) sono più frequentemente utilizzate in Germania e Canada, mentre la prometazina è prescritta in modo preferenziale negli Stati Uniti. In Francia, Spagna e Italia il domperidone è il farmaco più utilizzato come antiemetico. L'ondansetron è utilizzato in una percentuale minore di bambini con vomito da AG. Una recente indagine condotta in Italia evidenzia che il 79% di coloro che hanno risposto a un questionario sull'uso dei farmaci in corso di AG prescrive farmaci antiemetici (domperidone in primis seguito dalla metoclopramide)¹². I dati di prescrizione italiani della banca dati ARNO, hanno evidenziato che, tra i farmaci della classe dei gastrointestinali, vi è una prevalenza assoluta di prescrizione di procinetici (per l'80% il domperidone)¹³.

I FARMACI ANTIEMETICI NEL VOMITO DA AG: EVIDENZE DI EFFICACIA

La letteratura scientifica che ha valutato l'efficacia dei farmaci sintomatici nel ridurre il vomito acuto da AG in età pediatrica di discreta qualità metodologica è molto esigua e riguarda prevalentemente l'ondansetron, come riportato nelle 3 metanalisi pubblicate in letteratura¹⁴⁻¹⁶. Gli 11 articoli che rispondevano ai criteri di inclusione della metanalisi hanno valutato diversi farmaci antiemetici (16): ondansetron (n=6), domperidone (n=2), metoclopramide (N=2), trimetobenzamide (n=2), pirilamine-pentobarbital (n=2), desametasone (n=1), prometazina (n=1). I 6 RCT¹⁷⁻²² sull'ondansetron hanno reclutato una popolazione complessiva di 745 bambini. Tutti hanno utilizzato il farmaco verso placebo; in due studi la comparazione è stata fatta anche verso metoclopramide e

desametasone¹⁶. Tre RCT hanno previsto l'uso dell'ondansetron per os e 3 per via endovenosa (e.v). L'ondansetron ridurrebbe rispetto al placebo il rischio di futuri episodi di vomito (RR: 0,45; 95% IC: 0,33-0,62; NNT=5), il numero di casi che hanno la necessità di eseguire la IVT (RR: 0,41; 95% IC: 0,28-0,62; NNT=5) e il ricovero ospedaliero, anche se in modo meno evidente rispetto alle altre misure di esito (RR: 0,52; 95% IC: 0,27-0,95; NNT=14)¹⁶. Il farmaco non riduce i casi che fanno di nuovo ricorso al PS¹⁴⁻¹⁶. Per quanto riguarda gli eventi avversi, non sono segnalate significative differenze del farmaco rispetto al placebo, fatta eccezione per la maggiore incidenza di diarrea nei trattati con ondansetron¹⁶.

Per quanto riguarda il domperidone^{23,24} e la metoclopramide^{21,23}, i pochi studi clinici pubblicati (2 per ciascun farmaco) presentano evidenti limiti metodologici (di numerosità del campione, di misure di esito considerate, di popolazione inclusa) e non consentono di trarre conclusioni affidabili sul loro profilo di beneficio/rischio¹⁶. Manca inoltre una valutazione adeguata di confronto rispetto all'ondansetron. Tutti gli studi analizzati sono stati sponsorizzati da industrie farmaceutiche.

IL BISOGNO DI NUOVE EVIDENZE E LA POTENZIALE TRASFERIBILITÀ NELLA PRATICA CLINICA

Le evidenze riportate documenterebbero l'efficacia per molecole di più recente registrazione (ondansetron), ma la valutazione eseguita riguarda popolazioni molto eterogenee e sulle quali non è sufficientemente noto il profilo di effettivo rischio/costo/beneficio; mentre manca qualsiasi valutazione rispetto a farmaci antiemetici di largo utilizzo nella pratica¹³, quali il domperidone.

Questa carenza conoscitiva è di particolare rilievo se si tiene conto, almeno in Italia, di indicazioni molto ristrette per il loro utilizzo (in particolare per la metoclopramide), a fronte di potenziali effetti collaterali ben documentati, riferibili prevalentemente a manifestazioni extrapiramidali, perdita di coscienza, convulsioni, nella maggioranza dei casi dose-dipendenti, oggetto di un rapporto ad hoc da parte della commissione pediatrica dell'AIFA²⁵.

