- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.98.108 Tue, 23 Apr 2024, 16:58:25

Uso degli antiemetici nella pratica clinica in pediatria

Valeria Dipasquale, Claudio Romano
Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi", Unità Operativa di Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Università degli Studi di Messina

I farmaci antiemetici sembrano essere efficaci nel trattamento della nausea e del vomito, ma purtroppo la valutazione dell'efficacia clinica e dei profili di sicurezza risente della scarsa disponibilità di evidenze scientifiche in ambito di trial clinici comparativi.

L'"orfano terapeutico"

Essendo diffuso l'utilizzo di *farmaci off-label/off-evidence* in età pediatrica, il bambino può essere definito come un "orfano terapeutico". Questa condizione rimane nel tempo, in quanto le ricerche di farmacocinetica e farmacodinamica che precedono l'immissione in commercio di una molecola sono state condotte su adulti e/o giovani adulti e, difficilmente, hanno riguardato anche l'età pediatrica. In una terapia intensiva neonatale si calcola che circa l'80% dei farmaci utilizzati è *off-label/on-evidence.* L'American Academy of Pediatrics chiarisce che l'utilizzo *off-label* del farmaco non significa necessariamente uso inappropriato, controindicato o risultato di *malpractice*. Più delicata è invece la prescrizione di farmaci *off-label/off-evidence* in cui mancano anche evidenze sull'efficacia rispetto ad una specifica indicazione anche nella popolazione adulta. La problematica relativa alla prescrizione di farmaci off-label si correla anche al rischio di reazioni avverse che, nella gran parte dei casi, non dipende dall'uso *off-label*. Vi sono categorie di farmaci *off-label/on-evidence* in cui l'utilizzo potrebbe essere più agevole, ma che sono però poco conosciuti dai pediatri italiani, ed in questo ambito possono essere inserite le molecole classificate come "farmaci antiemetici".

Premessa e obiettivi

Il vomito può essere considerato il sintomo che più frequentemente causa ospedalizzazione nei paesi industrializzati, e nel 62% dei casi è secondario ad una gastroenterite acuta. Circa il 45% dei medici di Pronto Soccorso preferisce utilizzare la reidratazione endovenosa rispetto a quella per via orale, mentre si è registrato un incremento dell'utilizzo in urgenza di farmaci antiemetici allo scopo di migliorare la percentuale di successo della reidratazione orale, anche in assenza di una ufficiale raccomandazione al loro uso in questo ambito. Una metanalisi pubblicata da DeCamp *et al.*[1] ha dimostrato, malgrado l'eterogeneità degli studi analizzati, che l'ondansetron riduce la frequenza del vomito, aumenta in maniera significativa la percentuale di successo della reidratazione per via orale, e riduce il ricorso alla reidratazione per via endovenosa. Anche più recentemente Freedman *et al.*[2] hanno dimostrato come l'utilizzo dell'ondansetron riduca sensibilmente i costi relativi alla gestione del bambino con gastroenterite acuta. I farmaci ad azione antiemetica attualmente disponibili appartengono a diverse classi, hanno diversi meccanismi d'azione e sono disponibili in diverse formulazioni. Alcuni di questi sono gravati da potenziali effetti collaterali, talvolta severi, e non hanno una formale autorizzazione per l'uso nel bambino: si tratta del cosiddetto uso *off-label*. In Italia la legge n°648 del 23 dicembre 1996 regolamenta l'uso *off-label* dei farmaci. Non è raccomandata la somministrazione di antiemetici in caso di vomito di origine sconosciuta o in caso di anomalie anatomiche ed addome chirurgico. Gli antiemetici sono *off-label* nei bambini al di sotto dell'anno di vita. Secondo uno studio retrospettivo multicentrico condotto in Italia nel 2014,[3] il 30% delle prescrizioni di antiemetici in età pediatrica (0-17 anni) è *off-label*, con un picco nei bambini con meno di 2 anni d'età. In relazione a queste importanti segnalazioni, è necessario che il pediatra abbia una adeguata conoscenza delle molecole presenti in commercio e valuti con attenzione le indicazioni, le controindicazioni e l'efficacia nella gestione del bambino con "vomito acuto".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.98.108 Tue, 23 Apr 2024, 16:58:25

