

Ondansetron minskar kräkningar hos barn med akut gastroenterit

– KAN MINSKA ANTALET SJUKHUSINLÄGGNINGAR

Jenny Bergemalm,
barnläkare
● jenny.bergemalm@
regionorebrolan.se

Jonas F Ludvigsson,
professor, överläkare
Karolinska institu-
tet: båda barn- och
ungdomskliniken,
Universitetssjukhuset
Örebro

Gastroenterit med påföljande dehydrering är en viktig orsak till akut sjukdom hos barn i såväl Sverige som andra länder [1]. Upp till var femte akut inläggning vid svenska barnkliniker orsakas av gastroenterit [2]. Gastroenterit hos barn är vanligen virusorsakad och domineras av rotavirus och calici-/norovirus [3], men även adeno- och astrovirus är viktiga orsaker [4].

Rotavirus drabbar framför allt barn i åldern 6 månader till 2 år och ger frekventa kräkningar, feber och vattentunna diarréer. Symtomen pågår vanligtvis 5-8 dagar, ibland längre, och ger ofta ett utdraget förlopp med efterföljande matleda [5]. Norovirus associeras framför allt med snabbt insjuknande, illamående och kaskadliknande kräkningar, men också med buksmärter, diarréer, feber och muskelsmärter. Smittspridningen sker via droppsmitta från kräkningar och diarréer och begränsas genom god handhygien. Flertalet sjukdomsfall av rotavirus sker i januari-maj, medan

»En kortare sjukdomsduration skulle reducera barnets besvär men också minska kostnader för sjukfrånvaro och söktrycket på landets akutmottagningar.«

norovirus ses främst i november-april, ibland med större epidemier/nosokomial smitta på till exempel förskole- och vårdavdelningar, därav namnet vinterkräksjuka [4].

Behandlingen av svår gastroenterit består främst av peroral rehydrering med vätskeersättning [3]. I de fall där peroral rehydrering inte är tillräckligt ges rehydrering via nasogastrisk sond eller intravenöst. Vid all rehydrering eftersträvas ett optimalt vätskeintag, vilket för mindre barn innebär betydande mängder, i synnerhet under den initiala uppvätskningsfasen (ca 50 ml/kg under loppet av fyra timmar, motsvarande 5 procent av kroppsvikten). Till ammade barn rekommenderas fortsatt amning.

Varje år vårdas 370–770/100 000 barn < 5 år (uppskattningsvis 2 000–3 000 barn/år [6]) inlagda på sjukhus på grund av rotavirusorsakad gastroenterit [7]. En kortare sjukdomsduration skulle reducera barnets besvär men också minska kostnader för sjukfrånvaro

och söktrycket på landets akutmottagningar. Utöver förebyggande rotavirusvaccination är dock behandlingsalternativen vid gastroenterit få. Hidrasec (racekadotril) kan förvisso ges för att minska antalet diarréer (verkar via minskad hypersekretion av vätska och salter till tunntarmen [8]) men saknar effekt på kräkningar.

Ondansetron (Zofran) används i dag vid Örebro barn- och ungdomsklinik för att behandla postoperativt och cytotostatikainducerat illamående/kräkningar. I aktuell litteraturgenomgång har vi undersökt om ondansetron även kan användas för att minska kräkningar och därigenom underlätta peroral rehydrering vid gastroenterit.

METOD

Via databasen PubMed identifierade vi den 15 december 2016 13 potentiella kliniska prövningar genom vår sökning: »(Therapy/Narrow[filter]) AND (ondansetron child gastroenteritis)«. De tretton studierna granskades därefter enligt PICO-modellen (patients [barn, 0-18 år, med gastroenterit], intervention [ondansetron], comparison [placebo eller annat läkemedel], outcome [antal kräkningar]). Alla artiklar granskades även enligt en modifierad kvalitetsmall för randomiserade kliniska prövningar som ursprungligen tagits fram av SBU och som värderar studiers externa och interna validitet, samt statistik (en liknande mall används för artikelgranskning vid Karolinska institutets läkarutbildning i evidensbaserad medicin) [9].

