

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Maggio 2006

numero 5

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Nei bambini l'uso alternato di paracetamolo e ibuprofene riduce più rapidamente e più a lungo la febbre

Daniele Radzik

UO di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

L'articolo degli Archives of Pediatric & Adolescent Medicine

DOMANDA

Nei bambini di 6 mesi-3 anni di età un trattamento a rotazione paracetamolo e ibuprofene "più efficace della somministrazione dei due singoli farmaci nel ridurre i segni e sintomi della febbre?

METODI

Disegno: Studio Clinico Randomizzato (SCR). Per assegnare il trattamento è stata creata una stratificazione a blocchi, utilizzando una tabella di numeri random generata da un computer.

Occultamento della lista: il farmacista ha conservato la lista di assegnazione chiusa in una busta opaca fino al termine dello studio. Mascheramento: doppio cieco (medici, pazienti, valutatori degli eventi).

Periodo di follow-up: 14 giorni. Sede: 2 centri urbani e 1 rurale ambulatoriali di pediatria di comunità in Israele.

Partecipanti: 480 bambini di età 6 mesi-3 anni (maschi 44%), che si erano recati a una visita ambulatoriale per febbre (dovuta nel 43% a URI, nel 10% a OMA, nel 30% a virus, nel 17% a bronchiolite, faringite e gastro-enterite) e che presentavano una temperatura rettale di almeno 38.4°C.

Criteri di esclusione: aver assunto farmaci in grado di influenzare la temperatura corporea (antibiotici, antipiretici) <10 giorni prima dell'arruolamento o presentare valori laboratoristici di funzionalità epatica e renale anormali o aver sofferto di una delle seguenti condizioni: insufficienza epatica, renale, emorragie gastro-intestinali, allergie note a qualsiasi antipiretico, immunodeficienze congenite o acquisite, sindrome di Reye, asma, bronchiolite, neoplasie; non essere in grado di compilare la Checklist del dolore del bambino non collaborante (NCCPC), utilizzata per misurare il grado dello stress.

INTERVENTO

I pazienti sono stati assegnati in modo random a ricevere: I gruppo (n=160) paracetamolo 12,5 mg/kg/dose ogni 6 ore (max 50 mg/kg/die); II gruppo (n=160) ibuprofene 5 mg/kg/dose ogni 8 ore (max 20 mg/kg/die); III gruppo (n=160) paracetamolo 12,5 mg/kg/dose (max 50 mg/kg/die) alternato ad ibuprofene 5 mg/kg/dose (max 20 mg/kg/die) ogni 4 ore X 3 giorni; tale trattamento veniva preceduto da una singola somministrazione a dosaggio doppio del farmaco (paracetamolo o ibuprofene). I medicinali in forma di sciroppo contenuti in bottigliette dall'apparenza identica erano distribuite dal farmacista; le istruzioni verbali e scritte sulle modalità di dosaggio (quantità ed intervallo) venivano trasmesse da un medico ai genitori.

EVENTI CONSIDERATI

Per ciascuno dei 3 giorni di osservazione sono stati valutati i seguenti eventi primari, riportati in un diario dai genitori:

1) la misurazione della temperatura corporea rettale effettuata mediante un termometro a mercurio, (veniva trascritta quella massima giornaliera); si considerava assenza di febbre una temperatura rettale < 37.8°C;

2) il punteggio complessivo ottenuto rispondendo al questionario NCCPC, che valuta l'intensità dello stress e del dolore nel bambino non collaborante (i genitori dovevano assegnare uno score da 0 a 3 a ciascuno di 7 item, riguardanti lo "stato di disagio e di fastidio" del proprio figlio, riportato durante un periodo di osservazione di 10 minuti, ogni giorno, al mattino all'inizio della giornata, prima del pranzo e della cena; si considerava anormale uno score ≥4);

3) il numero di somministrazioni di antipiretico giornaliero. Gli eventi secondari erano costituiti da: numero di giorni che i genitori dovevano restare a casa lontani dal lavoro a causa della malattia del figlio, incidenza di ricadute della febbre dopo 5 e 10 giorni dall'inizio del trattamento, numero di visite in Pronto Soccorso effettuate entro 10 giorni dall'arruolamento, funzionalità epatica (vn AST/ALT <20 U/l) e renale (vn creatininemia <0.9 mg%), incidenza di emorragie gastro-intestinali (macro e microscopiche), di irritabilità gastro-intestinale (presenza di dolori addominali + vomito o diarrea) e di Sindrome di Reye.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

Il 97% dei pazienti ha completato lo studio; è stata eseguita l'analisi dei pazienti "per protocollo".