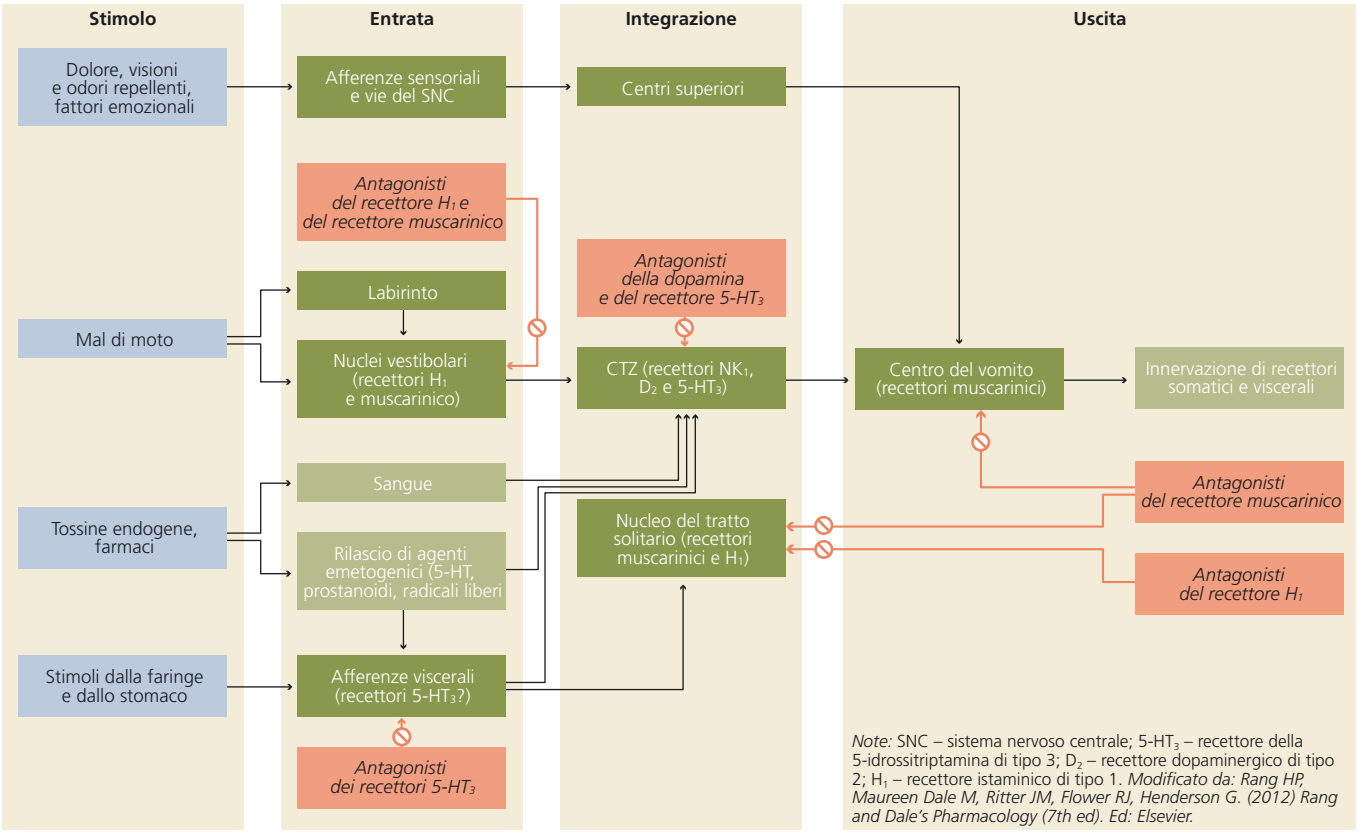

Figura 1. Circuiti di controllo del vomito e probabili siti di azione dei farmaci antiemetici.

