

La reidratazione orale e l'uso dell'ondansetron e del domperidone nella gastroenterite

L'esperienza di un trial multicentrico italiano

FEDERICO MARCHETTI^{1,2}, MAURIZIO BONATI³, ALESSANDRA MAESTRO², DAVIDE ZANON², FRANCESCA ROVERE², ALBERTO ARRIGHINI⁴, EGIDIO BARBI², PAOLO BERTOLANI⁵, PAOLO BIBAN⁶, LIVIANA DA DALT⁷, ANDREA GUALA⁸, ELISA MAZZONI⁹, ANNA PAZZAGLIA¹⁰, PAOLO FRANCESCO PERRI¹¹, ANTONINO REALE¹², SALVATORE RENNA¹³, ANTONIO FRANCESCO URBINO¹⁴, ENRICO VALLETTA¹⁵, ANTONIO VITALE¹⁶, TIZIANA ZANGARDI¹⁷, ANTONIO CLAVENNA³, LUCA RONFANI², a nome del Gruppo di Studio SONDO (Studio ONDansetron vs DOmperidone)

¹Pediatria, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna; ²IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste; ³Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano; ⁴Pediatria, AO Spedali Civili, Brescia; ⁵Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia; ⁶Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Verona; ⁷Pediatria, Ospedale di Treviso; ⁸Pediatria, Ospedale di Verbania; ⁹Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna; ¹⁰Ospedale "A. Meyer", Firenze; ¹¹Pediatria, Ospedale di Macerata; ¹²IRCCS "Bambino Gesù", Roma; ¹³Istituto "G. Gaslini", Genova; ¹⁴Pediatria, Ospedale "Regina Margherita", Torino; ¹⁵Pediatria, Ospedale di Forlì, AUSL della Romagna; ¹⁶Pediatria, Ospedale di Avellino; ¹⁷Pediatria, Università di Padova

Questo studio condotto in 15 Pronto Soccorso pediatrici italiani risponde ad alcuni quesiti ancora aperti nella comune gestione del bambino con gastroenterite: quanti bambini riescono a bere la soluzione reidratante orale? E in quelli che la vomitano quale farmaco andrebbe utilizzato? (vedi anche l'Editoriale).

La gastroenterite acuta (*acute gastroenteritis*, AGE) è la principale causa di vomito acuto nei bambini di età inferiore ai 3 anni e uno dei motivi più frequenti di accesso al Pronto Soccorso (PS) pediatrico e di ospedalizzazione^{1,2}. Negli Stati Uniti, 1,5 milioni di bambini sotto i 5 anni ricevono ogni anno una diagnosi di AGE e questa condizione è responsabile di circa il 13% di tutti i ricoveri ospedalieri¹. La complicanza più frequente è la disidratazione. In Europa, sono segnalati ogni anno almeno 230 morti e oltre 87.000 ricoveri di bambini sotto i 5 anni di età con AGE³.

Nella fase iniziale della AGE, il vomito è riportato nel 75% dei bambini con infezione da rotavirus⁴. Il vomito è una causa diretta della perdita di liquidi e può anche ostacolare il successo del trattamento con la soluzione reidratante orale (ORS).

Il trattamento farmacologico sintomatico per il vomito è ancora oggetto di dibattito e non è incluso nelle attuali raccomandazioni di tutte le linee guida (LG) per il trattamento della

ORAL REHYDRATION AND THE USE OF ONDANSETRON AND OF DOMPERIDONE IN ACUTE GASTROENTERITIS: AN ITALIAN MULTICENTRIC TRIAL (Medico e Bambino 2017;36:21-29)

Key words

Acute gastroenteritis, Ondansetron, Domperidone, Oral rehydration, Intravenous rehydration

Summary

Background - Vomiting limits the success of oral rehydration in children with acute gastroenteritis (AGE). A double-blind randomized trial was conducted to compare the efficacy of ondansetron and domperidone for the symptomatic treatment of vomiting in children with AGE who have failed oral rehydration.

Methods - After failure of initial oral rehydration administration, children aged 1-6 years admitted for gastroenteritis to the paediatric emergency units of 15 hospitals in Italy were randomized to receive one oral dose of ondansetron (0.15 mg/kg) or domperidone (0.5 mg/kg) or placebo. The primary outcome was the percentage of children receiving nasogastric or intravenous rehydration.

Results - 1313 children were eligible for the first attempt with oral rehydration solution, which was successful for 832 (63.4%); 356 underwent randomization: 118 to placebo, 119 to domperidone, and 119 to ondansetron. Fourteen (11.8%) needed intravenous rehydration in the ondansetron group vs 30 (25.2%) and 34 (28.8%) in the domperidone and placebo groups, respectively. Ondansetron reduced the risk of intravenous rehydration by over 50%, both vs placebo (RR 0.41, 98.6% CI 0.20-0.83) and domperidone (RR 0.47, 98.6% CI 0.23-0.97). No differences for adverse events were seen among groups.

Conclusions - In a context of emergency care, 6 out of 10 children aged 1-6 years with vomiting due to gastroenteritis and without severe dehydration can be managed effectively with the administration of oral rehydration solution alone. In children who fail oral rehydration, a single dose of oral ondansetron reduces vomiting and facilitates oral rehydration and may thus be well suited for use in the emergency department. Domperidone was not effective for the symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis.

AGE in età pediatrica^{5,7}. I medici e genitori in PS preferiscono la reidratazione per via endovenosa (IVT) per la disidratazione lieve o moderata quando il vomito è il sintomo principale^{8,9}. È presumibile che un trattamento antiemetico efficace potrebbe comportare una riduzione dell'uso della IVT.

Sono disponibili differenti farmaci antiemetici, spesso utilizzati *off-label* per prevenire o ridurre il vomito nei bambini^{10,11}. In Francia, Spagna, Italia e in altri Paesi europei, l'antagonista del recettore della dopamina, domperidone, è stato sino a qualche tempo fa il trattamento antiemetico preferito¹². L'ondansetron viene somministrato a solo una piccola percentuale di bambini e il suo utilizzo varia significativamente nei diversi contesti di cura^{13,14}.