Alla luce di queste considerazioni si ritiene utile valutare, in un contesto multicentrico, l'efficacia comparativa dell'ondansetron e del domperidone per il trattamento sintomatico del vomito in corso di AG.

Lo studio ha l'obiettivo di rispondere ai seguenti quesiti clinici: a) gli antiemetici, nei casi che lo richiedono per gravità della sintomatologia, sono in grado di aumentare la percentuale di bambini che non vomitano a breve distanza dalla loro somministrazione?; b) è possibile favorire in questo modo la reidratazione orale e di conseguenza, ridurre la percentuale dei bambini che richiedono l'utilizzo di una reidratazione endovena o con sondino naso-gastrico?; c) può il trattamento ridurre l'ospedalizzazione o il ricorso di nuovo ai servizi sanitari?

I risultati di questo studio possono avere un significativo impatto nella pratica corrente pediatrica. Infatti dovrebbero con-

sentire di definire la reale efficacia del domperidone, largamente utilizzato nella pratica clinica (pur in assenza di una chiara evidenza di efficacia e con un controverso profilo di sicurezza), comparata con quella dell'ondansetron, il cui utilizzo nel trattamento del vomito in corso di AG non è autorizzato in Italia, a fronte di evidenze che ne potrebbero supportare l'utilizzo. Il disegno di questo RCT, che riflette la normale pratica assistenziale del PS, dovrebbe avere una immediata trasferibilità dei risultati nella pratica corrente.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- **Obiettivo primario:** Valutare se la somministrazione di un farmaco sintomatico per via orale (ondansetron o domperidone) in corso di gastroenterite acuta previene il ricorso alla reidratazione per via endovenosa o con sondino nasogastrico.
- **Obiettivi secondari:** Valutare se la somministrazione di un farmaco sintomatico (ondansetron o domperidone) riduce la durata complessiva del vomito, il numero di vomiti e la necessità di ricovero ospedaliero o di riammissione in Pronto Soccorso.

METODI

Disegno dello studio

Lo studio è un trial clinico prospettico multicentrico, randomizzato in doppio cieco. Lo studio sarà coordinato dall'Istituto per l'Infanzia IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste e dal Laboratorio per la Salute Materno Infantile del "Mario Negri" di Milano.

Popolazione in studio

Lo studio sarà condotto negli ospedali, presso i reparti di Pronto Soccorso e di Emergenza.

Saranno inclusi nello studio i bambini con età compresa tra 1-6 anni. Tutti i bambini con vomito che faranno accesso consecutivamente nei PS durante un periodo di 18 mesi saranno valutati dal medico per definire i criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

Saranno utilizzati i seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione

- Età compresa tra 1-6 anni;
- Diagnosi presuntiva di gastroenterite acuta in un bambino con vomito, con o senza diarrea (vedi Box 1 per la i criteri di diagnosi di AG e per la definizione di vomito);
- Più di 3 episodi di vomito non biliare, senza sangue, nelle 24 ore precedenti.

CRITERI DI ESCLUSIONE

- Trattamento con farmaci antiemetici o antidiarroici nelle 6 ore antecedenti all'accesso in PS;
- Presenza di una malattia cronica concomitante (tumore, reflusso gastroesofageo, emicrania, insufficienza renale, ipoalbuminemia ecc.);

- Disidratazione severa definita come: perdita di peso $> 10\%$ o presenza di uno score clinico di disidratazione ≥ 18 per bambini tra 12-24 mesi o ≥ 16 per i bambini > 24 mesi (20) (vedi Box 1 per la definizione dello score clinico di disidratazione);
- Documentata ipersensibilità al domperidone o all'ondansetron
- Precedente inclusione nello studio

1) Diagnosi clinica di gastroenterite acuta (AG)

Si fa riferimento alla linea guida del NICE (National Institute for Clinical Excellence, vedi testo completo all'indirizzo: www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42316) che raccomanda:

“Quando si prende in considerazione la diagnosi di gastroenterite, ricercare le seguenti caratteristiche chiave:

- recente modificazione nella consistenza delle feci a molli o acquose
- recente inizio di vomito
- recente contatto con individuo con diarrea acuta
- esposizione a fonte conosciuta di infezione enterica (acqua o cibo)
- recente viaggio all'estero

Considerare i seguenti sintomi e segni come possibili indicatori di diagnosi diversa da quella di gastroenterite:

- febbre alta:
- età minore di 3 mesi: $> 38^{\circ}\text{C}$
- età maggiore di 3 mesi: $> 39^{\circ}\text{C}$
- respirazione rapida o difficile
- alterazione del livello di coscienza (irritabilità, sonnolenza)
- fotofobia, rigidità nucale, fontanella tesa (nei bambini con meno di 1 anno)
- rash cutaneo che non impallidisce (emorragico)
- sangue e/o muco nelle feci
- vomito biliare (verde)
- dolore addominale o biliare severo

- distensione addominale o dolorabilità di rimbalzo”

2) Vomito

In accordo con la linea guida del NICE (www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42316), si definisce il vomito come una espulsione forzata del contenuto dello stomaco fino a e al di fuori della bocca. Episodi separati da non più di 2 minuti sono considerati come un singolo episodio. Conati di vomito non produttivi, salivazione/scialorrea non sono considerati vomito (20).

3) Protocollo standard per la somministrazione di soluzione di reidratazione orale (ORS) nello studio¹

1^a ora:

Età tra 1 e 2 anni: 50 cc di ORS a bassa osmolarità* somministrata fredda, in piccole quantità e frequentemente (piccolo sorsi, con intervallo tra uno e l'altro); questa quantità corrisponde a $\frac{1}{2}$ cucchiaino da caffè (equivalente a 1,5 cc) ogni 2 minuti;

Età tra 3 e 6 anni: 100 cc di ORS a bassa osmolarità* somministrata fredda, in piccole quantità e frequentemente (piccolo sorsi, con intervallo tra uno e l'altro); questa quantità corrisponde a 1 cucchiaino da caffè (equivalente a 3-3,5 cc) ogni 2 minuti.

Dalla 2^a alla 6^a ora:

ORS fredda somministrata a sorsi secondo il seguente schema:

- disidratazione lieve: 30-60 ml/kg di peso corporeo ogni 4-6 ore

- disidratazione moderata: 60-90 ml/kg di peso corporeo ogni 4-6 ore

* ORS a bassa osmolarità: sodio 60 mmol/l

nota 1: Questo protocollo standard è il risultato della combinazione tra raccomandazioni delle linee guida internazionali e indicazioni dei centri partecipanti allo studio derivanti dalla pratica clinica in Pronto Soccorso.

4) Score clinico di disidratazione*

	1 punto		2 punti		3 punti	
Tempo di retrazione della plica cutanea	Immediato	☐	Lento (≤ 2 sec)	☐	Molto lento (> 2 sec)	☐
Sensazione della pelle al tatto	Normale	☐	Asciutta	☐	Fredda o mazzata	☐
Mucosa della bocca	Umida	☐	Asciutta	☐	Molto asciutta	☐
Lacrime (se < 24 mesi)	Presenti	☐	Ridotte	☐	Nessuna	☐
Frequenza cardiaca	Nella norma	☐	Tachicardia lieve ($\leq 10\%$ della norma)	☐	Tachicardia moderata ($> 10\%$ della norma)	☐
Urine	Di normale quantità e colore	☐	Di ridotta quantità e di colore più scuro	☐	Assenti da più di 6 ore	☐
Stato mentale	Assetato, in allerta	☐	Sonno, irritabile, irrequieto	☐	Fiacco, letargico	☐

☐ Disidratazione severa definita da Bambini tra 12-24 mesi: punteggio finale ≥ 18 Bambini > 24 mesi: punteggio finale ≥ 16 * Tratto da: Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell E. Oral ondansetron for gastroenteritis in a paediatric emergency department. N Engl J Med 2006; 354:1698-705. Box 1.