Il vomito: meccanismi patogenetici

Il vomito (o emesi) è un evento frequente in età pediatrica ed è motivo di sofferenza per il bambino e di grande allarme per i genitori. Come molti altri "sintomi", esso rappresenta un meccanismo protettivo di rimozione di sostanze tossiche e/o di riduzione della pressione all'interno di organi distesi da ostruzione distale. Il vomito è un atto riflesso complesso, costituto da tre fasi: 1. la nausea: sensazione sgradevole, non dolorosa, accompagnata da segni secondari all'attivazione del sistema nervoso autonomo quali ipersalivazione, ipersudorazione, midriasi e tachicardia; 2. il conato ("*retching*"): risalita involontaria del contenuto gastrico in esofago, dovuto alla contrazione spasmodica e simultanea del diaframma e dei muscoli della parete addominale, con rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore (SEI); 3. il vomito: eiezione retrograda forzata del contenuto gastrointestinale o esofageo dalla bocca, dovuta alla contrazione attiva dei muscoli della parete addominale e rilasciamento del diaframma, con simultaneo rilasciamento dello sfintere esofageo superiore (SES). Sebbene la sequenza delle tre fasi sia generalmente stereotipata, esse possono presentarsi indipendentemente l'una dall'altra (es. massa cerebrale occupante spazio in cui la nausea non necessariamente precede il vomito). La regolazione centrale del vomito è localizzata nel midollo allungato e nel tronco encefalico, dove si trovano il centro del vomito e la zona trigger dei chemorecettori (*Chemoreceptor Trigger Zone*, CTZ). La CTZ è una zona sensibile agli stimoli chimici; la barriera ematoencefalica (BEE) è relativamente permeabile in prossimità della CTZ, e questo permette ai mediatori presenti nel circolo ematico di agire direttamente su questo centro. Dalla CTZ gli impulsi vengono poi trasmessi al centro del vomito, che integra le funzioni viscerali e somatiche implicate nel vomito. I principali stimoli emetici sono rappresentati dalle sostanze chimiche presenti nel circolo ematico o nell'intestino, e dai segnali nervosi provenienti dall'intestino, dall'apparato vestibolare e dalla corteccia cerebrale. I principali neurotrasmettitori implicati nel controllo del vomito sono acetilcolina, istamina, 5-idrossitriptamina (5-HT), dopamina e sostanza P (neurochinina 1), i cui recettori sono localizzati nelle aree coinvolte nella regolazione del vomito e sono i siti di azione dei più usati farmaci antiemetici (Figura 1).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.98.108 Tue, 23 Apr 2024, 16:58:25

Antagonisti recettoriali

Antagonisti del recettore 5-HT$_3$ (antiserotoninergici)