In letteratura l'efficacia dei farmaci sintomatici nel ridurre il vomito acuto da AGE in età pediatrica è stata valutata principalmente per l'ondansetron^{15,19}. I risultati degli studi dimostrerebbero che l'ondansetron, rispetto al placebo, aumenta la proporzione di pazienti che smettono di avere vomito, riduce il tasso di ricovero ospedaliero e la necessità di ricorso all'IVT. Tuttavia, non tutti questi studi hanno valutato l'utilizzo in prima istanza della ORS durante la permanenza in ospedale, prima della somministrazione dell'antiemetico¹⁸, e manca una valutazione comparativa adeguata tra domperidone e ondansetron^{4,20}. Per quanto riguarda l'uso di domperidone, solo pochi studi sono stati pubblicati in letteratura e risultano di bassa qualità metodologica e con risultati inconsistenti^{4,15,17,18,23}.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se la somministrazione orale di ondansetron vs domperidone o placebo, dopo un primo tentativo con ORS, impedisca il ricorso alla reidratazione IVT o nasogastrica nei bambini con vomito da AGE di età compresa tra 1 e 6 anni.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Lo studio prospettico, multicentrico, in doppio cieco randomizzato e controllato ha

coinvolto i bambini con AGE che hanno avuto accesso nei reparti pediatrici di PS ed Emergenza-Urgenza di 15 Ospedali italiani.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha finanziato lo studio nell'ambito dei bandi per la ricerca indipendente 2008, compreso il rimborso dei costi di produzione dei farmaci da parte di MontereSearch Srl (www.montereSearch.it), che non ha avuto alcun ruolo nel processo di progettazione e di conduzione dello studio. Lo studio non ha ricevuto finanziamenti da parte di industrie farmaceutiche.

Al momento dell'arruolamento, ai genitori è stata consegnata e illustrata una documentazione contenente informazioni dettagliate sullo studio, la tipologia di intervento, i possibili eventi avversi associati ai trattamenti. Il consenso informato è stato ottenuto dai genitori di ogni bambino che ha partecipato allo studio.

Lo studio è stato coordinato dall'IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo" di Trieste e dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. Il protocollo dello studio è stato pubblicato in precedenza².

Box 1 - DIAGNOSI CLINICA DI GASTROENTERITE ACUTA

Si fa riferimento alle linee guida del NICE⁶ che raccomanda:

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

- recente modifica nella consistenza delle feci: molli o acquose
- recente esordio 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 °C
 - età maggiore di 3 mesi: > 39 °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

Box 2 - SCORE CLINICO DI DISIDRATAZIONE

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

Disidratazione severa definita da:
 bambini < 24 mesi: punteggio finale ≥ 18
 bambini ≥ 24 mesi: punteggio finale ≥ 16

Da voce bibliografica 26, modificata.

Box 3 - PROTOCOLLO STANDARD PER LA SOMMINISTRAZIONE DI SOLUZIONE REIDRATANTE ORALE NELLO STUDIO

1° ora

Età tra 1 e 2 anni: 50 ml 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 ½ cucchiaino da caffè (equivalente a 1,5 ml) ogni 2 minuti

Età tra 3 e 6 anni: 100 ml 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 ml) ogni 2 minuti

Dalla 2° alla 6° 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

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.

Pazienti

I bambini reclutati avevano un'età compresa tra 1 e 6 anni e una storia di vomito non biliare e non ematico nelle precedenti 24 ore, con o senza diarrea, e con una diagnosi presuntiva di AGE (Box 1).

I criteri di esclusione erano: uso di farmaci antiemetici o di farmaci antidiarroici nelle 6 ore precedenti all'arrivo in PS; presenza di sottostanti malattie croniche; disidratazione grave, definita da un punteggio dello score di disidratazione ≥ 18 per i bambini con età < 24 mesi o ≥ 16 per i bambini con età ≥ 24 mesi (Box 2)²⁵; ipersensibilità nota a ondansetron o domperidone; uso concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT (macrolidi, ketoconazolo, salmeterolo, ciprofloxacina, fluconazolo, levofloxacina, trimetoprim); barriere linguistiche o impossibilità di eseguire il follow-up telefonico.

Randomizzazione e mascheramento

I pazienti sono stati randomizzati in blocchi fissi di nove a ricevere ondansetron o domperidone o placebo in un rapporto 1:1:1. La lista di randomizzazione è stata generata utilizzando il software STATA ed è stata stratificata in base ai centri partecipanti. La procedura di randomizzazione è stata centralizzata. La sequenza di randomizzazione è stata trasmessa al servizio di sviluppo farmaceutico (Monteresearch Srl), che ha preparato e inviato direttamente agli Ospedali i farmaci attivi e il placebo in buste chiuse, opache e numerate, indistinguibili per sapore, odore e aspetto. Lo sciroppo è stato preferito ad altre formulazioni perché consente la preparazione di soluzioni a diversa concentrazione in un basso volume, basandosi solo sul peso del bambino (ml/kg). I ricercatori dello studio e i partecipanti non

erano a conoscenza della lista di randomizzazione e la somministrazione del farmaco era in cieco.

Procedure

Dopo aver verificato i criteri di inclusione ed esclusione, è stata effettuato un primo tentativo di ORS adottando un protocollo standard (Box 3). In caso di fallimento nella somministrazione dell'ORS, definito come comparsa di vomito dopo la ORS o rifiuto della soluzione dopo tre tentativi, i bambini sono stati randomizzati a ricevere una somministrazione orale di:

- ondansetron sciroppo (0,15 mg/kg);
- domperidone sciroppo (0,5 mg/kg);
- placebo sciroppo.

