

Eenmalige gift ondansetron is (kosten)effectief bij kinderen met acute gastro-enteritis

Anouk Weghorst, Irma Bonvanie, Karin Vermeulen, Gea Holtman, Marjolein Berger

Bijna elk kind onder de 5 jaar krijgt een keer acute gastro-enteritis. Omdat deze kinderen vaak braken wordt de standaardbehandeling, orale rehydratietherapie, inefficiënt. In de tweede lijn blijkt ondansetron effectief in het verminderen van braken. Uit ons onderzoek blijkt nu dat dit middel ook (kosten)effectief is in de eerste lijn. Kinderen die door acute gastro-enteritis veelvuldig braken, kunnen op de huisartsenpost eenmalig ondansetron krijgen. Daardoor stoppen ze eerder met braken, hoeven hun ouders minder van hun werk te verzuimen en is een nieuw bezoek aan de eigen huisarts minder vaak nodig. Daardoor dalen ook de kosten voor de zorg en de samenleving.

Acute gastro-enteritis is een veelvoorkomende infectieziekte bij jonge kinderen die de huisarts goed kan behandelen, maar in enkele gevallen ook kan resulteren in dehydratie.¹ Uitdroging kan bij jonge kinderen leiden tot groot ongemak en in ernstige gevallen tot metabole ontregeling en circulatoire insufficiëntie.² Daarom kan acute gastro-enteritis aanleiding geven tot verwijzingen en ziekenhuisopnamen. Braken is een risicofactor voor dehydratie, heeft grote impact op het welbevinden van kinderen en leidt tot werkverzuim bij ouders.³ De jaarlijkse kosten van acute gastro-enteritis bij kinderen onder de 5 jaar worden in Nederland geschat op meer dan € 77 miljoen.⁴ (Inter)nationale richtlijnen bevelen ORS met vangnetadvies aan bij kinderen die uitgedroogd dreigen te raken door acute gastro-enteritis.^{1,5,6} Braken is een voorspeller voor het falen van ORS; maar liefst 70% van de kinderen heeft last van braken.^{2,6} Symptomatische behandeling van braken zou daarom het falen van ORS en dehydratie kunnen voorkomen, en het aantal verwij-

zingen en ziekenhuisopnamen mogelijk verminderen.⁷⁻⁹ In de tweede lijn liet onderzoek naar ondansetron, een 5-HT₃-antagonist met anti-emetisch effect, zien dat het braken kan stoppen.¹⁰ Ondansetron bleek daarbij geen ernstige bijwerkingen te hebben. Inmiddels wordt het al veelvuldig door kinderartsen ingezet.^{10,11} In de eerste lijn was er echter nog geen onderzoek gedaan naar de doelmatigheid van ondansetron. Daarom wilden we op huisartsenposten nagaan wat de (kosten)effectiviteit van ondansetron is bij kinderen die gastro-enteritis hebben en braken.

METHODE

Onderzoeksontwerp en -setting

We hebben een pragmatisch gerandomiseerd onderzoek gedaan. De inclusie liep van december 2015 tot januari 2018 op huisartsenposten in Groningen, Assen en Zwolle. We includeerden kinderen van 6 maanden tot 6 jaar met de diagnose acute gastro-enteritis wanneer ze een verhoogd risico op uitdroging hadden omdat ze 1) ten minste 4 braakepisodes hadden gedurende 24 uur voor ze op de huisartsenpost kwamen; en 2) ten minste 1 braakepisode hadden gedurende 4 uur voor ze de huisartsenpost bezochten.¹²

Exclusiecriteria waren: 1) anti-emeticumgebruik in de afgelopen 6 uur; 2) nierfalen of hypoalbuminemie in de voorgeschiedenis; 3) diabetes mellitus of een inflammatoire darmziekte in de voorgeschiedenis; 4) een voorge-

Dit is een praktijkgerichte bewerking van 2 artikelen: Bonvanie IJ, Weghorst AAH, 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;71:e728-35 en Weghorst AAH, Holtman GA, Bonvanie IJ, Wolters PI, Kollen BJ, Vermeulen KM, et al. Cost-effectiveness of oral ondansetron for children with acute gastroenteritis in primary care: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2021;71:e736-43. Publicatie gebeurt met toestemming.

WAT IS BEKEND?

- In de tweede lijn is ondansetron een veilig en effectief middel om het braken bij kinderen met gastro-enteritis te verminderen en daarmee het risico op dehydratie te verlagen.

WAT IS NIEUW?

