

Ondansetron bij kinderen met gastro-enteritis

Frank A. Verhoog, Tjalling W. de Vries

Nr 2 | 2022 (56) | Pagina 13-15 | Nieuw | 09-02-2022

Tags

ondansetron kinderen gastro-enteritis braken anti-emeticum overgeven misselijkheid rehydratie dehydratie
kinderformularium diarree

Samenvatting

Ondansetron is een serotonine-receptorantagonist en is geregistreerd voor gebruik als anti-emeticum bij chemotherapie (vanaf de leeftijd van zes maanden) en radiotherapie (bij volwassenen). Ook is het geregistreerd voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken. Sedert een aantal jaren wordt de siroop off-label voorgeschreven aan kinderen die braken als gevolg van een acute gastro-enteritis. Uit een systematische review blijkt dat een eenmalige gift in de eerste lijn leidt tot afname van braken, minder vaak noodzaak voor intraveneuze rehydratie en minder ziekenhuisopnamen. Bijwerkingen na een eenmalige gift zijn zeldzaam.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Bij kinderen met gastro-enteritis, bij wie braken op de voorgrond staat en het braken de vochtinname bemoeilijkt, kan in de eerste lijn een eenmalige gift ondansetron overwogen worden.**
- **Uit onderzoek blijkt dat het braken afneemt door een eenmalige gift ondansetron, maar de kwaliteit van het bewijs is laag tot matig.**
- **Mogelijk kan in een aantal gevallen een ziekenhuisopname worden voorkomen.**
- **Ondansetron is geen therapie voor dehydratie door gastro-enteritis.**
- **Na een eenmalige gift ondansetron zijn geen relevante bijwerkingen beschreven.**

Off-label toepassing bij gastro-enteritis

In de afgelopen jaren wordt ondansetron off-label voorgeschreven bij kinderen met gastro-enteritis en braken. Dit is mede het gevolg van het gebrek aan bewijs voor de effectiviteit van domperidon en het optreden van extrapiramidale bijwerkingen door het gebruik van metoclopramide bij kinderen.^{1,2} Het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij kinderen (NKFk) vermeldt acute gastro-enteritis met braken bij kinderen als off-labelindicatie van ondansetron.³ De dosering van de siroop (0,8 mg/ml) is 0,1 mg per kilogram lichaamsgewicht per keer, maximaal 3 keer per dag met een interval van minimaal 4 uur.³ Door gebrek aan goed onderzoek was het tot voor kort onduidelijk of de behandeling van misselijkheid en braken bij gastro-enteritis bij kinderen met ondansetron klinisch relevante voordelen heeft. Uit een Nederlands gerandomiseerd onderzoek en een recente meta-analyse naar het gebruik van een eenmalige gift van ondansetron bij acute virale gastro-enteritis blijkt dat ondansetron de kans dat het braken stopt verhoogt. Ondansetron lijkt daardoor de kans op intraveneuze rehydratie en ziekenhuisopname te verlagen.^{4,5} De kwaliteit van het bewijs is echter laag tot matig.

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een selectieve 5HT₃-(serotonine)receptorantagonist. Het blokkeert 5-HT₃-receptoren in het maag-darmkanaal en in het autonome en centrale zenuwstelsel. Deze combinatie van perifere en centrale effecten leidt vermoedelijk tot een onderdrukking van de braakreflex door serotonine. Serotonine wordt in belangrijke mate afgegeven uit bijvoorbeeld door cytostatica beschadigde darmcellen en dit resulteert via 5-HT₃-stimulatie in activatie van het braakcentrum. Ondansetron is geregistreerd voor het tegengaan van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie (vanaf de leeftijd van zes maanden) en radiotherapie (bij volwassenen).⁶

Effectiviteit van ondansetron

Uitkomstmaten

Omdat ondansetron effectief is bij de behandeling van braken bij chemotherapie en rond narcose, is onderzocht of het ook werkzaam is bij de behandeling van braken bij gastro-enteritis. Bij narcose en chemotherapie gaat het vooral om het comfort van de patiënt. Bij gastro-enteritis is het voorkomen van dehydratie van belang. De literatuur geeft als uitkomstmaten voor effectiviteit:

- stoppen van braken
- noodzaak tot ziekenhuisopname
- noodzaak tot intraveneuze rehydratie.