Ai bambini che vomitavano entro 15 minuti dall'assunzione del farmaco, veniva somministrata una seconda dose. Un nuovo tentativo con ORS è stato effettuato da 45 a 60 minuti dopo il primo trattamento. I bambini sono stati rivalutati a intervalli di 30 minuti per un minimo di 6 ore e i dati sono stati raccolti a ogni valutazione. Un follow-up telefonico è stato 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.

Misure di esito

Primarie

Percentuale dei pazienti che necessitano di reidratazione con sondino nasogastrico o per via endovenosa per il fallimento della ORS (per vomito o rifiuto nell'assunzione) dopo la somministrazione del farmaco sintomatico.

Secondarie

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

Profilo di sicurezza

Qualsiasi evento avverso serio doveva essere segnalato immediatamente dallo sperimentatore al promotore dello studio. Alla segnalazione telefonica doveva seguire una comunicazione scritta via fax o via e-mail, utilizzando un'apposita scheda di segnalazione.

Sono state definite come "sospette reazioni avverse serie e inattese" (SUSAR, Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions) le reazioni avverse gravi non attese sulla base delle informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il Centro di coordinamento era responsabile dell'invio dei report sulle SUSAR a tutti gli sperimentatori partecipanti, all'AIFA e ai comitati etici.

Analisi statistica

Per il calcolo della numerosità campionaria abbiamo fatto riferimento al trial clinico di Roslund e coll.²⁶ che attuava un protocollo simile al nostro, con reclutamento di bambini con AGE dopo fallimento della prima somministrazione di ORS in PS. È stato stimato, utilizzando il metodo di Fleiss con correzione di continuità, che il reclutamento di 540 bambini (180 per ogni braccio di trattamento) avrebbe fornito allo studio una potenza statistica dell'80% per identificare una modifica 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 1 a due code $< 0,05$. Data la mancanza di studi clinici adeguati, l'efficacia del domperidone è stata stimata come intermedia tra l'ondansetron e il placebo.

Data la difficoltà di arruolare pazienti per l'inatteso successo della prima somministrazione di ORS, in accordo con lo sponsor dello studio (AIFA) sono state realizzate due analisi *ad interim* dei risultati (con eventuale analisi finale in caso di non raggiungimento dei criteri di chiusura del trial), secondo i criteri restrittivi di O'Brien-Fleming. La prima, realizzata a luglio 2013

cioè due anni dopo l'arruolamento del primo soggetto nello studio, prevedeva come regola per la chiusura anticipata dello studio il raggiungimento di una differenza tra gruppo ondansetron e gruppo domperidone o placebo con p pari a 0,0005; la seconda, realizzata 6 mesi dopo (novembre 2013), prevedeva come regola per la chiusura anticipata il raggiungimento di una p pari a 0,014. La seconda analisi *ad interim* ci ha permesso di chiudere il *trial* con un campione finale di 356 bambini.

I risultati delle variabili categoriche sono presentati come numeri, percentuali e, dove appropriato, rischi relativi e intervalli di confidenza (IC), quelli delle variabili continue come mediane e intervalli interquartili (IQR). Le differenze tra ondansetron vs placebo e ondansetron vs domperidone sono state valutate con il test del chi-quadrato per le variabili categoriche e con il test non parametrico di Mann-Whitney per le variabili continue (i dati non presentavano infatti una distribuzione normale). Tutti i valori di p sono basati su confronti separati e di conseguenza non sono stati applicati aggiustamenti per confronti multipli. Le analisi sono state realizzate con il software SPSS (versione 21.0), secondo l'analisi per intenzione al trattamento (*intention-to-treat*). Tutti i valori di p sono a due code. Sulla base dei criteri di O'Brien-Fleming, per indicare la significatività statistica si è considerato un valore di $p < 0,014$ e sono stati calcolati IC al 98,6%.

RISULTATI

In totale sono stati valutati 1438 bambini con AGE di cui 1313 sono stati sottoposti al primo tentativo di ORS, che è risultato efficace in 832 casi (63,4%). Dei rimanenti 481 bambini, 125 (25,9%) sono stati esclusi poiché i genitori non hanno dato il consenso, mentre 356 sono stati randomizzati: 119 con l'utilizzo di domperidone, 119 di ondansetron e 118 di placebo (*Figura 1*). Le caratteristiche di base dei tre gruppi sono risultate sovrapponibili (*Tabella I*).

Nella maggior parte dei casi (315/356, 88,5%) il vomito non ha interferito con la prima somministrazione del trattamento assegnato, mentre per 22 pazienti che hanno ricevuto il domperidone (18,5%), 8 l'ondansetron (6,7%) e 11 il placebo sciroppo (9,3%) è stato necessario somministrare una seconda dose entro 15 minuti dalla pri-

ma. Cinque bambini (4 appartenenti al gruppo del domperidone e uno a quello dell'ondansetron) hanno vomitato immediatamente dopo la seconda dose. Tre di questi hanno ricevuto una dose in aperto di ondansetron e 2 sono stati trattati con reidratazione per via endovenosa.

Nessun bambino ha ricevuto la reidratazione con sondino nasogastrico. La reidratazione per via endovenosa è stata utilizzata in 78 casi su 356 (21,9%): 14 appartenenti al gruppo ondansetron (11,8%), 30 (25,2%) al gruppo domperidone e 34 (28,8%) al gruppo placebo. Il trattamento con ondansetron ha ridotto il rischio di ricorso alla IVT in più del 50% dei casi, sia rispetto al domperidone (RR: 0,47; IC 98,6%: 0,23-0,97) che al placebo (RR: 0,41; IC 98,6%: 0,20-0,83) (*Tabella II*). La stima del *number needed to treat* (NNT) con ondansetron vs domperidone è risultata essere pari a 8 (IC 95%: 5-28) vs placebo 6 (IC 95%: 4-15).

Il trattamento con ondansetron ha dimezzato la percentuale di soggetti con tempo di osservazione in PS superiore alle 6 ore, sia nei confronti dei casi trattati con domperidone che con placebo, mentre il numero di pazienti ricoverati era simile in tutti e tre i gruppi (*Tabella II*).