- Toevoeging van een eenmalige gift ondansetron aan de standaardbehandeling bij kinderen met acute gastro-enteritis én een verhoogd risico op dehydratie door veelvuldig braken is ook in de huisartsenpraktijk effectief tegen braken.
- Door deze behandeling dalen eveneens de kosten voor de zorg en de samenleving.

schiedenis van buikchirurgie die de symptomen kan verklaren; 5) overgevoeligheid voor 5-HT₃-receptorantagonist; 6) een verlengd QT-interval of gebruik van QT-verlengende medicatie; en 7) eerdere deelname aan dit onderzoek.

Interventie- en controlegroep

We randomiseerden de kinderen op basis van leeftijd (6-24 maanden en > 24 maanden) en dehydratiestatus ('at risk' en 'gedehydrerd'), en de aanwezigheid of afwezigheid van alarmsymptomen.¹³ Ouders van kinderen in de controlegroep kregen instructies over het kopen en gebruiken van ORS, en voorlichting over alarmsymptomen, en kregen te horen wanneer ze weer contact moesten opnemen.¹² Ouders van kinderen in de interventiegroep kregen dezelfde instructies en daarnaast kregen de kinderen in deze groep 1 dosis orale ondansetron-siroop (0,1 mg/kg lichaamsgewicht).¹⁴ We vroegen alle ouders gedurende 7 dagen een dagboekje bij te houden. De eerste 4 uur na het huisartsenpostbezoek vulden ze het dagboekje ieder uur in, gevolgd door een dagelijks verslag tot en met dag 7.

Uitkomsten

De primaire uitkomstmaat in het effectiviteitsonderzoek was de proportie kinderen die de eerste 4 uur na toediening nog braakte. We kozen voor het vierde uur omdat 1) nationale richtlijnen huisartsen aanraden om kinderen met een risico op dehydratie na 4 uur te herevalueren en huisartsen meestal op dat moment besluiten om al dan niet door te verwijzen; 2) de halfwaardetijd van ondansetron 3 uur is en er dus na 4 uur geen direct effect meer te verwachten is.^{2,9,12} Secundaire uitkomstmaten waren het aantal keer braken in de eerste 4 uur, ORS-inname, doorverwijzingen en/of ziekenhuisopnamen, het aantal bijwerkingen en de tevredenheid van ouders (gescoord op een 5-puntslikertschaal). Voor het kosteneffectiviteitsonderzoek gebruikten we dezelfde primaire effectiviteitsmaat en maakten we onderscheid tussen zorgkosten en indirecte kosten.

Statistiek

Op basis van een systematisch literatuuronderzoek berekenden we dat we voor het effectiviteitsonderzoek een steekproefgrootte van 220 kinderen nodig hadden (alfa 0,05; power 90%; loss to follow-up 10%). We voerden een intention-to-treat (ITT)- en per protocol (PP)-analyse uit, zowel op geïmputeerde gegevens als op de complete gegevens. De ITT-analyse van de geïmputeerde gegevens beschouwden we als de meest betrouwbare analyse. Daarom presenteren we die hier – de overige resultaten zijn in de originele publicaties te vinden. De primaire uitkomstmaat analyseerden we met een logistische regressie. Voor de secundaire uitkomstmaat 'aantal keer braken in de eerste 4 uur' pasten we het log-lineaire negatieve binomiale model toe. Verschillen in 'ORS-inname' en 'Tevredenheid van ouders' toetsten we met een mann-whitney-U-test, en voor de effecten op 'Doorverwijzing', 'Ziekenhuisopname' en 'Bijwerkingen' voerden we een logistische regressie uit. In het kosteneffectiviteitsonderzoek berekenden we de incrementele kosteneffectiviteitsratio. Kosten en effecten werden gebootstrapt (5000 herhalingen) om de betrouwbaarheidsintervallen te berekenen. We geven deze weer in een kosteneffectiviteitsvlak [kader]. Voor de analyses gebruikten we IBM SPSS, versie 25.

RESULTATEN

In totaal includeerden we 194 kinderen. Er waren gegevens van 175 kinderen beschikbaar voor de ITT-analyse en van 109 kinderen voor de kostenanalyse. De mediane leeftijd was 1,5 jaar en de helft was een meisje. De mediane duur van braken voordat het kind op de huisartsenpost kwam was 2 dagen (spreiding 0,8 tot 9,0 dagen) en 71% van de kinderen had diarree.

UITLEG KOSTENEFFECTIVITEITSTERMEN

Incrementele kosteneffectiviteitsratio: de verhouding van het verschil in kosten en het verschil in effecten tussen de groepen. Deze verhouding berekenen we door de kosten van de interventiegroep minus de kosten van de controlegroep te nemen en die te delen door de effecten van de interventiegroep minus de effecten van de controlegroep.