Effectiviteit tegen braken

Nederlands gerandomiseerd onderzoek

In dit gerandomiseerde onderzoek dat plaatsvond op huisartsenposten in diensttijd werden 194 van de 1.061 gescreende kinderen (6 maanden tot 6 jaar) geïncludeerd. Hiervan werden er slechts 175 meegenomen in de intention-to-treat-analyse. De meeste kinderen (395) werden uitgesloten omdat de kans op dehydratie gering geacht werd. Ouders leverden dagboekjes of werden telefonisch ondervraagd over het beloop van de gastro-enteritis, waaronder het braken. De gegevens waren compleet voor 77 van de 87 kinderen die eenmalig oraal ondansetron (siroop 0,1 mg/kg) kregen, en voor 77 van de 88 kinderen die standaardzorg kregen. Standaardzorg was de behandeling die wordt aangeraden in de NHG-Behandelrichtlijn Misselijkheid en braken uit 2016.⁷ In de ondansetrongroep bleven 15 kinderen braken en in de standaardzorggroep waren dat 33. De odds ratio voor doorgaand braken in de 4 uur na toediening was 0,37 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,20 tot 0,72) voor ondansetron ten opzichte van standaardzorg.⁴ Het number needed to treat (NNT) was 4.

Systematische review en meta-analyse

In deze meta-analyse werden 13 gerandomiseerde onderzoeken, met een totaal van 2.146 patiënten ingesloten. In deze studies werd de effectiviteit onderzocht van ondansetron (oraal of intraveneus) vergeleken met placebo bij brakende kinderen jonger dan 18 jaar met een klinische verdenking op acute gastro-enteritis. Negen van deze studies rapporteerden het stoppen van braken binnen 8 uur als primaire uitkomstmaat. Van de 873 kinderen die ondansetron kregen, stopten 714 met braken en van de 875 kinderen die placebo kregen, stopten 566 met braken. Het relatieve risico voor stoppen met braken in de 8 uur na toediening was 1,41 (95%BI 1,19 tot 1,68) voor ondansetron, vergeleken met placebo.⁵ Op grond hiervan kan een NNT van 4 worden berekend.

Intraveneuze rehydratie

Systematische review en meta-analyse

In de meta-analyse werd intraveneuze rehydratie tijdens het verblijf op de spoedeisende hulp (SEH) door acht studies als eindpunt gerapporteerd. Van de 826 kinderen die ondansetron kregen, hadden 70 intraveneuze rehydratie nodig en van de 836 kinderen die placebo kregen, hadden 163 intraveneuze rehydratie nodig. Het relatieve risico voor intraveneuze rehydratie tijdens verblijf op de SEH was 0,44 (95%BI 0,34 tot 0,57) na ondansetron, vergeleken met placebo.⁵ Het NNT

is 7.

Voorkomen van ziekenhuisopname

Nederlandse RCT

Voor 59 van de 87 kinderen die ondansetron kregen waren de gegevens compleet, evenals voor 73 van de 88 kinderen die de in de richtlijnen voorgeschreven standaardzorg kregen.⁷ In de ondansetrongroep werden negen kinderen in het ziekenhuis opgenomen en in de standaardzorggroep werden tien kinderen in het ziekenhuis opgenomen. De odds ratio voor ziekenhuisopname was 1,80 (95%BI 0,91 tot 3,55) voor ondansetron ten opzichte van standaardzorg, een niet-significant verschil.⁴

Systematische review en meta-analyse

In deze meta-analyse werden in vijf studies de ziekenhuisopnamen binnen acht uur na start van behandeling als eindpunt meegenomen. Van de 411 kinderen die eenmalig oraal of intraveneus ondansetron kregen, werden 29 in het ziekenhuis opgenomen en van de 412 kinderen die placebo kregen, werden 59 in het ziekenhuis opgenomen. Het relatieve risico voor ziekenhuisopname binnen acht uur na start van de behandeling was 0,49 (0,32 tot 0,75) voor ondansetron ten opzichte van placebo.⁵ Het NNT bedraagt 8.

Bijwerkingen

Een eenmalige gift ondansetron leidt volgens de besproken studies zelden tot bijwerkingen. Er zijn voor bijwerkingen als hoesten en diarree geen verschillen gevonden tussen de groepen die placebo of ondansetron kregen. Ondansetron kent een (zeldzaam) verhoogd risico op hartritmestoornissen met verlenging van de QT-tijd op het ECG. Deze bijwerking is in potentie fataal, omdat het een verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van 'torsade de pointes' (ventrikeltachycardie). Het optreden van deze bijwerking is beperkt tot kinderen met een verhoogd risico en is dosisafhankelijk. Een verhoogd risico bestaat bij hartfalen, bradycardie, aangeboren lang-QT-intervalsyndroom of gebruik van andere QT-verlengende medicatie. Verlenging van de QT-tijd trad op bij ongeveer 30% van de kinderen die op de intensive care ondansetron intraveneus kregen toegediend.⁸ In geen van de studies naar ondansetron bij gastro-enteritis was een ECG gemaakt.