Gli antagonisti del recettore 5-HT$_3$ furono introdotti negli anni '90 come un grande passo avanti rispetto ai "vecchi" antiemetici che avevano diversi effetti collaterali e sono, ad oggi, una classe consolidata di antiemetici. Il principale sito di azione di questi farmaci è la CTZ. L'ondansetron fu il primo ad essere introdotto, ed è quello con il maggior numero di dati clinici a sostegno.[4] Gli antiserotoninergici sono usati come farmaci di I linea nel prevenire e trattare il vomito e, in misura minore, la nausea, indotti da chemioterapia (*Chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV),[5,6] radiazioni, e nel periodo post-operatorio (*Postoperative nausea and vomiting*, PONV). Le molecole raccomandate per la popolazione pediatrica sono granisetron, ondansetron, tropisetron (I generazione) e palonosetron (II generazione). Secondo una Cochrane del 2016,[7] il granisetron sarebbe più efficace nel trattamento della CINV rispetto all'ondansetron in età pediatrica; il palonosetron, legando il recettore bersaglio con un'affinità 30 volte superiore a quella degli antagonisti di I generazione (emivita 40 h versus 4-6 h dell'ondansetron), si è dimostrato più efficace nel trattamento della CINV ritardata.[4,8] Una dose di ondansetron favorirebbe la reidratazione orale nei bambini con gastroenterite acuta. In diversi studi l'ondansetron si è dimostrato efficace nel ridurre gli episodi di vomito, il ricorso alla reidratazione per via endovenosa e l'ospedalizzazione in questo gruppo di pazienti.[9-11] La Canadian Pediatric Society raccomanda l'uso di una singola dose orale di ondansetron nei bambini d'età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni affetti da gastroenterite acuta e vomito come sintomo predominante, disidratazione moderato-severa, o che hanno fallito i tentativi di reidratazione orale.[12] Di contro, le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'American Academy of Pediatrics[13] non raccomandano l'uso di antiemetici nella disidratazione correlata ai disordini diarroici, né esistono raccomandazioni specifiche provenienti da altre parti del mondo. Un recente trial ha riportato una maggiore efficacia dell'ondansetron rispetto al domperidone nel trattamento sintomatico del vomito in bambini con gastroenterite acuta.[14] L'ondansetron è inoltre utilizzato nella fase acuta della sindrome del vomito ciclico (*Cyclic Vomiting Syndrome*, CVS).[15] L'ondansetron è disponibile come iniezioni, sospensione (5 ml = 2 mg/4 mg) e compresse (4 mg, 8 mg), alle dosi dettagliate nella Tabella 1. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto 60'-90' e 20'-30' dopo la somministrazione orale ed endovenosa, rispettivamente. La biodisponibilità è di circa il 60%. La somministrazione preferita è quella per via orale; il ricorso alla via di somministrazione endovenosa è da riservare ai casi in cui non è possibile quella per via orale. Gli antagonisti del recettore 5-HT3 sono generalmente ben tollerati, sebbene lievi-moderati effetti collaterali, quali emicrania, stipsi ed astenia, siano riportati nel 10-20% dei casi.[4] Casi di allungamento dell'intervallo QT dose-correlato sono stati descritti soltanto nella popolazione adulta, motivo per cui la Food and Drug Administration (FDA) aveva dapprima proibito l'uso dell'ondansetron per via endovenosa e successivamente concesso, ma a dosi ridotte.[16] Il controllo elettrocardiografico di routine e lo screening degli elettroliti sierici prima della somministrazione di una singola dose orale di ondansetron non sono raccomandati in soggetti che non hanno fattori di rischio cardiaci noti.[17]

Tabella 1. Dosaggi pediatrici dell'ondansetron.

Vomito e nausea indotti da chemioterapia	**Infusione endovenosa in almeno 15 minuti** (età: 6 mesi–18 anni): - 5 mg/m2 immediatamente prima della chemioterapia (singola dose massima 8mg), quindi somministrare per os; *Oppure* - 150 µg/kg immediatamente prima della chemioterapia (singola dose massima 8mg), ripetibile ogni 4 ore per altre 2 dosi, quindi somministrare per os. Dose massima giornaliera 32 mg.
	Somministrazione orale (dopo almeno 12 ore dall'infusione endovenosa): - superficie corporea <0,6 m2 o peso ≤ 10 kg: 2 mg ogni 12 ore per massimo 5 giorni; - superficie corporea ≥ 0,6 m2 o peso >10 kg: 4 mg ogni 12 ore per massimo 5 giorni. Dose massima giornaliera 32 mg.
Nausea e vomito post-operatori	**Iniezione endovenosa in almeno 30 secondi** (età: 1 mese-18 anni): 100 µg/kg (max 4 mg) in unica somministrazione, prima, durante o dopo l'induzione dell'anestesia.
Vomito secondario a gastroenterite acuta	**Somministrazione orale preferibile, endovenosa quando non possibile per os:** - somministrazione orale: 8-15 kg: 2 mg x 1; >15 e ≤ 30 kg: 4 mg x 1; >30 kg: 8 mg x 1 - somministrazione endovenosa: 0,1-0,5 mg/kg/dose x 1 (max 4 mg/dose).