INTERVENTO

Dopo avere valutato la presenza dei criteri di esclusione e

inclusione, i bambini riceveranno inizialmente la terapia reidratante orale (ORS), secondo un protocollo standard (vedi Box 1 per la definizione). L'ORS sarà prescritta dal medico

e sarà somministrata con la supervisione dell'infermiere del PS.

In caso fallimento della iniziale ORS, definita come: 1) vomito dopo la somministrazione dell'ORS, valutata dal medico o dall'infermiere o 2) rifiuto dell'assunzione della soluzione dopo 3 tentativi, il paziente sarà randomizzato a ricevere una soluzione orale di:

- 1) ondansetron (0,15 mg/kg);
- 2) domperidone (0,5 mg/kg);
- 3) placebo.

In caso di vomito del farmaco entro 15 minuti dalla sua somministrazione la dose può essere ripetuta.

Dopo 45-60 minuti dal trattamento, sarà realizzato un secondo tentativo di ORS, seguendo le modalità standard del protocollo (vedi Box 1).

Una volta verificati i criteri di inclusione nello studio e il fallimento della somministrazione iniziale della ORS, dopo adeguata informazione e prima della randomizzazione del paziente, il medico dovrà ottenere il consenso scritto alla partecipazione allo studio da parte dei genitori o da parte dei rappresentanti legali del bambino.

Andrà tenuto un registro di tutti i pazienti a cui è stato proposto di entrare nello studio, in cui riportare le ragioni del rifiuto a parteciparvi.

Una flow-chart che descrive le procedure del trial e i gruppi di randomizzazione è riportata nella Figura 1.

Figura 1. Flow-chart dello studio.

MISURE DI ESITO

Primarie

Percentuale dei pazienti che necessitano del passaggio alla reidratazione con sondino nasogastrico o per via endovenosa per il fallimento di quella orale (per vomito o rifiuto nell'assunzione) a distanza dalla somministrazione del farmaco sintomatico.

Secondarie:

- Percentuale di soggetti che necessitano di ricovero per la stessa malattia
- Percentuale di soggetti che richiedono osservazione in Pronto Soccorso per un periodo superiore alle 6 ore per la stessa malattia
- Durata complessiva del vomito nei 3 gruppi di trattamento
- Numero di vomiti nei 3 gruppi di trattamento durante il periodo di follow-up
- Percentuale di soggetti che presentano eventi avversi.

I dati riguardanti le misure di esito saranno raccolti dal medico di guardia o dall'infermiere durante la permanenza del bambino in PS (o nelle altre strutture pediatriche deputate all'osservazione) con l'utilizzo di una scheda di rilevazione standardizzata. I pazienti saranno valutati a intervalli di 30 minuti per un tempo non inferiore alle 6 ore.

Durante la permanenza in Ospedale sia il medico che l'infermiere non conosceranno il trattamento che è stato assegnato.

Un follow-up telefonico sarà eseguito a 48 ore dalla dimissione dal PS, utilizzando una apposita scheda di rilevazione, da parte di un assistente ricercatore di ciascun centro che non sarà a conoscenza del trattamento eseguito.

Nota: È stato discusso se considerare il ricovero ospedaliero come misura di esito primaria. Tuttavia i criteri per il ricovero ospedaliero potrebbero essere molto diversi tra i vari Ospedali e i PS ed esistono tra i Centri varie tipologie di ricovero, compresa "l'osservazione breve", nelle modalità con cui viene definita e applicata. Una recente revisione della letteratura sui trial clinici sull'ondansetron conferma che quando è stata considerata l'ospedalizzazione come misura di esito è risultata esserci molta eterogeneità nei risultati ottenuti. Gli Autori considerano che i differenti criteri di ospedalizzazione possono spiegare questa variabilità. La definizione e la standardizzazione dei criteri di ricovero ospedaliero sono difficili da ottenere a causa delle caratteristiche diverse, da un punto di vista amministrativo e organizzativo, dei vari reparti di PS. È tuttavia da considerare che la reidratazione per via nasogastrica o endovenosa rappresenta una misura di esito spesso indicativa di ricovero ospedaliero (o di osservazione breve).