Il trattamento con ondansetron ha ridotto significativamente il numero di bambini con episodi di vomito durante il periodo di osservazione in PS e ha mostrato una maggior efficacia nel secondo tentativo di trattamento con la ORS; inoltre ha ridotto significativamente la necessità di eseguire esami di laboratorio rispetto al trattamento con placebo (*Tabella II*). Non si è osservata una differenza tra i tre gruppi rispetto alla percentuale di bambini con episodi di diarrea, mentre il numero medio degli episodi è risultato superiore nel gruppo ondansetron (2,0 episodi vs 1,0 nel gruppo domperidone e 1,5 nel gruppo placebo) (*Tabella II*).

Dopo la dimissione non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i tre gruppi per i casi riammessi in PS per la stessa patologia, e per la frequenza e il numero di episodi di vomito e diarrea a distanza di 24 e 48 ore dalla dimissione (*Tabella III*).

Non è stato osservato alcun evento avverso grave. Un totale di 13 pazienti hanno presentato un avvento avverso lieve: 6 in seguito al trattamento con ondansetron, 5 con domperidone, e 2 con placebo. In tutti e tre i gruppi si sono riscontrati episodi di sonnolenza, astenia, irritabilità, diarrea o dolore addominale.

DISCUSSIONE

Il successo della reidratazione orale

Lo studio dimostra un tasso di successo del primo tentativo della ORS pari al 63,4% in più di 1300 bambini che presentavano una AGE con uno stato di disidratazione non severa. Ciò significa che in PS 6 bambini su 10 di età compresa tra 1-6 anni con vomito da AGE senza disidratazione o con disidratazione da lieve a moderata possono essere trattati con la sola reidratazione orale, senza che sia necessario somministrare farmaci. Questo risultato è in linea con le percentuali riportate in una revisione della *Cochrane*^{17,18}.

L'efficacia del trattamento farmacologico

Nei bambini che non è stato possibile reidratare in prima istanza per via orale, la somministrazione di una singola dose di ondansetron migliora la possibilità di successo della ORS. In particolare il trattamento con ondansetron riduce il numero di pazienti che necessitano di IVT di oltre il 50%, sia nei confronti del domperidone che del placebo (*Tabella II*), in accordo con i risultati di altri RCT^{15-19,26,27}. I risultati forniscono una chiara evidenza dell'efficacia dell'ondansetron anche rispetto alle altre misure di esito dello studio. Il tasso di ospedalizzazione è minore per il gruppo ondansetron rispetto ai gruppi domperidone e placebo anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa, cosa invece documentata nei lavori di metanalisi (RR: 0,41; IC 95%: 0,29-0,59)¹⁸. Nel presente studio la necessità di un periodo di osservazione superiore alle sei ore è risultata essere significativamente minore nel gruppo ondansetron.

In linea con i risultati di altri RCT, nei tre gruppi non è stata osservata alcuna differenza nella percentuale di