Modificato da: Tambucci R, Borrelli O. Ruolo degli antiemetici in età pediatrica. Giorn Gastr Epatol Nutr Ped 2014;VI:(3):29-37.

Antagonisti del recettore neurochininico (NK$_1$)

Gli antagonisi NK$_1$ si sono dimostrati essere efficaci agenti antiemetici. Il primo antagonista NK1 approvato per uso clinico dalla FDA è stato l'aprepitant, nel 2003. La struttura chimica dell'aprepitant ha un'elevata affinità e specificità nei confronti del recettore neurochininico, che si traduce in un tenace antagonismo dei recettori per la sostanza P localizzati nella CTZ e nel centro del vomito, con un picco di concentrazione dopo 3 ore ed una biodisponibilità vicina al 60%.[4] Gli antagonisti NK1

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.98.108 Tue, 23 Apr 2024, 16:58:25

Come molti altri "sintomi", il vomito rappresenta un meccanismo protettivo di rimozione di sostanze tossiche e/o di riduzione della pressione all'interno di organi distesi da ostruzione distale.

sono efficaci nella prevenzione e nel controllo della fase tardiva della CINV e nella prevenzione della PONV. Le linee guida per la prevenzione della CINV in età pediatrica raccomandano l'uso dell'aprepitant, in associazione agli antagonisti del recettore 5-HT_3 e al desametasone.[5,6] Studi recenti suggerirebbero un ruolo promettente dell'aprepitant come profilassi della fase emetica acuta della CVS[18]. L'aprepitant è disponibile in formulazione orale (capsule o compresse). Il fosaprepitant è il profarmaco dell'aprepitant, e viene somministrato per via endovenosa. Entrambe le molecole sono indicate nel prevenire nausea e vomito in fase acuta, ma non hanno efficacia nell'uso cronico.[4] Nei bambini d'età superiore ai 12 anni d'età (o inferiore ai 12 anni d'età ma di peso>30 kg) in terapia con chemioterapici, l'aprepitant viene somministrato alla dose di 125 mg (giorno 1) e 80 mg (giorno 2 e 3). Il profilo di sicurezza è buono e a oggi non sono stati segnalati seri effetti collaterali in età pediatrica. Uno studio retrospettivo sull'utilizzo del fosaprepitant in pazienti d'età compresa tra i 13 ed i 17 anni non ha riportato eventi avversi,[19] ma i dati d'efficacia e di sicurezza nella popolazione pediatrica sono in atto insufficienti a raccomandarne l'utilizzo.