Av dessa 13 träffar i PubMed exkluderades 10: metaanalyser (n = 3), artiklar som studerade effekten vid annan sjukdom (n = 2), ej avsett utfallsmått (n = 2), ej randomiserad klinisk studie (n = 1), ej begränsat till barn i åldersintervallet 0-18 år (n = 1) samt inga resul-

HUVUDBUDSKAP

- Gastroenterit med påföljande dehydrering orsakar upp till 20 procent av akuta inläggningar på barnkliniker i Sverige.
- Peroral rehydrering med vätskeersättning är den mest effektiva behandlingen vid gastroenterit.
- När peroral rehydrering med vätskeersättning är otillräcklig som behandling kan tillägg av en dos ondansetron minska antalet kräkningar och därmed öka toleransen för peroral rehydrering vid akut gastroenterit hos barn. Detta torde även kunna reducera antalet inläggningar på sjukhus.

FAKTA 1. Beskrivning av de ingående studierna:

Inklusionskriterier: Barn 0–18 år med akut gastroenterit med lindrig till moderat dehydrering som inte svarat på peroral rehydrering med enbart vätskeersättning. Kräkningar plus minst en diarré. Kvarstående kräkningar definierades som minst 3 kräkningar inom de senaste 24 timmarna.

Åldrar på behandlade barn: 5 månader till 14 år.

Jämförande behandling: Placebo eller metoklopramid.

Doseringsregim: 2 mg till barn 8–15 kg; 4 mg 15–30 kg; 8 mg > 30 kg (samt metoklopramid 0,3 mg/kg), samtliga som engångsdos.

Primärt utfallsmått: Kräkningar under pågående rehydrering med peroral vätskeersättning [10], antal kräkningar inom 8 timmar efter registrering [11] och upphörande av kräkningar efter given behandling [12]. Två av de granskade artiklarna hade > 80 procent statistisk styrka [10 och 12].

tat redovisades utan PubMed-sammanfattningen representerade ett studieprotokoll (n = 1). Metaanalyser exkluderades i detta urval då syftet med studien var att granska randomiserade prövningar inom ett begränsat område.

RESULTAT

Effekt av ondansetron

Av 13 studier bedömdes alltså 3 som relevanta att granska i fulltext [10–12] (se Fakta 1 för ytterligare beskrivning av deras karakteristika). De tre studierna omfattade 491 patienter i åldrarna 5 månader till 14 år, med medianåldrarna 12 månader [11] och 3 år [12] (ej angivet i studien av Freedman et al [10]). Medelåldrar anges i Tabell 1. I alla tre studierna sågs en minskning av kräkningar under pågående peroral rehydrering med vätskeersättning i storleksordningen 50–81 procent. Studierna visade att ondansetron minskar kräkningar och ökar tolerans för peroralt intag av vätskeersättning. Behovet av intravenös rehydrering samt sjukhusinläggningar minskade efter intag av endast en dos ondansetron, Tabell 2. Antalet diarréer påverkades inte under de första 8 timmarna efter att ondansetron intagits, men en av studierna visade på fler diarréer hos ondansetronbehandlade under första dygnet efter insatt behandling [10]. I samma studie fortsatte 14 procent av patienter med ondansetron att kräkas under pågående oral rehydrering jämfört med hela 35 procent i placebogruppen ($P < 0,001$) [10].

På motsvarande sätt redovisade Yilmaz et al en lägre andel barn med fortsatta kräkningar efter 24 timmar (11 vs 72 procent) bland dem som givits ondansetron [11]. Antalet barn som behövde söka akutmottagningen på nytt för sin gastroenterit skilde sig dock inte åt mellan grupperna [10, 11]. I studien av Freedman et al behövde 15 barn (14 procent) behandlade med ondansetron intravenös rehydrering jämfört med 33 (31 procent) av placebobehandlade kontroller [10]. I studien av Al-Ansari et al fann man ingen skillnad mellan ondansetron och metoklopramid vad gäller behov av återbesök till akutmottagning eller antal diarréer efter insatt ondansetron [12].