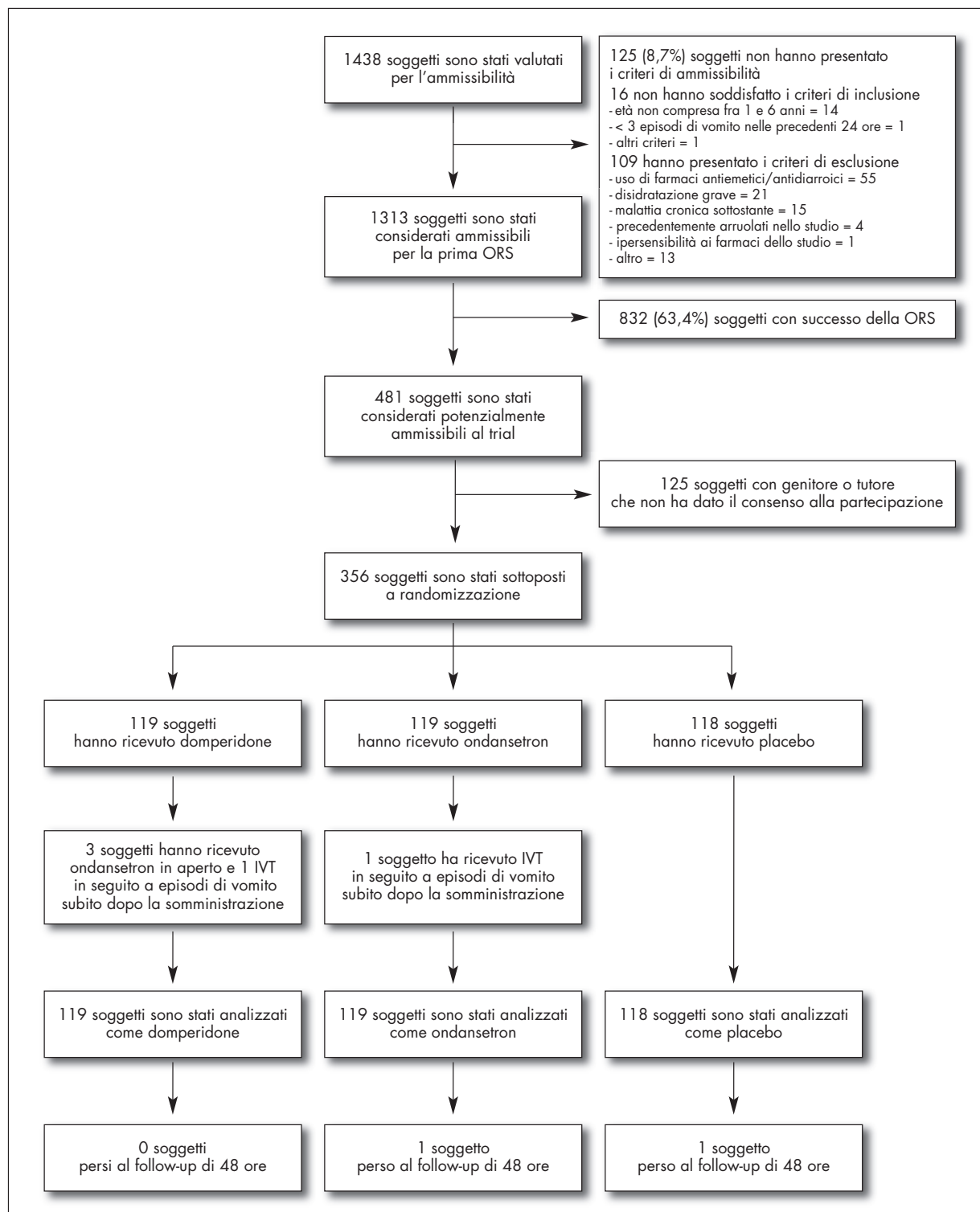


Figura 1. Diagramma di flusso dello studio: valutazione, randomizzazione e follow-up.

CARATTERISTICHE DI BASE DEI SOGGETTI ARRUOLATI NELLO STUDIO

	Ondansetron (119 soggetti)	Domperidone (119 soggetti)	Placebo (118 soggetti)
Età (anni)	3,1 (2,1-4,2)	3,2 (1,9-4,6)	3,3 (2,1-4,7)
Maschio	57 (47,9%)	65 (54,6%)	54 (45,8%)
Peso (kg)	14,2 (11,5-18,2)	14,5 (11,7-17,5)	15,5 (12,7-18,3)
Altezza (cm)*	98,5 (89,0-110,0)	99,0 (86,8-110,0)	99,0 (88,5-110,5)
Durata degli episodi di vomito prima dell'arruolamento (ore)	10,0 (6,0-24,0)	9,0 (5,0-18,0)	12,0 (7,0-21,0)
Numero di episodi di vomito nelle ultime 24 ore	7,0 (5,0-10,0)	8,0 (6,0-10,0)	8,0 (5,8-10,0)
nelle ultime 6 ore	5,0 (3,0-7,0)	6,0 (4,0-7,0)	5,0 (3,0-7,3)
Presenza di diarrea	51 (42,9%)	47 (39,5%)	49 (41,5%)
Farmaci assunti nelle ultime 6 ore	19 (16,0%)	21 (17,6%)	17 (14,4%)
Punteggio totale di disidratazione	8,0 (7,0-9,0)	8,0 (7,0-9,0)	8,0 (7,0-9,0)
Punteggio di disidratazione per categoria			
nessuna disidratazione	63 (52,9%)	69 (58,0%)	59 (50,0%)
disidratazione da lieve a moderata**	56 (47,1%)	50 (42,0%)	59 (50,0%)
soggetti che necessitano di una seconda dose a causa di vomito entro 15 minuti	8 (6,7%)	22 (18,5%)	11 (9,3%)

I dati sono espressi in %; mediana (IQR).

*Disponibile per 277 soggetti (94 domperidone, 90 ondansetron, 93 placebo); **Punteggio 10-17 se di età < 24 mesi; punteggio 8-15 se età > 24 mesi.

Tabella I

MISURE DI OUTCOME DURANTE LA PERMANENZA IN PRONTO SOCCORSO

	Ondansetron (119 soggetti)	Domperidone (119 soggetti)	Placebo (118 soggetti)	Ondansetron vs placebo RR (IC 98,6%), p	Ondansetron vs domperidone RR (IC 98,6%), p
Soggetti che ricevono reidratazione nasogastrica o endovenosa (misure di esito primarie)	14 (11,8%)	30 (25,2%)	34 (28,8%)	0,41 (0,20 - 0,83), p = 0,001	0,47 (0,23 - 0,97), p = 0,008
Soggetti che necessitano di osservazione in PS per più di 6 ore per la stessa malattia	20 (16,8%)	37 (31,1%)	39 (33,1%)	0,51 (0,28 - 0,92), p = 0,004	0,54 (0,30 - 0,99), p = 0,01
Soggetti che richiedono il ricovero ospedaliero	10 (8,4%)	16 (13,4%)	20 (16,9%)	0,50 (0,20 - 1,22), p = 0,05	0,63 (0,24 - 1,60), p = 0,21
Soggetti con episodi di vomito durante la permanenza in PS	20 (16,8%)	53 (44,5%)	49 (41,5%)	0,41 (0,23 - 0,71), p < 0,0001	0,38 (0,22 - 0,66), p < 0,0001
Numero di episodi di vomito durante la permanenza in PS	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	p = 0,02	p = 0,04
Successo al secondo tentativo ORS	107 (89,9%)	78 (65,5%)	76 (64,4%)	1,40 (1,16 - 1,68), p < 0,0001	1,37 (1,15 - 1,64), p < 0,0001
Soggetti per cui si richiedono test di laboratorio*	17 (14,3%)	31 (26,1%)	37 (32,2%)	0,44 (0,23 - 0,85), p = 0,001	0,55 (0,28 - 1,07), p = 0,02
Soggetti con episodi di diarrea durante la permanenza in PS	33 (27,7%)	26 (21,8%)	20 (16,9%)	1,64 (0,88 - 3,04), p = 0,05	1,27 (0,72 - 2,22), p = 0,29
Numero di episodi di diarrea durante la permanenza in PS	2,0 (1,5-4,5)	1,0 (1,0-2,0)	1,5 (1,0-2,0)	p = 0,02	p = 0,004

I dati sono espressi in %; mediana (IQR) o rischio relativo (intervallo di confidenza 98,6%); PS = Pronto Soccorso.

*Disponibile per 353 soggetti.

Tabella II

pazienti riammessi in PS entro 48 ore dalla dimissione. Questa percentuale è minore di quella riportata nel RCT di Freedman e simile a quella riportata in un altro studio^{26,28}.