PRINCIPALI RISULTATI

I bambini che avevano ricevuto il paracetamolo alternato all'ibuprofene hanno ottenuto, rispetto a quelli cui venivano somministrati i due farmaci separatamente, una più intensa e rapida riduzione della febbre (già evidente nel corso della I giornata di trattamento), una maggior diminuzione dello score dello stress e del dolore, una minore frequenza di assunzione giornaliera di medicinali antipiretici e una minor percentuale di ricadute di febbre a 5 giorni. Queste differenze sono risultate tutte statisticamente significative (vedi Tabella I e Tabella II). Inoltre il regime "a rotazione" ha consentito un minor assenteismo dei genitori dal lavoro ($p < 0.001$), senza determinare alcuna differenza significativa per quanto riguarda il numero di viste in Pronto Soccorso e l'incidenza di ricadute di febbre a 10 giorni. Un lieve aumento degli enzimi epatici e renali è stato osservato rispettivamente in 8 (1.7%) e in 14 (3.0%) bambini, ma non risultava più evidente al termine dei 14 giorni di follow-up (nessuna differenza statisticamente significativa fra i 3 gruppi). Nessuno dei pazienti infine ha presentato una malattia o un evento correlati ai farmaci.

Tabella I. Efficacia del trattamento con paracetamolo alternato ad ibuprofene (n=155) vs paracetamolo (n=154) nel ridurre la febbre in bambini di età 6 mesi - 3 anni

EVENTI**PARACETAMOLO****PARACETAMOLO+IBUPROFENE****DIFFERENZA MEDIA**

(IC 95%)

Febbre (gradi)

I giorno

II giorno

III giorno

40.55°

39.74°

39.34°

39.64°

38.78°

38.54°

-0.91° (da -1.19 a -0.63)

-0.96° (da -1.22 a -0.70)

-0.88° (da -1.02 a -0.58)

Score dello stress e del dolore**

I giorno

II giorno

III giorno

11.77

8.87

7.66

9.26

5.09

4.18

-2.51 (da -3.08 a -1.94)

-3.78 (da -4.37 a -3.19)

-3.48 (da -4.12 a -2.84)

Somministrazioni antipiretico (numero)

I giorno

II giorno

III giorno

4.33

3.84

2.90

2.57

1.99

1.48

-1.76 (da -1.95 a -1.57)

-1.85 (da -2.00 a -1.70)

-1.42 (da -1.58 a -1.26)

**Misurato con il questionario NCCPC (Checklist del dolore del bambino non comunicante)

Differenze medie e IC 95% (Intervalli di Confidenza al 95%) calcolati dai dati dell'articolo con il programma RevMan 4.2.8 vers 2005.

Tabella II. Efficacia del trattamento con paracetamolo alternato ad ibuprofene (n= 155) vs ibuprofene (n= 155) nel ridurre la febbre in bambini di età 6 mesi - 3 anni.

EVENTI**PARACETAMOLO****PARACETAMOLO+IBUPROFENE****DIFFERENZA MEDIA**

(IC 95%)

Febbre (gradi)

I giorno

II giorno

III giorno

40.6°

39.66°

39.64°

39.64°

38.78°

38.54°

-0.96° (da -1.25 a -0.67)

-0.88° (da -1.15 a -0.61)

-1.10° (da -1.36 a -0.84)

Score dello stress e del dolore**

I giorno

II giorno

III giorno

11.48

8.83

7.96

9.26

5.09

4.18

-2.22 (da -2.79 a -1.65)

-3.74 (da -4.35 a -3.13)

-3.78 (da -4.39 a -3.17)

Somministrazioni antipiretico (numero)

I giorno

II giorno

III giorno

2.99

2.92

2.84

2.57

1.99

1.48

-1.76 (da -1.95 a -1.57)

-0.93 (da -1.03 a -0.83)

-1.36 (da -1.49 a -1.23)

**Misurato con il questionario NCCPC (Checklist del dolore del bambino non comunicante)

Differenza media e IC 95% (Intervalli di Confidenza al 95%) calcolati dai dati dell'articolo con il programma RevMan 4.2.8 vers 2005.