RANDOMIZZAZIONE

I pazienti saranno randomizzati a blocchi di nove, a ricevere l'ondansetron o il domperidone o il placebo. La lista di randomizzazione sarà generata utilizzando il software STATA e sarà stratificata per centro partecipante. La procedura di randomizzazione sarà centralizzata e gestita da uno statistico del Centro Coordinatore dello studio, indipendente rispetto alla ricerca.

La lista di randomizzazione sarà trasmessa a una farmacia centrale che si occuperà della preparazione e della fornitura dei farmaci attivi e del placebo. Questi saranno distribuiti direttamente dalla farmacia ai centri partecipanti.

Dopo la verifica dei criteri di inclusione e dopo il fallimento della prima somministrazione orale di soluzione reidratante, il medico o l'infermiere apriranno il contenitore contenente i farmaci da somministrare che presenta il numero più basso disponibile e una dose appropriata pro/kg sarà somministrata al paziente.

Tutti gli operatori sanitari e i partecipanti allo studio non saranno a conoscenza della lista di randomizzazione e delle preparazioni farmacologiche che sono state assegnate.

CECITÀ

Le preparazioni farmaceutiche saranno direttamente inviate ai centri partecipanti in contenitori chiusi, opachi e numerati in maniera consecutiva. Le preparazioni saranno rese indistinguibili per odore, sapore, colore. Gli operatori sanitari e i partecipanti allo studio non saranno a conoscenza del tipo di farmaco che verrà somministrato.

RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI

Un questionario dettagliato sulle caratteristiche demografiche, la storia medica, la presenza di allergie, la storia anamnestica e clinica dell'episodio di AG e degli eventuali farmaci somministrati, sarà compilato al momento del reclutamento dal medico di guardia.

I dati relativi alle misure di outcome saranno raccolte dal medico di guardia o dall'infermiere.

I pazienti saranno valutati ogni 30 minuti per un tempo minimo di 6 ore di osservazione. Quarantotto ore dopo la dimissione, un assistente ricercatore chiamerà al telefono la famiglia al fine di valutare, con l'utilizzo di un apposito questionario, l'evoluzione dei sintomi clinici gastrointestinali, l'eventuale successiva ospedalizzazione o il nuovo accesso alla struttura di PS.

Le informazioni saranno raccolte in un apposito database elettronico. La percentuale dei pazienti che si prevede potranno essere persi al follow-up, basandosi sui dati della letteratura e tenendo conto del breve periodo di osservazione dopo la dimissione, può essere stimata inferiore al 10%^{20,22}.

CALCOLO DELLA NUMEROSITÀ DEL CAMPIONE

In letteratura sono disponibili studi che hanno comparato l'ondansetron vs placebo, mentre non sono stati condotti studi che hanno comparato l'ondansetron vs il domperidone. I due studi che hanno valutato domperidone vs placebo sono di non adeguata qualità metodologica e con una numerosità campionaria molto bassa. Sulla base della letteratura disponibile è comunque possibile ipotizzare una maggiore efficacia dell'ondansetron sia rispetto al placebo che rispetto al domperidone. Il presente studio viene quindi disegnato come trial di superiorità.

Per il calcolo della numerosità campionaria ci siamo riferiti al trial clinico di Roslund et al²² che ha un disegno dello studio molto simile al nostro (reclutamento di bambini con AG dopo fallimento della prima somministrazione di ORS in PS). Tenendo in considerazione tali criteri stringenti di eleggibilità, si stima che il reclutamento di 540 bambini (180 per ogni braccio di trattamento) fornirà allo studio una potenza statistica dell'80% per identificare una modificazione nella percentuale di soggetti che richiedono la reidratazione nasogastrica o per via endovenosa dal 50% nel gruppo placebo al 35% nel gruppo domperidone, al 20% nel gruppo ondansetron, dato un errore tipo I a due code $<0,05$. Data la mancanza di stime disponibili, l'efficacia del domperidone è stata stimata come intermedia tra l'ondansetron e il placebo.