Kosteneffectiviteitsvlak: in een sensitiviteitsanalyse testen we hoeveel invloed onzekerheid heeft op de incrementele kosteneffectiviteitsratio. Uit de oorspronkelijke gegevens trekken we nieuwe steekproeven om een nieuwe incrementele kosteneffectiviteitsratio te berekenen en [bootstrappen]. Hierna kijken we tussen welke 2 waarden 95% van deze incrementele kosteneffectiviteitsratio's liggen. Dit geven we weer in een kosteneffectiviteitsvlak. Hiermee is meteen duidelijk hoe het zit met de kosteneffectiviteit van de interventie.



Door brakende kinderen met gastro-enteritis op de HAP eenmalig ondansetron te geven, stoppen ze eerder met braken.

Foto: Shutterstock

Effectiviteit

Een gift ondansetron verminderde het aandeel kinderen dat braakte in de eerste 4 uur van 42,9% naar 19,5% (oddsratio (OR) 0,37; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,20 tot 0,72; numbers needed to treat (NNT) 4). In lijn hiermee was het aantal keer braken binnen 4 uur in de interventiegroep lager dan in de controlegroep (incidence rate ratio (IRR) 0,51; 95%-BI 0,29 tot 0,88). Na 7 dagen waren ouders tevredener wanneer hun kind ondansetron had gekregen ($p = 0,027$). Er was tussen beide groepen geen verschil in bijwerkingen, ORS-inname (10 ml in 4 uur), verwijzingen (19%) en ziekenhuisopnamen (14%). De PP-analyse gaf vergelijkbare resultaten.

Kosten

Analyse van de kosten liet zien dat de totale gemiddelde kosten in de interventiegroep (€ 488) 31,2% lager waren (gemiddeld verschil € 221) dan in de controlegroep (€ 709). De daling in kosten kwam voornamelijk doordat ouders minder verzuimden van hun werk, ze de eigen huisarts minder vaak opnieuw bezochten en de kosten voor doorverwijzingen en ziekenhuisopnamen lager waren. Andere indicatoren wezen erop dat ondansetron kosteneffectief is – de totale incrementale kosten per extra kind zonder braken binnen 4 uur was –€ 9 (95%-BI –€ 41 tot € 3). Het kosteneffectiviteitsvlak liet

zien dat 94% van de gebootstrapte herhalingen in het zuidoostelijke kwadrant liggen, wat wijst op lagere kosten en grotere effectiviteit bij gebruik van ondansetron.

BESCHOUWING

Het geven van 1 dosis ondansetron in de eerste lijn bij de standaardbehandeling van brakende kinderen met acute gastro-enteritis stopt het braken (NNT 4) en verlaagt de maatschappelijke kosten. We vonden geen effect op het aantal verwijzingen en ziekenhuisopnamen.

Sterke punten van dit onderzoek zijn dat circa 600 huisartsen deelnamen en dat bijna alle kinderen van 6 maanden tot 6 jaar die de huisartsenposten vanwege braken bezochten, over een periode van meer dan 2 jaar werden gescreend. Daarnaast hielden ouders gedurende een week een dagboekje bij. Dit verhoogt de representativiteit van de resultaten.

In dit onderzoek hebben we niet geblindeerd voor de interventie. Ouders, kinderen en huisartsen wisten dus dat er ondansetron werd gegeven. Dat betekent dat de gevonden verschillen in uitkomsten ook een placebo-effect kunnen betreffen. Eerder tweedelijns onderzoek heeft echter al overtuigend aangetoond dat ondansetron braken stopt onder gecontroleerde omstandigheden. Daarom deden we een pragmatisch onderzoek. De belangrijkste vraag in ons onderzoek was of deze effectiviteit standhield in de dagelijkse praktijk van de

eerste lijn. Daarmee accepteren we deze specifieke vorm van bias. Om het effect te minimaliseren kenden ouders en huisartsen de primaire uitkomstmaat niet en was de statisticus die de analyses uitvoerde geblindeerd.

Een ander punt van aandacht is dat we de steekproefgrootte van 220 kinderen niet haalden. Met deze steekproefgrootte zouden we een power hebben van 90% om een aanwezig effect aan te tonen. Nu lag de power op > 80% (n = 166), wat een gangbare mate van zekerheid is. Bij een kosteneffectiviteitsanalyse binnen een klinische trial is het gebruikelijk om uit te gaan van de power zoals berekend op basis van de belangrijkste klinische effectmaat. Meer deelnemers includeren voor de kosteneffectiviteit wordt dan als niet ethisch beschouwd. (Inter)nationale richtlijnen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg bevelen daarom aan om gebruik te maken van onder andere bootstrapping. We hebben ons onderzoek volgens die richtlijnen uitgevoerd – het laat zien dat de conclusie in 94% van de gerepliceerde uitkomsten in dezelfde richting wijst, namelijk meer effect en minder kosten.