Si sono verificati pochi eventi avversi di grado lieve in seguito alla somministrazione di ondansetron, tutti risolti rapidamente senza alcuna conseguen-

za per i bambini. In particolare, sebbene il gruppo ondansetron presentasse un numero medio di episodi di diarrea maggiore (in media un episodio in più), tale aumento è minore rispetto a quello descritto in altri RCT^{17,18}, e sembra non avere alcuna rilevanza clinica, specialmente rispetto all'efficacia del farmaco sulla riduzione del vomito.

Lo studio non ha consentito di rilevare la frequenza di eventi avversi rari ma gravi, come ad esempio le aritmie cardiache. La *Food and Drug Administration* (FDA) nel settembre 2011 raccomandava di monitorare tramite elettrocardiogramma i pazienti con possibili alterazioni elettrolitiche a cui era stato somministrato ondansetron, a

MISURE DI OUTCOME AL FOLLOW-UP TELEFONICO

	Ondansetron (118 soggetti)	Domperidone (119 soggetti)	Placebo (117 soggetti)	Ondansetron vs placebo RR (IC 98,6%), p	Ondansetron vs domperidone RR (IC 98,6%), p
Soggetti riammessi in PS per la stessa malattia dopo la dimissione	11 (9,3%)	12 (10,1%)	13 (11,1%)	0,84 (0,32 - 2,18), p = 0,65	0,92 (0,35 - 2,45), p = 0,84
Soggetti con episodi di vomito nel periodo di follow-up di 48 ore	36 (30,5%)	27 (22,7%)	41 (35,0%)	0,87 (0,55 - 1,38), p = 0,46	1,35 (0,79 - 2,30), p = 0,17
Numero di episodi di vomito nelle ultime 24 ore di follow-up	1,0 (1,0-3,3)	2,0 (1,0-3,0)	1,5 (1,0-3,1)	p = 0,87	p = 0,46
Soggetti con episodi di diarrea nel periodo di follow-up di 48 ore	49 (41,5%)	51 (42,9%)	44 (37,6%)	1,10 (0,74 - 1,64), p = 0,54	0,97 (0,67 - 1,41), p = 0,84
Numero di episodi di diarrea nelle ultime 24 ore di follow-up	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (1,0-5,0)	p = 0,31	p = 0,32

I dati sono espressi in %; mediana (IQR) o rischio relativo (intervallo di confidenza 98,6%); PS = Pronto Soccorso.

Tabella III

causa del rischio di prolungamento dell'intervallo del QT⁴. Recentemente studi di sorveglianza su larghe casistiche di pazienti in età pediatrica hanno dimostrato che l'ECG di *routine* e la valutazione degli elettroliti non sono necessari prima della somministrazione per via orale di una singola dose di ondansetron, in assenza di documentati fattori di rischio aritmogeni noti^{29,30}. In un recente studio retrospettivo su 37.794 bambini che avevano ricevuto 199.773 dosi di ondansetron, solo sette bambini (3 su centomila) hanno sviluppato aritmia ventricolare entro ventiquattro ore dalla somministrazione³⁰. In tutti i casi si trattava di bambini con cardiopatia congenita o disfunzione cardiaca o miocardiopatia aritmogena di base e che avevano anche una alterazione elettrolitica e/o assumevano farmaci in grado di allungare il QT. La somministrazione di ondansetron richiede quindi cautela e il monitoraggio dell'ECG nei pazienti con patologia cardiaca di base e/o che assumono altri farmaci di per sé aritmogeni, ma non merita particolari precauzioni, soprattutto quando usato in monodose, in tutti gli altri casi.

Il domperidone non è risultato efficace per nessuna misura di esito considerata, sia primaria che secondaria (Tabella II). Le evidenze disponibili sull'efficacia del domperidone si ricavano da pochi studi condotti su casistiche molto limitate come numero di pazienti, con una bassa qualità metodologica e con risultati discordanti^{4,15,17-23}. L'unico studio randomizzato che ha confrontato il trattamento con domperidone per

via orale con il placebo ha dimostrato che il farmaco, in associazione con ORS, non riduce gli episodi di vomito nelle fasi iniziali della AGE²³.

Si è scelto di inserire il trattamento con domperidone nel presente RCT poiché viene comunemente prescritto ai bambini con AGE in molti Paesi, compresa l'Italia^{10-12,23,30}, ed è autorizzato in Europa per il "trattamento della nausea e del vomito" anche nella popolazione pediatrica, sebbene non ci sia evidenza in merito alla sua efficacia. Recentemente l'autorizzazione per l'utilizzo del domperidone per queste condizioni cliniche è stata soggetta a restrizioni a causa dei possibili rischi di gravi aritmie, in particolare nel caso di una dose eccessiva del farmaco^{4,31-33}. Inoltre, l'occorrenza di reazioni extrapiramidali associate al trattamento con domperidone è stata documentata in diversi *case report* e in sorveglianze *post-marketing*²⁴.

Limiti dello studio

Il limite principale del nostro studio è rappresentato dalla chiusura anticipata del reclutamento e dal conseguente non raggiungimento della dimensione del campione inizialmente stimata, aspetto già descritto per gli studi finanziati con fondi pubblici nel Regno Unito³⁵. Nel presente studio il non raggiungimento della numerosità prevista inizialmente è dovuto al successo del primo tentativo di ORS. Inoltre, in mancanza di evidenze in letteratura, si è stimato che l'efficacia del domperidone fosse intermedia tra quella dell'ondan-

setron e del placebo, ma tale ipotesi non è stata confermata dai risultati dello studio. Tuttavia, il presente RCT è il più ampio studio condotto finora e pubblicato in letteratura sull'uso dei farmaci antiemici nei bambini con AGE.

Implicazioni per la pratica

Il presente studio contribuisce a fornire evidenze per la corretta gestione della AGE nella fascia di età tra 1 e 6 anni, che è quella con la più alta incidenza della patologia e con una relativa scarsa evidenza di approcci farmacologici efficaci, anche in merito al profilo di sicurezza.