ANALISI STATISTICA

Le caratteristiche di base dei tre gruppi saranno confrontate con il test del chi-quadrato per le variabili categoriche e con l'analisi della varianza o con il test di Kruskal-Wallis (a seconda della distribuzione dei dati) per le variabili continue. I dati categorici saranno presentati come rischi relativi

e intervalli di confidenza al 95% mentre quelli continui come medie e deviazioni standard. Per le misure di esito categoriche le differenze tra i gruppi saranno valutate con il test del chi-quadrato; per le variabili continue mediante l'analisi della varianza o il test di Kruskal-Wallis, a seconda della distribuzione dei dati.

Le analisi saranno effettuate con il software STATA (versione 9), secondo l'analisi per intenzione di trattamento (intention-to-treat). Tutti i valori di p saranno a due code, con un valore di p inferiore a 0,05 usato per indicare la significatività statistica.

CARATTERISTICHE ORGANIZZATIVE

Coordinamento dello studio

Lo studio sarà coordinato dal Dipartimento di Pediatria e dall'Unità di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto per la l'Infanzia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste e dal Laboratorio per La Salute Materno Infantile, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano. Le Unità che coordinano lo studio saranno responsabili della formazione dei Centri partecipanti allo studio, delle procedure di randomizzazione, del monitoraggio, della raccolta e analisi dei dati, dei rapporti e delle pubblicazioni sui risultati dello studio, che ci si impegna a realizzare indipendentemente dai risultati dello studio stesso e a nome dell'intero gruppo di lavoro.

I pazienti saranno arruolati nelle seguenti 15 Strutture di Pronto Soccorso Pediatrico:

- Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Azienda Ospedaliera - Università di Padova (Referente: dott. Tiziana Zangardi)
- Unità Operativa di Pediatria, Ospedale GB Morgagni, Forlì (Referente: dott. Enrico Valletta)
- Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma (Referente: dott. Antonino Reale)
- Dipartimento di Emergenza Pediatrica, P.O. Spedali Civili, Brescia (referente: dott. Alberto Arrighini)
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Policlinico, Modena (referente: dott. Paolo Bertolani)
- Unità di Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Civile Maggiore, Verona (referente: dott. Paolo Biban)
- Divisione di Emergenza Pediatrica, Istituto "G. Gaslini", Genova (referenti: dott. Salvatore Renna, dott. Pasquale Di Pietro)
- Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera - Università di Parma (referente: dott. Maria Teresa Tondelli)
- Divisione di Emergenza Pediatrica, Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Firenze (Referenti: dott. Anna Pazzaglia, dott. Francesco Mannelli)
- Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Istituto per la l'Infanzia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste (Referenti: dott. Gianni Messi)
- Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Macerata (referente: dott. Paolo Francesco Perri)

- Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Ospedale Infantile “Regina Margherita”, Torino (Referente: dott. Antonio Francesco Urbino)
- Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Ospedale “Giuseppe Moscati”, Avellino (Referente: dott. Antonio Vitale)
- Dipartimento di Pediatria, Ospedale Castelli, Verbania (Referente: dott. Andrea Guala)
- Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Treviso (Referente dott. Liviana Da Dalt)

Tempistiche del lavoro

La durata complessiva dello studio è prevista in 24 mesi. Il reclutamento dei pazienti avverrà in un arco di tempo di 18 mesi. Ciascun paziente arruolato sarà monitorato ogni 30 minuti per un periodo minimo di 6 ore durante la permanenza in PS. Ciascun paziente sarà contattato telefonicamente dopo 48 ore dalla dimissione dall’ospedale al fine di valutare gli esiti a distanza. Incontri tra il centro Coordinatore e le singole Unità Operative partecipanti allo studio sono previsti ogni 8 mesi, con l’obiettivo di realizzare un aggiornamento sull’andamento dello studio e discutere eventuali criticità. Il rapporto finale dello studio è previsto entro 6 mesi dalla conclusione dello studio.