CONCLUSIONI

Nei bambini di età 6 mesi-3 anni un trattamento della febbre con paracetamolo alternato all'ibuprofene è più efficace di quello effettuato utilizzando i due farmaci singolarmente.

COMMENTO

Questo è il primo studio randomizzato, controllato e in doppio cieco che valuta l'efficacia e la sicurezza di una terapia con paracetamolo alternato ad ibuprofene nella febbre del bambino. Si tratta di un trial che presenta una buona validità interna: infatti il metodo con cui è avvenuta l'assegnazione

dei farmaci nei rispettivi gruppi viene descritto nei particolari e appare adeguato, sono stati adottati anche dei metodi per mantenere occulta la lista di randomizzazione (il cosiddetto "allocation concealment") e ben il 97% dei pazienti ha portato a termine il trattamento (anche se poi l'analisi finale è stata eseguita "per protocollo", cioè relativamente ai soli bambini che hanno completato lo studio); il numero dei pazienti arruolati appare considerevole ed anche i risultati ottenuti (riduzione di quasi 1°C a favore della terapia alternata già dopo il I giorno di terapia) sembrano clinicamente significativi. Rimane comunque una certa perplessità sul fatto che questo studio sia stato definito in "doppio cieco", dal momento che ciascuno dei tre gruppi di trattamento riceveva uno sciroppo diverso per gusto e colore, per giunta somministrato ad intervalli diversi (ogni 4, 6 e 8 ore rispettivamente). Il mancato mascheramento può aver influenzato la valutazione degli esiti da parte degli investigatori e le risposte dei pazienti al questionario sullo stress e sul dolore, portando ad una sovrastima dei risultati favorevoli al gruppo di interesse fino al 17%(1), che però non ridurrebbe più di tanto i benefici ottenuti.

Gli effetti collaterali di questo regime di antipiretici "a rotazione" non sembrano significativamente aumentati, anche se le informazioni sul profilo di sicurezza e di efficacia di questo tipo di approccio possono essere applicati solo per trattamenti a breve termine (3 giorni), come quelli previsti in questo trial. Una conferma indiretta sulla "sicurezza" dei dosaggi utilizzati è possibile comunque ricavarlo dai risultati dell'"affollato" SCR (Studio Clinico Randomizzato) di Lesko et al (2), che trattando ben 27065 bambini febbrili di età <2 anni X 3 giorni con paracetamolo 12 mg/kg o ibuprofene 5 mg/kg o ibuprofene 10 mg/kg hanno riscontrato un rischio di ospedalizzazione per qualsiasi diagnosi dell'1.4%, un rischio di emorragia gastro-intestinale di 11 casi X 100000, indipendentemente dal tipo di antipiretico utilizzato; nessun ricovero è stato riferito per insufficienza renale acuta, anafilassi o sindrome di Reye.

Più che sull'"innocuità" di questi dosaggi avremo in futuro bisogno di verifiche per escludere la possibilità che il paracetamolo si possa accumulare nella midollare renale, determinando necrosi tubulare e tossicità, favorito dall'azione concomitante dell'ibuprofene, che è in grado di bloccare la produzione di prostaglandine renali e di inibire quella del glutathione, deputato allo smaltimento dei metaboliti tossici del paracetamolo. Infine è da notare come Sarrell et al nell'articolo qui commentato(3) hanno fatto precedere la terapia antipiretica di mantenimento da una dose da carico doppia di paracetamolo o di ibuprofene, in considerazione dei risultati favorevoli ottenuti con un simile approccio da Tréluyer et al(4), che trattando 121 bambini febbrili inizialmente con paracetamolo 30 mg/kg (seguito da un mantenimento di 15 mg/kg) avevano così raggiunto un più rapido steady state plasmatico del farmaco, un più intenso calo (-0,5°), più rapido (-30') e di durata maggiore (+1 ora) della temperatura corporea rettale. Bisogna però tener presente come i risultati dello studio israeliano(3) non possono venir generalizzati a bambini di età <6 mesi e a pazienti con malattie epato-renali, metaboliche, endocrine, neoplastiche o affetti da ulcera peptica.

BIBLIOGRAFIA

1. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
2. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39.
3. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.
4. Tréluyer JM, Tonnelier S, d'Athis P, Leclerc B, Jolivet-Landreau I, Pons G. Antipyretic efficacy of a initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15 mg/kg maintenance dose. *Pediatrics* 2001;108:e73.