Antagonisti dopaminergici

Gli antagonisti del recettore D_2 esplicano il loro effetto antiemetico a livello della CTZ e sono utilizzati nel controllo della PONV e, in associazione con altri farmaci (desametasone e difenidramina), nella profilassi della CINV.[5,6] Appartengono a questa categoria: i neurolettici fenotiazinici (p. es. clorpromazina, proclorperazina, prometazina), i neurolettici butirrofenoni (droperidolo e aloperidolo) e le benzamidi (metoclopramide e domperidone). I fenotiazinici ed i butirrofenoni non sono più raccomandati come antiemetici di prima linea, alla luce della moderata efficacia e degli importanti effetti collaterali, soprattutto nella popolazione pediatrica.[4] Tra le benzamidi, la metoclopramide fu descritta per la prima volta nel 1964, e disponibile in commercio negli USA fino al 1974. Essa è un inibitore del recettore D_2 della dopamina che agisce sia nel sistema nervoso centrale, a livello della CTZ e dell'area postrema, che periferico, a livello del tratto gastrointestinale, aumentando la motilità esofago-gastrica (effetto procinetico). Poiché la metoclopramide, come altri antagonisti dei recettori dopaminergici, non è specifica per i recettori della CTZ, ma agisce anche sul sistema dopaminergico di altre parti del sistema nervoso centrale, può provocare iperprolattinemia, disturbi extrapiramidali (disturbi del movimento come spasmi muscolari), acatisia, disorientamento e sonnolenza, con un'incidenza dello 0,2%, che sale però a 25% nei bambini e negli anziani, e che limita di molto l'utilizzo nella pratica clinica.[4] La FDA nel 2013 ha messo in evidenza il rischio di discinesia tardiva (condizione potenzialmente irreversibile) associata all'uso cronico (>12 settimane) e ad alte dosi di metoclopramide. Per tale motivo l'uso della metoclopramide è stato ristretto a trattamenti brevi (fino a 5 giorni) e alla dose massima di 10 mg per 3 volte al giorno (adulti).[20] L'utilizzo non è raccomandato nei bambini d'età inferiore ad 1 anno, e deve essere estremamente cauto al di sotto dei 5 anni, sempre per non più di 5 giorni di trattamento. Il domperidone, a differenza della metoclopramide, non attraversa la BEE e perciò non dovrebbe essere in grado di causare eventi extrapiramidali. Il domperidone viene somministrato per via orale alla posologia di 0,2–0,4 mg/kg/dose per 3 volte al giorno e, insieme all'ondansetron, è il farmaco più comunemente usato per il trattamento sintomatico del vomito da gastroenterite acuta in età pediatrica, anche se si è dimostrato essere meno efficace nel ridurre il ricorso alla reidratazione per via endovenosa dopo fallimento della reidratazione orale. Il suo utilizzo nei neonati è stato associato all'allungamento del tratto QT all'elettrocardiogramma, potenziale causa di severe aritmie ventricolari e di morte cardiaca improvvisa.[21] È opportuno quindi considerare il rapporto rischio/beneficio prima della somministrazione in età pediatrica.

Antagonisti del recettore muscarinico (anticolinergici)

L'anticolinergico più comunemente utilizzato come antiemetico è la scopolamina, un alcaloide della belladonna che deve la sua azione antiemetica all'inibizione competitiva →

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.98.108 Tue, 23 Apr 2024, 16:58:25

→ dei recettori muscarinici per l'acetilcolina localizzati nei nuclei vestibolari, nel centro del vomito e in centri nervosi più caudali, come la formazione reticolare. La scopolamina (ioscina) è impiegata principalmente per la profilassi e il trattamento della cinetosi, e anche della PONV.[4] La FDA non ha approvato il suo utilizzo nella CINV. Da definire il potenziale ruolo terapeutico degli antagonisti muscarinici nella CVS. Sebbene possa essere somministrata sia per via orale che endovenosa, la somministrazione transdermica (con cerotto, applicato solitamente dietro l'orecchio) resta la via preferibile, con un buon profilo di assorbimento e il raggiungimento della concentrazione plasmatica efficace in 24 ore, anche se è possibile riscontrare la molecola in circolo già dopo 4 ore dall'applicazione.[4] Il cerotto ha una concentrazione totale di scopolamina di 1,5 mg, di cui fino ad 1 mg viene rilasciato in circa 3 giorni (circa 0,33 mg al giorno).[4] Si raccomanda la somministrazione 30 minuti o 5-6 ore prima del viaggio rispettivamente per via orale e topica. La scopolamina è un antiemetico relativamente sicuro, con un basso rischio per effetti avversi alle dosi raccomandate. I più comuni effetti indesiderati sono secchezza delle fauci, visione offuscata, sonnolenza (di meno rispetto agli antistaminici, a causa della scarsa penetrazione nel sistema nervoso centrale). Il suo utilizzo non è ancora stato approvato in età pediatrica.