Het Kinderformularium vermeldt dat hoofdpijn bij meer dan 10% van de patiënten voorkomt, maar deze bijwerking werd in de besproken studies niet vermeld.³ Hierbij moet worden aangetekend dat het goed mogelijk is dat hoofdpijn pas na meerdere giften voorkomt. In de meeste studies is overigens niet gericht naar bijwerkingen gekeken. Onderrapportage en onvolledig rapporteren van bijwerkingen bij onderzoeken bij kinderen is een bekend probleem.⁹

Achtergrondinformatie

Acute virale gastro-enteritis

Acute virale gastro-enteritis komt veel voor en wordt gekenmerkt door diarree. Het gaat vaak gepaard met braken, misselijkheid en koorts. Het kent een hoge incidentie (13,6 per 1.000 patiënten op basis van huisartsregistraties). De incidentie kent een piek bij jonge kinderen in de leeftijdscategorie 0 tot 4 jaar (91,2 per 1.000 patiënten in de leeftijd van 0 tot 1 jaar en 45,7 per 1.000 patiënten in de leeftijd van 2 tot 4 jaar).⁷ Acute gastro-enteritis komt vaak voor in clusters, bijvoorbeeld bij kinderdagverblijven. De gastro-enteritis gaat meestal vanzelf over maar is ook vaak reden voor bezoek aan de (huis)arts, ook in de diensten. Dehydratie als gevolg van vochtverlies door de diarree is het belangrijkste risico van gastro-enteritis.

Dehydratie kan worden voorkomen door voldoende vochtinname. Daarom is het zinvol vaak vocht aan te bieden en bij tekenen van dehydratie 'oral rehydration solution' (ORS) of verdunde appelsap te geven.¹⁰

Naast diarree, koorts en buikpijn komt braken ook veel voor. Braken kan de inname van vocht belemmeren en wordt soms beschouwd als de hoofdoorzaak van het falen van orale rehydratietherapie. Dat is meestal niet zo. De hoeveelheid vocht die verloren gaat door het braken is beperkt. De diarree veroorzaakt het meeste vochtverlies.

Ondansetron vermindert het braken maar heeft een beperkte rol bij de preventie van dehydratie. Daarin schuilt het risico. Voor de verzorger kan het lijken dat het met het kind beter gaat omdat het minder braakt, terwijl het vochtverlies via diarree doorgaat. Het is daarom belangrijk vooral te wijzen op tekenen van (ernstige) dehydratie zoals verdere afname van de urineproductie en sufheid. Waarborgen van adequate hydratietoestand is het belangrijkste doel van behandeling van gastro-enteritis.

Details beschreven onderzoek

Bonvanie et al⁴

Onderzoeksnaam: KOOKING (Kosteneffectiviteit ondansetron bij kinderen met acute gastro-enteritis)

Opzet: gerandomiseerde gecontroleerd onderzoek in meerdere onderzoekcentra in de eerste lijn

Insluitingscriteria: kinderen met risico op dehydratie, van zes maanden tot zes jaar, met gastro-enteritis die ten minste vier keer hadden gebraakt in de afgelopen 24 uur en ten minste één keer in het afgelopen uur

Belangrijke uitsluitingscriteria: behandeling met anti-emetica in de eerdere 6 uur, onderliggende aandoening als diabetes, of nierfalen, of bekend met overgevoeligheid voor 5HT₃-receptorantagonisten, verlengde QT-tijd

Interventie: er werden twee interventies vergeleken:

1. Standaardzorg, volgens de NHG-richtlijn, toediening van ORS
2. Standaardzorg plus ondansetron oraal (siroop 0,1 mg/kg), bij braken binnen 15 minuten, een tweede dosis

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: aantal kinderen dat in de eerste vier uren na randomisatie braakte

Beoogd patiëntenaantal en power: 220 kinderen waren nodig om, bij 10% loss to follow-up, met 90% power, een verschil voor het primaire eindpunt aan te kunnen tonen met een alfa van 5%

Randomisatie: 1:1 ratio, via een internetgebaseerd, interactief computersysteem, gestratificeerd voor leeftijd en ernst van dehydratie

Blinding: kinderen, ouders en behandelaren waren niet geblindeerd voor de behandeling, de statisticus wel. Kinderen, ouders en behandelaren waren niet op de hoogte van het primaire eindpunt

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat (met missende waardes ingevuld op basis van een voorspelling die tot stand kwam met behulp van een multivariaat imputatiemodel)

Aantal ingesloten patiënten: 194 kinderen van de 1.061 gescreende kinderen werden gerandomiseerd, 97 in beide groepen, waarvan in de intention-to-treat populatie 88 standaardzorg en 87 standaardzorg plus ondansetron hebben gekregen