TABELL 1. Ålder hos studiedeltagarna

Studie	Ondansetron, medelålder (månader) ±SD	Placebo, medelålder (månader) ±SD
Freedman et al 2006 [10]	26 ± 21	30 ± 20
Yilmaz et al 2009 [11]	20,4 ± 21,5	20,9 ± 22,3
Al-Ansari et al 2010 [12]	50 ± 38	51 ± 37

TABELL 2. Utfall hos barn med gastroenterit som behandlats med ondansetron vs placebo/metoklopramid

Studie	Ondansetron vs placebo/metoklopramid		
	Kräkningar, n (procent)	Behov av inläggning, n (procent)	Återbesök, n (procent)
Freedman et al 2006 [10]	15/107 (14) vs 37/107 (35) ^a	4/107 (4) vs 5/107 (5)	20/105 (19) vs 22/101 (22) ^d
Yilmaz et al 2009 [11]	6/55 (11) vs 39/54 (72) ^a	2/55 (4) vs 9/54 (17) ^c	7/55 (13) vs 6/54 (14)
Al-Ansari et al 2010 [12]	16/84 (19) vs 23/83 (28) ^b	0/84 (0) vs 0/83 (0)	10/84 (12) vs 13/83 (16) ^e

^aPatienter med kräkningar (procent) under peroral uppvätskning.

^bPatienter med kräkningar (procent) efter insatt behandling (ondansetron respektive metoklopramid).

^cInläggning inom 24 timmar.

^dUnder pågående gastroenteritepisod (ej begränsat till första 24 timmarna).

^eInom 72 h efter insatt behandling.

Biverkningar

Få svåra biverkningar registrerades, men däremot sågs lindrig diarré. Ondansetron ökade inte antalet diarréer under pågående rehydrering [10–12]. Ett barn i ondansetrongruppen utvecklade däremot Kawasakis sjukdom [13] och ytterligare ett med ondansetron lades in för utspänd buk. Insjuknandet i Kawasakis sjukdom som rapporteras i artikeln bedömdes av författarna inte som kopplad till behandlingen med ondansetron, då sjukdomen debuterade 6 dygn efter randomisering i studien [10].

DISKUSSION

Vår litteraturoversikt visar att kräkningar hos barn med gastroenterit minskar vid behandling med ondansetron.

Biverkningar av ondansetron som finns noterade i Fass är bland annat huvudvärk (mycket vanliga 1/10) samt flush/värmekänsla och förstoppning (vanliga 1/100). Hos barn ≤ 24 månader finns också acciden-tell överdosering (> 4 mg/kg) med risk för serotonergt syndrom redovisad (ondansetron är en 5HT₃-serotoninantagonist), liksom förlängt QT-intervall [8]. Givet risken för förlängt QT-intervall rekommenderar Tomasik et al att man avstår intravenöst ondansetron till patienter med känd hjärtarytmi eller kroniska tillstånd med risk för grava elektrolytrubbningar [14]. Insjuknande i Kawasakis sjukdom kopplat till behandling med ondansetron finns inte rapporterat i övriga sökningar på Pubmed.

Jämförelse med metaanalyser

Vår studie syftade till att värdera effekten av ondansetron på kräkningar hos barn med gastroenterit uti-

från randomiserade kliniska prövningar. Utöver dessa studier har dock ett antal metaanalyser avseende gastroenterit gjorts [14, 15]. Dessa hade dock betydligt vidare inklusionkriterier och innefattade, utöver de tre kliniska prövningar vi redovisar, även studier avseende behandling med probiotika, olika typer av intravenös rehydrering, behandling med annat antiemetikum än ondansetron samt studier med fokus på duration av diarréer. Slutsatsen var ändå huvudsakligen densamma som vid vår genomgång, det vill säga att antiemetika ökar toleransen för peroral rehydrering.

Frekvensen av inläggning på sjukhus var svårare att värdera på grund av studiernas begränsade storlek. Effekten av gastroenterit hos barn är en vanlig orsak till inläggning på svenska sjukhus skulle till och med en liten (ca 10 procent) minskning av antalet inläggning-

ring. Här föreslås behandling med peroral rehydrering 15–30 minuter efter intag av ondansetron med följande dosering 8–15 kg: 2 mg; 15–30 kg: 4 mg; > 30 kg: 6–8 mg. Vidare föreslår man att barn som har en diarrédominerad gastroenterit inte bör rekommenderas behandling med ondansetron.