Antagonisti del recettore H_1 (anti-istaminergici)
Nonostante siano stati approvati dalla FDA da più di 50 anni, gli antistaminici (es. ciclizina, clorfeniramina, dimenidrinato) continuano ad essere un'arma efficace contro nausea e vomito indotte da varie cause, quali cinetosi, gravidanza, e PONV, e sono spesso somministrati in associazione agli antidopaminergici, nella prevenzione degli effetti extrapiramidali di questi ultimi. Non sono efficaci nella CINV. Nella pratica clinica, essi sono spesso utilizzati nel trattamento sintomatico della CVS. Le proprietà antiemetiche degli antistaminici derivano dal blocco dei recettori H_1 nel tratto del nucleo solitario a livello del centro del vomito, e dal blocco dei recettori colinergici (la ciclizina) a livello del sistema vestibolare.[4] Gli antistaminici ad azione antiemetica possono essere somministrati per via orale, più comunemente, e per via endovenosa. La via di somministrazione orale consente un buon assorbimento, con il raggiungimento della concentrazione plasmatica efficace entro 3 ore. La dose pediatrica si aggira intorno ad 1 mg/kg da somministrare fino a 3 volte al giorno. La sonnolenza è il principale effetto collaterale.

Altri farmaci antiemetici

Usati a scopo antiemetico fin dagli anni '80, i corticosteroidi sono, ad oggi, agenti antiemetici economici ed efficaci per la prevenzione ed il trattamento della CINV (fasi acuta e ritardata) e della PONV.[4] Alte dosi (6mg/mq ogni 6 ore) di desametasone per via sistemica (orale o endovenosa) rappresentano un cardine dei protocolli terapeutici della CINV.[5,6] Meccanismo e sito d'azione sono ancora sconosciuti, ma è probabile che i corticosteroidi interagiscano con recettori sia a livello centrale che periferico. A livello centrale, agiscono come antagonisti delle prostaglandine e controllano il rilascio delle endorfine; un altro meccanismo potrebbe essere quello di ridurre la permeabilità della BEE alle tossine del circolo ematico ed inibire il rilascio delle encefaline a livello del tronco encefalico.[4] Il desametasone può essere usato da solo o, più frequentemente, in combinazione con altri farmaci ad azione antiemetica, come ondansetron o aprepitant, potenziandone l'effetto antiemetico del 25-30%.[4] In questi casi sarà necessario dimezzare la dose. A partire dagli anni '70, i cannabinoidi sono stati indagati per le loro proprietà antiemetiche in pazienti con CINV. Negli anni i cannabinoidi (p. es. nabilone) hanno mostrato promettenti risultati sul controllo della CINV.[4] L'esatto meccanismo di azione non è noto. L'azione antiemetica sembrerebbe essere prevalentemente legata alla soppressione della motilità intestinale attraverso l'attivazione dei recettori CB_1 localizzati nell'intestino; inoltre, il nabilone (analogo sintetico del Δ9-tetraidrocannabinolo) può indirettamente (e parzialmente) manipolare i recettori $5HT_3$ e D_2.[4] In corso di studio l'azione centrale attraverso l'interazione con il sistema degli endocannabinoidi. Nonostante i potenziali effetti benefici evidenziati, i cannabinoidi non rappresentano il trattamento di prima scelta, a causa dei loro effetti psicotropi centrali (euforia, disforia, sedazione, iperfagia).[4] La dose consigliata è di circa 0,05 mg/kg/die per via orale, da praticare preferibilmente in ambiente ospedaliero protetto. Attraverso meccanismi non noti la somministrazione di oppioidi provoca nausea e vomito. La somministrazione di antagonisti dei recettori oppioidi (p. es. naloxone) sarebbe in grado di controllare il vomito provocato dalla terapia con oppioidi, ma invertirebbe l'effetto analgesico centrale. Essendo la CTZ al di fuori della BEE, la somministrazione periferica di questi composti potrebbe bypassare tale inconveniente. Alvimopan e metilnaltrexone sono antagonisti periferici del recettore μ approvati nel trattamento dell'ileo post-operatorio e nei disturbi della motilità oppioide-indotti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.98.108 Tue, 23 Apr 2024, 16:58:25

