

Le lettere sono sempre gradite, e vengono sempre pubblicate. Si prega solo una ragionevole concisione, cercando di non superare le 3000 battute. Qualche taglio editoriale e qualche intervento di editing che non alteri il senso della lettera saranno, a volte, inevitabili.

Ondansetron nel vomito da gastroenterite

A proposito dello studio di Yilmaz HL¹ e citato nella metanalisi di Howard S² (Pagina Gialla di novembre), da un'analisi "più ravvicinata" emergono dati meno incoraggianti sull'opportunità di usare l'ondansetron nella gastroenterite nel bambino.

Le prime perplessità nascono leggendo le premesse dello studio che parla della gastroenterite come di *common cause of mortality* (nel "mondo povero"? non è precisato). Inoltre, quale argomento che dovrebbe motivare l'interesse sull'ondansetron si cita l'uso frequente da parte dei medici di fenotiazine contro il vomito nel bambino, quasi dunque l'ondansetron rappresentasse come antiemetico un'alternativa a questa classe di farmaci; infine, se ne "limita l'uso", così si dice, alle gastroenteriti complicate (dal vomito!).

Ma venendo ai numeri, anche se si riporta un NNT = 2, il beneficio che un bambino su due avrebbe, dal farmaco rispetto al placebo, consiste nel risparmio di un vomito nelle prime 8 ore, e ancora meno se si considerano le 24 ore di terapia.

Infatti, i bambini dei due gruppi farmaco e placebo, che avevano presentato rispettivamente 6 e 7 vomiti, in media, nelle 24 ore precedenti, manifestano un numero medio di vomiti nelle prime 8 ore dalla somministrazione di farmaco o placebo, che varia da 0,39 (farmaco) a 1,33 (placebo). Dopo 24 ore dall'inizio della terapia si passa in media a 0,2 e 1,66 vomiti, rispettivamente nei due gruppi. Dunque il risparmio è di 1 vomito nelle prime 8 ore (da 0,39 a 1,33) e di mezzo vomito per le successive 16 ore (da 0,2 a 1,66 sull'intero lasso di tempo di 24 ore equivale a 1,5 vomiti di differenza fra i due gruppi in 24 ore, con un vomito di differenza "già speso" per le prime 8 ore, cioè il modesto beneficio delle prime ore si riduce ulteriormente). Il bambino con gastroenterite e la sua famiglia si accorgerebbero di un simile "miglioramento"?

Certo la riduzione assoluta del rischio (RAR) è vicina al 50% (44,9%) e un NNT = 2, per i due gruppi dopo 8 ore di terapia, dopo 24 ore la RAR è di 61% e di nuovo NNT circa 2, ma se quanto misurato non è presenza/assenza di un evento importante, e si riduce a poco vomito in più o in meno, anche l'NNT può risultare ovviamente poco affidabile.

Quello che emerge molto forte da questo studio mi sembra che sia l'efficacia del placebo/attesa, considerato che i bambini dei due gruppi avevano presentato 6-7 vomiti nelle 24 ore precedenti l'ingresso nello studio, e in 24-48 ore vanno a 0-1,5 vomiti al giorno, e dunque il problema vomito si risolve in 1-2 giorni (esperienza quotidiana del pediatra di famiglia).

Inoltre il protocollo prevedeva una somministrazione di soluzione reidratante orale (ORT), con giudizio di adeguatezza dell'idratazione orale forse un po' arbitrario, a seconda che venisse assunta o meno una certa quantità. Ma, come dice Massimo Fontana, "chi non ha sete non è disidratato e viceversa", e infatti fra i due gruppi non c'è differenza nel grado medio di disidratazione (ma con 1 vomito in più in 8 ore, perché doveva cambiare il grado di idratazione?).

Anche qui come in altri studi il vomito non si mostra un buon parametro per giudicare la gravità della gastroenterite (cioè la disidratazione).

Infine anche l'NNT "si alza" quando viene valutato il successo della ORT, considerando insuccessi la flebo e/o il ricovero. In questo caso infatti la RAR scende al 7% e NNT va a 14.

E anche qui il placebo/attesa fanno "un figurone" limitando gli insuccessi a meno del 20%, contro il 2% di insuccessi con l'ondansetron. A cosa è dovuta questa differenza di ricoveri/flebo fra i due gruppi se il grado di disidratazione non era sostanzialmente diverso?

Aspettiamo comunque, come si dice sulla Pagina Gialla, nuovi studi sull'argomento.