Styrkor och svagheter

De granskade studierna [10–12] har flera begränsningar. En av studierna inkluderade enbart barn som sökte mellan kl 07–09 på vardagar. Om denna grupp skiljer sig från barn som söker exempelvis mitt i natten eller på kvällen begränsar det möjligheten att extrapolera resultaten till andra grupper [11]. I Al-Ansari och medarbetares studie [12] administrerades ondansetron intravenöst, vilket innebär att man inte lyckas undvika att sticka barnet. Till skillnad från vad som är brukligt i Sverige har heller inte Al-Ansari et al studerat rehydrering via nasogastrisk sond. Slutligen har forskarna i den studien bara studerat gastroenterit under juni–december, medan incidensen av gastroenterit är högst under vinterhalvåret. En ytterligare svaghet är det begränsade antalet studier som gjorts på området, som gör att man baserar denna behandlingsstrategi på ett lågt antal studerade barn.

Kliniska rekommendationer

Sammanfattningsvis visar vår litteraturgenomgång att ondansetron kan minska risken för kräkningar och därmed öka toleransen för peroral rehydrering hos barn med gastroenterit. Preparatet torde minska antalet sjukhusinläggningar om det ges på akutmotagningar till barn med gastroenterit. Vi anser att behandling med ondansetron som engångsdos kan rekommenderas från 5 månaders ålder med doseringen 8–15 kg: 2 mg; 15–30 kg: 4 mg; > 30 kg: 8 mg [10]. Rehydrering med peroral vätskeersättning påbörjas 15–30 minuter efter intag av ondansetron. Gastroenterit som domineras av diarréer bör inte behandlas med ondansetron på grund av risk för ökade diarréer. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:EWLP

»Vi anser att behandling med ondansetron som engångsdos kan rekommenderas från 5 månaders ålder ...«

ar spara ett stort antal vårdtygn. I Freedman et al och Yilmaz et al minskade andelen inläggningsfall med 20 respektive 78 procent. En dos ondansetron verkar inte öka diarréfrekvensen, medan upprepade doser kan påverka risken för diarré. Freedman et al menar i sin systematiska analys [14] att risken för arytmier hos tidigare friska individer som ges ondansetron är låg. Vår granskning kommer till samma slutsats som tidigare metaanalyser men har ett svenskt perspektiv.

En kanadensisk genomgång [16] visar också att en peroral dos ondansetron är en tillräckligt effektiv behandling för att reducera antalet kräkningar och därmed behovet av intravenös rehydrering hos barn 6 månader till 12 år med lindrig till moderat dehydrering.

REFERENSER

- Ciccarelli S, Stolfi I, Caramia G. Management strategies in the treatment of neonatal and pediatric gastroenteritis. *Infect Drug Resist*. 2013;6:133–61.
- Bennet R, Eriksson M. Barn och infektioner. Lund: Studentlitteratur; 2013. p.123.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–52.
- Internetmedicin.se. Hagberg L. Vinterkräk-sjukan (Calicivirus). 25 apr 2017. <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=1857>
- Folkhälsomyndigheten. Sjukdomsinformation om rotavirusinfektion. 20 nov 2015. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/rotavirusinfektion/>
- Gothefors L, Young C, Bäckman M. Rotavirusinfektion hos svenska barn - svenska data i ett europeiskt perspektiv. Prospektiv observationsstudie visar belastningen inom sjukvården. *Läkartidningen*. 2008;105(18):1181–5.
- Rinder M, Tran AN, Bennet R, et al. Burden of severe rotavirus disease leading to hospitalization assessed in a prospective cohort study in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(4):294–302.
- Fass. Hidrasec (produktinformation). <http://fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20110317000021>
- Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården. En handbok. Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
- Freedman SB, Adler M, Seshadri R, et al. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1698–705.
- Yilmaz H L, Yildizdas RD, Sertdemir Y. Clinical trial: oral ondansetron for reducing vomiting secondary to acute gastroenteritis in children - a double-blind randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):82–91.
- Al-Ansari K, Alomary S, Abdulateef H, et al. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):156–60.
- Zhu FH, Ang JY. The clinical diagnosis and management of Kawasaki disease: a review and update. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(10):32.
- Tomasik E, Ziolkowska E, Kolodziej M, et al. Systematic review with meta-analysis: ondansetron for vomiting in children with acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(5):438–46.
- Freedman SB, Pasichnyk D, Black KJL, et al; Pediatric Emergency Research Canada Gastroenteritis Study Group. Gastroenteritis therapies in developed countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128754.
- Cheng A. Emergency department use of oral ondansetron for acute gastroenteritis-related vomiting in infants and children. *Paediatr Child Health*. 2011;16(3):177–9.