Lo studio presenta vari punti di forza:

- si tratta di uno studio *no profit* che è stato finanziato da fondi pubblici dell'AIFA;
- l'utilizzo iniziale della ORS e la randomizzazione solo dei bambini in cui era fallito il primo tentativo di reidratazione ha consentito di dimostrare il grado di successo della ORS nei casi con AGE senza disidratazione grave e l'efficacia dei trattamenti proposti (ondansetron o domperidone) per i casi che avevano fallito il primo tentativo di ORS.

I risultati confermano quelli delle più recenti revisioni sistematiche sull'efficacia dell'ondansetron e indicano chiaramente che le LG per il trattamento dei bambini con AGE dovrebbero essere aggiornate prevedendo l'utilizzo di una singola dose di ondansetron per via orale qualora gli episodi di vomito continuino dopo il primo tentativo di ORS¹⁸. Que-

sto semplice intervento farmacologico riduce la necessità di ricorrere a IVT, il ricorso a esami di laboratorio, il disagio del sintomo vomito e il tempo trascorso in PS. Attualmente, alcune LG, in particolare quelle dell'America del Nord⁷, consigliano l'uso di ondansetron nei bambini con AGE di età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni di età, mentre altre, comprese quelle ESPGHAN e NICE^{4,6}, sono più conservative anche a seguito dell'avvertenza dell'FDA sugli effetti avversi potenzialmente gravi dell'ondansetron, che sono stati recentemente smentiti su larghe casistiche di pazienti che non presentano un fattore di rischio per aritmia.

In Italia attualmente l'uso dell'ondansetron è autorizzato solo per il trattamento del vomito da chemioterapia nei bambini con età superiore a 6 mesi. Anche alla luce dei risultati del presente studio, un allargamento dell'autorizzazione per il trattamento dei casi con AGE in cui vi è una persistenza del sintomo vomito dopo il primo tentativo di ORS sarebbe auspicabile.

In merito al domperidone, vista l'inefficacia dimostrata dal presente RCT, i risultati inconcludenti degli studi precedenti e i possibili effetti collaterali riportati in letteratura, il farmaco non dovrebbe essere utilizzato nel trattamento sintomatico del vomito da AGE in età pediatrica.

L'obiettivo del lavoro non ha previsto un'analisi farmacoeconomica. Tuttavia uno studio precedente ha dimostrato che la somministrazione di ondansetron per via orale a bambini con disidratazione ed episodi di vomito dovuti ad AGE ha portato un notevole risparmio economico³⁶.

In prospettiva si rende necessario valutare la trasferibilità di questi risultati in merito all'uso dell'ondansetron nella pratica clinica del PS pediatrico³⁷ e anche domiciliare. In particolare è necessario valutare se l'uso del farmaco nei bambini ad alto rischio di disidratazione possa effettivamente ridurre il numero di casi che ricevono IVT. Infatti, sebbene negli anni si sia registrato un uso crescente dell'ondansetron negli Stati Uniti e in Canada, la percentuale di bambini che necessitano IVT non sembra essere diminuita³⁸.

CONCLUSIONI

Lo studio ha dimostrato che in PS 6 su 10 bambini di età compresa tra 1-6 anni con vomito da AGE, in assenza di disidratazione grave, possono essere trattati efficacemente con l'uso standardizzato della ORS, senza ricorrere a trattamenti farmacologici. Nei bambini in cui persistono gli episodi di vomito o che rifiutano l'ORS, una singola dose di ondansetron per via orale riduce la necessità di IVT e la frequenza e il numero degli episodi di vomito. Il domperidone non si è dimostrato efficace nel trattamento sintomatico del vomito da AGE.

Finanziamento. Lo studio è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), "Bando 2008" (Cod: FARM8E53XM), nell'ambito dei progetti per la ricerca indipendente. Il finanziatore dello studio non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, la raccolta, l'analisi e l'interpretazione dei dati e nella scrittura del rapporto.

Gruppo collaborativo studio SONDO

Alessia Fratte, Alessandra Knowles, Marta Massaro, Gianni Messi, Rossella Papparazzo, Elisa Zanelli, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste; Chiara Donati, Annamaria Sorlini, Pediatria, AO Spedali Civili, Brescia; Linda Balanzoni, Davide Silvagni, Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Verona; Paola Berlese, Mariaelena Cavicchiolo, Pediatria, Ospedale di Treviso; Paola Angellotti, Luigina Boscardini, Pediatria, Ospedale di Verbania; Andrea Lambertini, Chiara Landini, Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna; Francesco Mannelli, Simona Montano, Ospedale "A. Meyer", Firenze; Roberta Piccinini, Luciana Maria Taccari, Pediatria, Ospedale di Macerata; Francesca Faa, IRCCS "Bambino Gesù", Roma; Laura Bergamino, Pasquale Di Pietro, Istituto "G. Gaslini", Genova; Francesca Boretti, Emanuele Castagno, Ospedale "Regina Margherita", Torino; Martina Fornaro, Benedetta Mainetti, Pediatria, Ospedale di Forlì, AUSL della Romagna; Maria Grazia Scalone, Giovanna Roberta

MESSAGGI CHIAVE

- Lo studio è stato condotto in 15 Pronto Soccorso (PS) pediatrici italiani e ha reclutato i bambini con gastroenterite acuta (AGE) di età compresa tra 1 e 6 anni.
- 1313 bambini sono stati sottoposti al primo tentativo di reidratazione orale (ORS) che è risultato efficace in 832 casi (63,4%).
- In caso di fallimento nella somministrazione dell'ORS, i bambini sono stati randomizzati a ricevere una singola dose orale di ondansetron (0,15 mg/kg), domperidone (0,5 mg/kg) o placebo.
- Il trattamento con ondansetron ha ridotto il rischio di ricorso alla reidratazione per via endovenosa in più del 50% dei casi, sia rispetto al domperidone che al placebo. La stima del *number needed to treat* (NNT) con ondansetron vs domperidone è risultata essere pari a 8 vs placebo 6.
- Il trattamento con ondansetron ha ridotto significativamente il numero di bambini con episodi di vomito durante il periodo di osservazione in PS e la necessità di eseguire esami di laboratorio. Ha inoltre dimezzato la percentuale di soggetti con tempo di osservazione in PS superiore alle 6 ore.
- Il domperidone non è risultato efficace per nessuna misura di esito considerata, né primaria né secondaria.
- Le linee guida per il trattamento dei bambini con AGE dovrebbero essere aggiornate prevedendo l'utilizzo di una singola dose di ondansetron per via orale qualora gli episodi di vomito continuino dopo il primo tentativo di ORS.