Alberto Neri
Pediatra di famiglia, Ferrara

Non c'è molto da aggiungere. Perché, appunto, le nostre conclusioni sulla Pagina Gialla erano state in larga parte le stesse del dott. Neri: chi vivrà vedrà. Ma di certo correva l'obbligo di rimarcare che l'ondansetron, unico tra gli antiemetici, può proporsi oggi come farmaco del vomito nella gastroenterite acuta sulla base di una rispettabile serie di studi prospettici randomizzati controllati. Non conclusivi, forse, ma di certo forieri di evidenze che giustificano che al farmaco stesso venga dato un futuro di ulteriore sperimentazione. È certo, come dice il dott. Neri, che il vomito è un sintomo "costitutivo" della gastroenterite,

che di regola tanto male non fa e non c'è bisogno di farmaci per dominarlo, che la cura della gastroenterite rimane la reidratazione orale correttamente eseguita ed è altrettanto vero che la rilettura del lavoro americano attraverso la lente critica del dott. Neri deve farci moderare un po' l'entusiasmo verso l'entrata in campo dell'ondansetron nel trattamento del vomito "infettivo". Ma, ma, ma... prima di essere troppo critici (dico solo troppo, non il giusto) bisogna riflettere un po' sulla realtà reale. Veramente il dott. Neri non si è mai trovato davanti a un bambino con gastroenterite e "troppo" vomito, tanto da aver voglia di avere a disposizione un farmaco antivomito realmente efficace? Se è così, facciamo due mestieri diversi. Non serve l'antivomito nella gastroenterite acuta? Beh, è senz'altro vero per la maggioranza dei casi, ma almeno per i casi in cui ci sembra che questa terapia sia indicata vediamo di utilizzare un farmaco la cui efficacia è passata al vaglio della dimostrazione scientifica. Nel mondo, la terapia antivomito nella gastroenterite acuta del bambino viene utilizzata in circa il 20-25% dei casi³ e, in Italia, il 79% dei pediatri che hanno risposto a un questionario sull'uso di farmaci nella gastroenterite acuta hanno dichiarato di prescrivere gli antiemetici, in primis il domperidone. Il domperidone? Sì, il domperidone! che non ha uno straccio di lavoro che ne dimostri l'utilità (dicasi uno straccio), mentre ne ha tanti che ne dimostrano la potenziale pericolosità (specie di tipo aritmogeno)⁴. Gli studi citano le fenotiazine come farmaci di possibile confronto? Non si scandalizzi di questo il dott. Neri. La prometazina rimane l'antivomito più utilizzato negli USA e in altri Paesi anglosassoni (e ha, di certo, in questo senso più letteratura dietro le spalle che il "nostro" domperidone) ed è con questa classe di farmaci antivomito che "mezzo mondo" deve e dovrà confrontare l'efficacia di un nuovo trattamento. Per chi ha avuto modo di utilizzare l'ondansetron in contesti diversi dalla gastroenterite (vomito da chemioterapici, vomito ciclico, ad esempio) l'efficacia del farmaco come antivomito è un fatto assolutamente indiscutibile e convincente, prima ancora di leggere la solida letteratura che la documenta. Resta solo da tornare alle conclusioni del pezzo della Gialla commentato dal dott. Neri e alle sue stesse conclusioni: affidiamo le conclusioni definitive sull'utilità dell'ondansetron nel vomito della gastroenterite infettiva alla (buona) letteratura che verrà. E, ne siamo convinti, molte

convincenti risposte ci verranno date già dallo studio multicentrico, che è appena partito, di comparazione dell'efficacia/tossicità tra ondansetron e domperidone, finanziato dall'AIFA e coordinato da Federico Marchetti², nostro direttore.

Olè.

Bibliografia

1. Yilmaz HL, 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;31:82-91.
2. Howard S. Archimedes. 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.
3. 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.
4. Marchetti F, Santuccio C. Il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. *BIF* 2007;5:2-16.
5. Marchetti F, Ronfani L, Maestro A, et al. 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. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2010;13(9). http://www.medicoebambino.com/?id=PST1009_10.html.

Alessandro Ventura

La FIMP diventa membro dell'European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency

Uno degli obiettivi del Regolamento Pediatrico (CE) n. 1901/2006 è quello di promuovere l'alta qualità della ricerca sui medicinali da utilizzare nei bambini¹. L'EMA (*European Medicines Agency*), al fine di coordinare gli studi relativi ai medicinali per uso pediatrico, di potenziare le competenze scientifiche e amministrative necessarie a livello europeo e di evitare l'inutile duplicazione degli studi nella popolazione pediatrica, ha istituito una rete europea, l'ENPR-EMA (*European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency*)¹.