Trialregistratie: Dutch Trial Register NL4700 en NL5830 (door samenvoegen van gegevens uit pilot (NL4700) en uiteindelijke trial (NL5830))

Financiering: ZonMw

Belangenverstremgeling: geen gemeld

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Uitkomstmaat: stoppen van braken binnen 8 uur na medicatie

Insluitingscriteria: gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, die toediening van ondansetron (oraal of intraveneus) vergeleken met placebo bij kinderen jonger dan 18 jaar die braken, met een klinische verdenking op acute gastro-enteritis

Aantal geanalyseerde onderzoeken: 13

Aantal patiënten: 2.146

Studieregistratie: PROSPERO CRD42019134580

Financiering: geen

Belangenverstrengeling: geen gemeld

Literatuurreferenties

1. Geneesmiddeleninformatiebank. DHPC Domperidon (Joint Marketing Authorisation Holders), College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Utrecht, 2021. Via: <https://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/brieven/2019/06/25/dhpc-domperidon/190625+DHPC+Domperidon.pdf>. Geraadpleegd op 23-12-2021
2. Heads of Medicine Agencies. Primperan (and others) Metoclopramide: Rapporteurs Public Paediatric Assessment Report for paediatric studies. Via: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metoclopramid_Art.45_PdAR_Update.pdf. Geraadpleegd op 23-12-2021
3. Kinderformularium. Het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK), Den Haag, 2021. Via: <https://kinderformularium.nl/geneesmiddel/30/ondansetron>. Geraadpleegd op 23-12-2021
4. Bonvanie IJ, Weghorst AA, Holtman GA, Russchen HA, Fickweiler F, Verkade HJ, et al. Oral ondansetron for paediatric gastroenteritis in primary care: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2021 Sep 30;71(711):e728-e735. doi: 10.3399/BJGP.2021.0211.
5. Fugetto F, Filice E, Biagi C, Pierantoni L, Gori D, Lanari M. Single-dose of ondansetron for vomiting in children and adolescents with acute gastroenteritis-an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1007-1016. doi: 10.1007/s00431-020-03653-0.
6. Geneesmiddeleninformatiebank. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Utrecht, 2021. Via: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h19922_smpc.pdf. Geraadpleegd op 23-12-2021
7. NHG-Behandelrichtlijn Misselijkheid en braken. versie augustus 2016. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Utrecht, 2021. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/misselijkheid-en-braken>. Geraadpleegd op 23-12-2021
8. Trivedi S, Schiltz B, Kanipakam R, Bos JM, Ackerman MJ, Ouellette Y. Effect of Ondansetron on QT Interval in Patients Cared for in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Jul;17(7):e317-23. doi: 10.1097/PCC.0000000000000776.
9. Prins TJ, Rollema C, van Roon E, de Vries TW. Improved quality of reporting safety data of medication in paediatric randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2021 Oct;106(10):1010-1014. doi: 10.1136/archdischild-2020-321197.
10. Freedman SB, Willan AR, Boutis K, Schuh S. Effect of Dilute Apple Juice and Preferred Fluids vs Electrolyte Maintenance Solution on Treatment Failure Among Children With Mild Gastroenteritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 10;315(18):1966-74. doi: 10.1001/jama.2016.5352.

Auteurs

- **Verhoog**
Medisch Centrum Leeuwarden
 - **Vries R de, dr**
Medisch Centrum Leeuwarden
-

Gerelateerde artikelen

- [Voor kinderen met nieuw ontdekte diabetes: een insulinepomp niet beter dan injecties?](#)
23-09-2019 | Tjalling W. de Vries
- [Nieuw geneesmiddel bij ADHD: guanfacine](#)
05-11-2018 | dr L.M.L. Stolk
- [NSAID's bij kinderen](#)
24-06-2018 | dr T.W. de Vries, dr H.J.E.M. Janssens
- [Obstipatie bij kinderen](#)
01-04-2007 | dr D. Bijl, prof. dr M.A. Benninga
- [Infecties bij reizigers I. Chemoprophylaxe](#)
01-09-2001 | prof. dr P.A. Kager, dr F.G.J. Cobelens
- [De behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen](#)
11-04-1980
- [Antidiarrhoica](#)
10-06-1977
- [Een venster op hennep](#)
20-02-1976
- [De behandeling van urineweginfecties bij kinderen](#)
02-06-1972
- [Farmaca tegen diarree](#)
09-04-1971
- [Anti-emetica in de zwangerschap / Analgetica voor algemeen gebruik \(aanvulling\)](#)
25-10-1968
- [Antihistaminica afgebakend II](#)
21-06-1968