Vega, Pediatria, Ospedale di Avellino; Susanna Masiero, Stefania Scanferla, Pediatria, Università di Padova.

Si ringrazia la dottoressa Marcella Montico per il supporto nell'analisi ad interim.

Indirizzo per corrispondenza:

Luca Ronfani
e-mail: luca.ronfani@burlo.trieste.it

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. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004±2005: the REVEAL study. *J Infect Dis* 2007;195(Suppl 1):S4-S16.
3. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-S11.
4. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H. 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: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.
5. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-16):1-16.
6. Khanna R, Lakhanpaul M, Burman-Roy S, Murphy MS; Guideline Development Group and the technical team. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in children under 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009;25:1009-12.
7. Cheng A. Emergency department use of oral ondansetron for acute gastroenteritis-related vomiting in infants and children. *Paediatr Child Health* 2011;16:177-82.
8. Ozuah PO, Avner JR, Stein RE. Oral rehydration, emergency physicians, and practice parameters: a national survey. *Pediatrics* 2002; 109:259-61.
9. Karpas A, Finkelstein M, Reid S. Parental preference for rehydration method for children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:301-6.
10. Albano F, Bruzzese E, Spagnuolo MI, De Marco G. Antiemetics for children with gastroenteritis: off label but still on in clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43: 402-4.
11. Zanon D, Gallelli L, Rovere F, et al. Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy. *Eur J Pediatr* 2013;172:361-7.
12. 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.
13. Freedman SB, Gouin S, Bhatt M, et al. Prospective assessment of practice pattern variations in the treatment of pediatric gastroenteritis. *Pediatrics* 2011;127:e287-95.
14. Pelc R, Redant S, Julliard S, Llor J, Lorrot M, Oostenbrink R, et al. Pediatric gastroenteritis in the emergency department: practice evaluation in Belgium, France, The Netherlands and Switzerland. *BMC Pediatr* 2014;14:125.
15. 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.
16. Howard S. Question 1 Does oral ondansetron reduce vomiting and the need for intravenous fluids and hospital admission in children presenting with vomiting secondary to gastroenteritis? *Arch Dis Child* 2010;95:945-7.
17. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD005506.
18. Carter B, Fedorowicz Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework. *BMJ Open* 2012;2(4).
19. Das JK, Kumar R, Salam RA, Freedman S, Bhutta ZA. The effect of antiemetics in childhood gastroenteritis. *BMC Public Health* 2013;13(Suppl 3):S9.
20. Rerksupphaphol S, Rerksupphaphol L. Randomized study of ondansetron versus domperidone in the treatment of children with acute gastroenteritis. *J Clin Med Res* 2013;5:460-6.
21. 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.
22. Dhondt F, Traen S, VanEygen M, Baran D, Willaert H. Domperidone (R-33812) suppositories: an effective antiemetic agent in diverse pediatric conditions: multicenter trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 1978;24:912-23.
23. Kita F, Hinotsu S, Yorifuji T, et al. Domperidone With ORT in the Treatment of Pediatric Acute Gastroenteritis in Japan: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Asia Pac J Public Health* 2015;27:NP174-83.
24. Marchetti F, Maestro A, Rovere F, et al. Oral ondansetron versus domperidone for symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis in children: multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2011;11:15.
25. Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetron in children with vomiting as result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2008;52:22-9.
26. 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.
27. Danewa AS, Shah D, Batra P, Bhattacharya SK, Gupta P. Oral Ondansetron in Management of Dehydrating Diarrhea with Vomiting in Children Aged 3 Months to 5 Years: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2016; 169:105-9.
28. 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.
29. Freedman SB, Uleryk E, Rumanitir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64:19-25.
30. Moeller JR, Gummin DD, Nelson TJ, Drendel AL, Shah BK, Berger S. Risk of Ventricular Arrhythmias and Association with Ondansetron. *J Pediatr* 2016;179:118-123.
31. Roussel V, Tritz T, Souty C, et al. Estimating the excess of inappropriate prescriptions of anti-dopaminergic anti-emetics during acute gastroenteritis epidemics in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1080-5.
32. EMA. CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. EMA/236452/2014, 25 April 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Position_provided_by_CMDh/WC500165647.pdf (accessed 13 September 2016).
33. Murgia V, Marchetti F. Domperidone per la nausea e il vomito: ancora un richiamo alla limitazione d'uso per effetti collaterali (e mancata dimostrazione di efficacia). *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2014;17(5).
34. Marchetti F, Santuccio C, per il gruppo di lavoro sui Farmaci Pediatrico AIFA. Il Trattamento farmacologico del vomito: bilancio tra i rischi e benefici. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2007;5:1-16.
35. Sully BG, Julious SA, Nicholl J. A reinvestigation of recruitment to randomised, controlled, multicenter trials: a review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials* 2013;14:166.
36. Freedman SB, Steiner MJ, Chan KJ. Oral ondansetron administration in emergency departments to children with gastroenteritis: an economic analysis. *PLoS Med* 2010;7(10).
37. Schnadower D, Finkelstein Y, Freedman SB. Ondansetron and probiotics in the management of pediatric acute gastroenteritis in developed countries. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:1-6.
38. Freedman SB, Hall M, Shah SS, et al. Impact of increasing ondansetron use on clinical outcomes in children with gastroenteritis. *JAMA Pediatr* 2014;168:321-9.