L'ENPR-EMA ha l'obiettivo di collegare insieme le reti di ricerca esistenti, coordinarle e stabilire una piattaforma per la comunicazione e lo scambio di informazioni

sia all'interno che al di fuori dell'Unione Europea. "La rete europea mira, tra l'altro, a coordinare gli studi relativi ai medicinali per uso pediatrico, potenziare le competenze scientifiche e amministrative necessarie a livello europeo ed evitare l'inutile duplicazione degli studi e della sperimentazione nella popolazione pediatrica" (Art. 44 Regolamento Pediatrico - comma 2).

In seguito ai risultati di due workshop (Londra - EMA a febbraio 2009 e 2010) in cui hanno partecipato 38 reti (e/o centri) di sperimentazione clinica in rappresentanza delle 62 reti individuate a livello europeo, si sono formati due gruppi di lavoro: il primo con il compito di discutere sulla composizione dell'ENPR-EMA, sulla costituzione del Gruppo di Coordinamento della Rete e sulle strategie di comunicazione; il secondo con la funzione di stabilire i criteri di riconoscimento e gli standard di qualità per entrare a far parte dell'ENPR-EMA stessa².

È stato stilato l'elenco dei criteri di riconoscimento e gli standard di qualità per entrare a far parte dell'ENPR-EMA riducendolo alle seguenti 6 categorie, ognuna con diverse sotto-categorie:

1. Esperienza e capacità nella ricerca
2. Organizzazione e metodologia della rete
3. Competenze scientifiche e capacità di fornire consulenza specialistica
4. Gestione della qualità nei trial
5. Formazione e capacità di costruire competenze specifiche
6. Coinvolgimento dei genitori/organizzazioni di genitori nei trial

Finora, solo 32 reti (e/o centri) hanno presentato all'EMA le relazioni di autovalutazione sui criteri minimi concordati. Di queste 32 reti, solo 16 (su 62 iniziali, 26% del totale) hanno soddisfatto tutti i criteri minimi e sono diventate quindi membri della ENPR-EMA. Tre reti ancora devono chiarire alcuni punti della loro autovalutazione; tutte le altre non hanno ancora soddisfatto i criteri minimi e quindi non sono entrate a far parte dell'ENPR-EMA³.

La FIMP-MCRN, già membro dell'EN-CEPP (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*), è entrata di diritto tra le sedici reti dell'ENPR-EMA, avendo risposto in maniera soddisfacente a tutti i punti contenuti nei criteri di riconoscimento e agli standard di qualità delle reti, evidenziando, ancora una volta, capacità organizzativa, competenza metodologica, capacità di costruire competenze e controllo di qualità nell'esecuzione degli studi clinici in pedia-

tria⁴. Un riconoscimento di notevole valenza scientifica che ha dato la giusta visibilità e collocazione organizzativa della pediatria di famiglia (PdF) italiana in un contesto di ricerca internazionale.

Il poter disporre di farmaci efficaci e sicuri nelle varie fasce di età pediatrica, il poter avere la possibilità di studiarli "sul campo" attraverso trial epidemiologici-osservazionali o DBPL-RCT diventa fondamentale per la pratica clinica quotidiana con ricadute importanti sull'attività professionale. Il riferimento è agli studi di efficacia e agli studi di sicurezza (post-marketing) sui farmaci condotti dalla PdF, con il rigore metodologico e con la dovuta eticità, in una popolazione vulnerabile come quella pediatrica.

Attraverso i risultati di questi trial si potranno ottenere informazioni adeguate anche sul corretto uso dei farmaci, si potrà raggiungere un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e una riduzione degli eventi avversi ai farmaci. Il tutto in un setting ambulatoriale che non preveda ricovero in un ambiente notoriamente non gradito dai piccoli pazienti.

Pertanto, diventa significativo divulgare l'informazione che i PdF sperimentatori attraverso l'ENPR-EMA possano rendersi assolutamente autonomi nella ricerca clinica e nella sperimentazione dei farmaci (fase 3 e fase 4 - DM 139/2001) e partecipare a trial clinici di respiro internazionale. Tenendo ben presente anche quella che è la Determina AIFA sugli studi osservazionali che dà la possibilità a tutti i PdF di poter effettuare studi epidemiologici-osservazionali sul territorio.

Bibliografia

1. Regulation (EC) No 1901/2006 of The European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use [online]. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf.
2. The Network of Paediatric Networks at the EMEA Implementing Strategy [online]. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/54352307en.pdf>.
3. List of networks members of ENPREMA and other networks not yet fulfilling all criteria. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500100152.pdf
4. Napoleone E, Mele G. The FIMP - Medicines for Children Research Network. *Ital J Pediatr* 2010;36:46.

Ettore Napoleone
Responsabile Nazionale FIMP-MCRN
(Medicines for Children Research Network)