Vergelijking met de bestaande literatuur

Uit de resultaten van ons onderzoek blijkt dat een dosis van 0,1 mg/kg gegeven in de eerste lijn het braken even effectief vermindert als de hogere dosis die de patiënt in de tweede lijn krijgt (0,15-0,20 mg/kg).¹⁰ Ondansetron had geen effect op het hoge percentage verwijzingen (19%), wat erop wijst dat aanhoudend braken in de eerste uren nadat de ouders met het kind op de huisartsenpost zijn geweest niet de belangrijkste reden is om een kind te verwijzen. Andere redenen voor verwijzing moeten nog verder worden onderzocht. Het aantal ziekenhuisopnamen is in beide groepen nagenoeg gelijk, maar in de interventiegroep waren de kosten lager. Dit verschil is te verklaren door de kortere duur van de opnamen, wat in overeenstemming is met resultaten uit de tweede lijn.^{10,11} Wat betreft de kosteneffectiviteit bleek uit de resultaten van ons onderzoek dat er per extra kind dat met braken stopt € 9 kan worden bespaard. Met een incidentie van 1,96 episodes/persoonsjaar en gemiddelde jaarlijkse kosten van € 88,57 per kind onder 5 jaar kan ondansetron tot een significante kostenreductie leiden.⁴

CONCLUSIE

De huisarts kan eenmalig ondansetron geven aan brakende kinderen met gastro-enteritis op de huisartsenpost. Kinderen stoppen eerder met braken, ouders verzuimen minder van hun werk en de eigen huisarts wordt minder vaak opnieuw benaderd. Daardoor vermindert de zorgdruk bij brakende kinderen met acute gastro-enteritis. ■

LITERATUUR

1. De Wit M, Koopmans M, Kortbeek L, Wannet WJB, Vinjé J, Van Leusden F, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands, incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001;154:666-74.
2. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. NVK Richtlijn Dehydratie. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2013.
3. Friesema IHM, Lugnér AK, Van Duynhoven YTHP. Costs of gastroenteritis in the Netherlands, with special attention for severe cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1895-900.
4. Mangen J, Van den Bunt G, Franz E. Incidence and economic burden of community-acquired gastroenteritis in the Netherlands: does having children in the household make a difference? *PLoS One* 2019;14:e0217347.
5. Van den Berg J, Berger M. Guidelines on acute gastroenteritis in children: a critical appraisal of their quality and applicability in primary care. *BMC Fam Pract* 2011;12:134.
6. Chow CM, Leung AKC, Hon KL. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3:97-112.
7. Dalby-Payne JR, Elliott EJ. Gastroenteritis in children. *BMJ Clin Evid* 2011;2011:0314.
8. Freedman SB, Pasichnyk D, Black KJL, Fitzpatrick E, Gouin S, Milne A, et al. Gastroenteritis therapies in developed countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0128754.
9. Zolotor AJ, Randolph GD, Johnson JK, Wegner S, Edwards L, Powell C, et al. Effectiveness of a practice-based, multimodal quality improvement intervention for gastroenteritis within a Medicaid managed care network. *Pediatrics* 2007;120:e644-50.
10. 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:e000622.
11. 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.
12. NHG-werkgroep Acute diarree. NHG-Standaard Acute diarree (derde herziening). Utrecht: NHG, 2014. <https://richtlijnen.nhg.org/>.
13. Weghorst A, Holtman G, Wolters PI, Russchen H, Fickweiler F, Verkade H, et al. Recommendations for clinical research in children presenting to primary care out-of-hours services: a randomised controlled trial with parallel cohort study. *BJGP Open* 2020;5:bjgpopen20X101154.
14. Kinderformularium. Ondansetron. Beschikbaar via: <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/30/ondansetron>. Geraadpleegd op 30 juni 2021.

Weghorst AAH, Bonvanie IJ, Vermeulen KM, Holtman GA, Berger MY. Eenmalige gift ondansetron is [kosten]effectief bij kinderen met acute gastro-enteritis. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1438-6. UMCG Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde & Ouderengeneeskunde, Groningen: A.A.H. Weghorst, MD/PhD-student, a.a.h.weghorst@umcg.nl; I.J. Bonvanie, MD/PhD-student; dr. G.A. Holtman, universitair docent; prof. dr. M.Y. Berger, hoogleraar huisartsgeneeskunde. Afdeling Epidemiologie: dr. K.M. Vermeulen, senior onderzoeker. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.