Conclusioni

Ad oggi, numerose sono le molecole note come "farmaci antiemetici", disponibili in diverse formulazioni commerciali. Nel complesso, i farmaci antiemetici sembrano essere efficaci nel trattamento della nausea e del vomito, anche se la valutazione dell'efficacia clinica (così come dei profili di sicurezza) è limitata dalla scarsa disponibilità di evidenze scientifiche come risultato di trial clinici comparativi. Esclusi l'efficacia e l'utilizzo di alcune molecole nel trattamento di alcune condizioni quali CINV o PONV, il pediatra è più frequentemente chiamato in causa nella gestione del vomito secondario a gastroenterite acuta. In questo ambito, i dati ad oggi disponibili suggeriscono che gli antagonisti del recettore H_1 e gli antagonisti del recettore D_2 non hanno alcuna indicazione ed efficacia. Studi clinici ben disegnati hanno confermato che l'utilizzo degli antagonisti del recettore $5\text{-}HT_3$ (ondansetron) per via orale e nella formulazione di compresse orodispersibili, anche in monosomministrazione, riduce la durata del vomito e la necessità di ricorrere alla reidratazione per via endovenosa. Il rischio di alterazione del tratto QT è assente nel caso di monosomministrazione. Questo scenario rappresenta il tipico esempio dell'utilizzo di una molecola *off-label/on-evidence*, ma considerando i limiti della ricerca farmacologica in questo ambito, se non modifichiamo il modo di pensare ed agire, il bambino continuerà a soffrire e noi perderemo la nostra *raison d'etre* ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. **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.
2. **Freedman SB, Steiner MJ, Chan KJ.** Oral ondansetron administration in emergency departments to children with gastroenteritis: an economic analysis. PLoS MeD 2010;7.pii: e1000350.
3. **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.
4. **Hendren G, Aponte-Feliciano A, Kovac A.** Safety and efficacy of commonly used antiemetics. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015;11:1753-67.
5. **Dupuis LL, Sung L, Moassiotis A, Orsey AD, Tissing W, van de Wetering M.** 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. Support Care Cancer 2017;25:323-31.
6. **Dupuis LL, Boodham S, Holdsworth M, *et al*.** Pediatric Oncology Group of Ontario. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medications in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer 2013;60:1073-82.
7. **Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, *et al*.** Antiemetic medication for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD007786.
8. **Kovacs G, Wachtel AE, Basharova EV, Spinelli T, Nicolas P, Kabickova E.** Palonosetron versus ondansetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomized, phase 3,double blind, double dummy, non-inferiority study. Lancet Oncol 2016;17:332-44.
9. **Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B.** Anti-emetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2011;9:CD005506.
10. **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.e3.
11. **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.
12. **Cheng A.** Canadian Pediatric Society, Acute Care Committee. Emergency department use of oral ondansetron for acute gastroenteritis related vomiting in infants and children. Pediatr Child Health 2011;16:177-9.
13. **American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Acute Gastroenteritis.** Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Pediatrics 1996;97:424-35.
14. **Marchetti F, Bonati M, Maestro A, *et al.*; SONDO (Study ONdansetron vs DOmperidone) Investigators.** Oral ondansetron versus domperidone for acute gastroenteritis in pediatric emergency departments: multicenter double blind randomized controlled trial. PLoS ONE 2016;11:e0165441.
15. **Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, *et al.*; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.** North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:379-93.
16. Ondansetron: New Dose Restrictions. Prescriber Update 33(3):21. September 2012. www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/OndansetronSept2012.htm. Accessed 23 Mar 2017.
17. **Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y.** Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and post marketing analysis. Ann Emerg Med 2014;64:19-25.
18. **Cristofori F, Thapar N, Saliakellis E, *et al*.** Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in children with cyclical vomiting syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:309-17.
19. **Shillingburg A, Biondo L.** Aprepitant and fosaprepitant use in children and adolescence at an academic medical center. J Pediatr Pharmacol Ther 2014;19:127-31.
20. **European Medicine Agency.** Metoclopramide use recommendations. London: EMA; 26 July 2013. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/. Accessed 23 Mar 2017.
21. **Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, Mounard J, Leke A.** Effect of domperidone on QT interval in neonates. J Pediatr 2008;153:663-6.