Buona pratica clinica e controllo della qualità

Diverse azioni saranno intraprese per garantire la qualità globale dello studio, e quindi per massimizzare la sua validità e affidabilità:

- il Comitato Direttivo realizzerà un monitoraggio della sicurezza, della qualità complessiva e dell’integrità scientifica dello studio. Qualsiasi problema dovesse emergere durante lo studio, compresa la valutazione di eventi avversi, sarà discusso dai membri del Comitato Direttivo e le decisioni saranno quindi condivise con le Unità partecipanti. Nel corso dello studio sarà realizzata da parte di membri del Comitato una visita di monitoraggio in ciascun centro;
- prima dell’inizio dello studio e ogni 8 mesi, saranno organizzati incontri tra il Centro Coordinatore e le Unità partecipanti per rendere standard le procedure, discutere lo svolgimento della ricerca e affrontare eventuali problemi emergenti;
- i Coordinatori delle diverse Unità partecipanti organizzeranno incontri locali di formazione con infermieri e medici coinvolti nello studio sul campo per spiegare e discutere procedure e flow chart;
- la procedura di randomizzazione sarà centralizzata presso il Centro Coordinatore e gestita da uno statistico indipendente;
- le preparazioni farmaceutiche saranno predisposte e inviate direttamente alle Unità Partecipanti da una farmacia centrale indipendente;
- i documenti prodotti per lo studio (scheda per la raccolta dei dati, database elettronico, consenso informato) saranno standard per tutte le Unità partecipanti;
- verranno predisposti e distribuiti documenti scritti sul processo dello studio e un manuale per infermieri e medici coinvolti nello studio sul campo con incluse istruzioni

su come compilare la scheda raccolta dati e il database elettronico;

- il database elettronico sarà periodicamente valutato dal Centro Coordinatore rispetto alla accuratezza della sua compilazione;
- un report sullo stato di avanzamento dello studio sarà prodotto ogni 8 mesi dal Centro Coordinatore.

MONITORAGGIO DELLA SICUREZZA

Definizione di evento avverso, reazione avversa e evento avverso serio (o grave)

Evento avverso (Adverse Event, AE): un AE è un evento clinico spiacevole che si verifica in un paziente o in un soggetto incluso in una sperimentazione in seguito alla somministrazione di un trattamento e che non ha necessariamente un rapporto di causalità con il trattamento stesso. Un AE può perciò essere qualsiasi segno (p.es. anche un risultato anormale di un esame di laboratorio), sintomo o patologia sfavorevole e non intenzionale, temporalmente associato con l’impiego di un prodotto medicinale, indipendentemente dal fatto che sia considerato o no associato al prodotto medicinale.

Reazione avversa (Adverse Drug Reaction, ADR): Si definisce reazione avversa da farmaco, qualsiasi risposta a un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che si verifica a prescindere dalla dose somministrata. Nel caso della reazione avversa, è possibile o quantomeno non può essere escluso un nesso causa-effetto tra il prodotto medicinale e l’evento osservato.

Evento avverso serio (SAE) o reazione avversa seria (SAR): Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che: provoca la morte; mette in pericolo la vita del paziente; richiede l’ospedalizzazione del paziente o prolunga l’ospedalizzazione; risulta in una persistente o significativa disabilità/incapacità.

Monitoraggio degli eventi avversi

Tutti gli eventi avversi che si manifestino nei pazienti coinvolti nello studio verranno raccolti e riportati dagli sperimentatori sulla scheda di raccolta dati. Saranno registrati tutti gli eventi avversi che si verifichino nelle prime 48 ore dopo la somministrazione dei trattamenti.

Procedure per la segnalazione degli eventi avversi seri (SAE)

Qualsiasi evento avverso serio dovrà essere segnalato immediatamente dallo sperimentatore al promotore dello studio. Alla segnalazione telefonica deve seguire una comunicazione scritta via fax o via e-mail, utilizzando un’apposita scheda di segnalazione. Si definiscono come sospette reazioni avverse serie e inattese (SUSAR, Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) le reazioni avverse gravi non attese sulla base delle informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il promotore è l’unico responsabile dell’invio dei report sulle SUSAR a tutti gli sperimentatori partecipanti, all’Agenzia Italiana del Farmaco e ai comitati etici in accordo con quanto previsto dalla normativa italiana e dalle linee guida ICH/GCP.

ASPETTI ETICI

Lo studio sarà sottoposto all'approvazione da parte dei Comitati Etici di tutte le Unità partecipanti che dovranno arruolare pazienti. Tutti i pazienti riceveranno adeguate informazioni, anche scritte, sullo studio e sarà proposta loro una apposita scheda per l'espressione del consenso informato. I dati saranno trattati ai sensi del Decreto Legge 196/03 (Art. 7 e 13) e della deliberazione n. 52 del 24 luglio 2008 del Garante per la protezione dei dati personali (GU n. 190 del 14-8-2008).

LO STUDIO È FINANZIATO DALL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA), BANDO PER LA RICERCA INDIPENDENTE 2008.

Codice AIFA: FARM8E53XM; Codice Eudract: 2010-019787- 36

Conflitto di interesse: non dichiarato.

Abbreviazioni

AAP: American Academy of Pediatrics

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AG: Gastroenterite acuta

ARNO: progetto ARNO (Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica)

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

DRG: Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi (Diagnosis-related group)

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

IVT: reidratazione per via endovenosa

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NNT: numero necessario da trattare per ottenere un esito (Number Needed to Treat)

ORS: soluzione di reidratazione orale

ORT: terapia di reidratazione orale

PS: Pronto Soccorso

RCT: trial controllato randomizzato

WHO: Organizzazione Mondiale della Sanità

Bibliografia

1. Malek MA, Curns AT, Holman RC, et al. Diarrhea and rotavirus-associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2006;117:1887-92.
2. Fontana M, Federico P, Cantucci S. Il ricovero pediatrico in Lombardia: cause, variabilità e possibile inappropriatelyzza. *Medico e Bambino* 2007;26:520-6.
3. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR RecommRep* 2003;52:1-16.

4. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:619-21.
5. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007;334:35-40.
6. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatr Rev* 2007;28:183-91.
7. Ozuah PO, Avner JR, Stein RE. Oral rehydration, emergency physicians, and practice parameters: a national survey. *Pediatrics* 2002;109:259-61.
8. Reis EC, Goepf JG, Katz S, Santosham M. Barriers to use of oral rehydration therapy. *Pediatrics* 1994;93:708-11.
9. British National Formulary 54. London: BMJ Publishing Group Ltd; RPS Publishing; 2007.
10. Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, et al. Extrapyramidal reactions in children treated with metoclopramide. *Ital J Pediatr* 2004;30:49-52.
11. Pfeil N, Uhlig U, Kostev K, et al. Antiemetic medications in children with presumed infectious gastroenteritis—pharmacoepidemiology in Europe and Northern America. *J Pediatr* 2008;153:659-62.
12. Albano F, Bruzzese E, Spagnuolo M, et al. Antiemetics for children with gastroenteritis: off label but still on in clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:402-4.
13. AAVV. Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie. *Gastrointestinali. Ricerca & Pratica* 2004;120:267-72.
14. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005506.
15. Szajewska H, Gieruszczak-Bialek D, Dylag M. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:393-400.
16. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:858-65.
17. Stork CM, Brown KM, Reilly TH, Secreti L, Brown LH. Emergency department treatment of viral gastritis using intravenous ondansetron or dexamethasone in children. *Acad Emerg Med* 2006;13:1027-33.
18. Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2002; 109(4):e62. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/e62>.
19. Ramsook C, Sahagun-Carreón I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med* 2002;39:397-403.

20. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med* 2006;354:1698-705.
21. Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, et al. Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:185-91.
22. Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2008;52:22-9.
23. Van Eygen M, Dhondt F, Heck E, Ameryckx L, Van Ravensteyn H. A double-blind comparison of domperidone and metoclopramide suppositories in the treatment of nausea and vomiting in children. *Postgrad Med J* 1979;55(suppl 1):36-9.
24. Dhondt F, Traen S, VanEygen M, Baran D, Willaert H. Domperidone (R-33812) suppositories: an effective antiemetic agent in diverse pediatric conditions: multi center trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 1978;24:912-23.
25. Marchetti F, Santuccio C per il gruppo di lavoro sui Farmaci Pediatrico AIFA. Il Trattamento farmacologico del vomito: bilancio tra i rischi e benefici. *Bif* 2007;5:1-16 (inserto).