

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIII

Maggio 2010

numero 5

OCCHIO ALL'EVIDENZA

La somministrazione a scopo profilattico di paracetamolo nel corso del ciclo primario delle vaccinazioni diminuisce le reazioni febbrili e la risposta immunitaria

Giovanni Simeone

Pediatra di Famiglia, Mesagne (Brindisi)

Indirizzo per corrispondenza: giovanni.simeone@gmail.com

Titolo originale: Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials

Rivista: *Lancet* 2009;374:1339-50

Autori: Prymula R, Siegrist C, Chlibek R, et al

Tipo di studio: Studio clinico randomizzato in aperto - 2 trial consecutivi il primo durante il ciclo primario vaccinale e il secondo durante la dose di richiamo (booster)

QUESITO CLINICO

Nei bambini che effettuano il ciclo primario di vaccinazioni, la somministrazione a scopo profilattico di paracetamolo, riduce le reazioni febbrili e/o la risposta immunitaria dovute ai singoli vaccini?

Setting 10 Centri vaccinali della Repubblica Ceca. Lo studio si svolge da settembre 2006 ad aprile 2007 (ciclo primario) e da luglio 2007 ad aprile 2008 per la dose di richiamo.

RANDOMIZZAZIONE E "ALLOCATION CONCEALMENT"

I pazienti vengono randomizzati mediante una lista generata da software di statistica, con un rapporto di 1:1 tra i 2 gruppi generati. La randomizzazione viene effettuata con uno schema a blocchi per garantire che il bilanciamento tra i gruppi venga mantenuto. Gli Autori dello studio non erano a conoscenza della numerosità del blocco di randomizzazione. Non vi è nessuna accenno allo "allocation concealment" della lista di randomizzazione, le strategie utilizzate per mantenere nascosta la sequenza di allocazione (allocation concealment) sino all'assegnazione del paziente.

Popolazione arruolata: bambini, in buona condizioni cliniche, di età compresa tra le 9 e le 16 settimane al momento

dell'arruolamento e tra i 12-15 mesi al momento della dose vaccinale di richiamo.

Criteri di esclusione:

- l'uso di terapia profilattica antipiretica per ragioni non inerenti allo studio
- controindicazioni alla somministrazione di paracetamolo
- Vaccinazione pregressa con antipneumococco, DTPa_HBV-IPV/HiB

INTERVENTO

Vengono arruolati 459 bambini così suddivisi:

226 nel gruppo sperimentale

233 nel gruppo di controllo

Tutti i bambini arruolati effettuano una schedula vaccinale che prevede la somministrazione al 3°, 4°, e 5° di un ciclo primario di vaccinazioni DTPa-HBV-IPV -Hib (esavalente) + vaccino antipneumococco decavalente. Viene inoltre somministrato vaccino anti Rotavirus al 3 e 4° mese.

Ai pazienti del gruppo sperimentale vengono somministrate 3 dosi di paracetamolo mediante supposte, la prima al momento del vaccino, la seconda e terza dose a intervalli di 6-8 ore nel corso delle prime 24 ore.

La dose di paracetamolo, era di 80 mg per peso tra i 4 e i 7 kg, e di 125 mg per peso superiore. Nel corso della vaccinazione di richiamo effettuata tra il 12 e il 15° mese ai bambini con peso fino a 9 kg venivano somministrato 125 mg di paracetamolo x 3 dosi, a coloro che avevano un peso maggiore 125 mg x 4 dosi.

Al gruppo controllo non veniva somministrato alcun placebo.

Inoltre veniva permessa la somministrazione eventuale di farmaci antipiretici in entrambi i gruppi, a discrezione della famiglia o del medico, ma non prima che fossero trascorse almeno 6 ore dall'ultima somministrazione prevista dal protocollo nei bambini appartenenti al gruppo sperimentale.

I genitori dovevano registrare eventuali eventi avversi soliti per 3 giorni dopo ogni dose. E per quanto riguarda gli effetti gravi fino a 6 mesi dopo la fine del ciclo primario e fino a 1 mese dopo la dose booster.

La temperatura veniva rilevata per via rettale, attraverso termometri forniti ai genitori, alla sera nel giorno della vaccinazione, la mattina e la sera nel corso del primo giorno e solo alla sera durante il secondo e il terzo giorno dopo la vaccinazione.

Veniva effettuato un prelievo per il dosaggio anticorpale prima della somministrazione della 1 dose e 1 mese dopo il com-

pletamento del ciclo primario; e successivamente prima della dose booster e 1 mese dopo la stessa.

I sieri venivano analizzati dal personale del GSK per verificare la concentrazione di anticorpi per i rispettivi antigeni vaccinali. Il personale era “cieco” all’assegnazione dei sieri dei pazienti nei due gruppi di studio.

I bambini rimanevano nel braccio di randomizzazione assegnato, anche nella seconda fase dello studio. Tuttavia dopo che vennero resi noti i primi dati inerenti l’immunogenicità dopo il ciclo primario, venne fatta una modifica al protocollo iniziale (protocol amendment). In virtù questo, i dati di immunogenicità riferiti alla dose booster fa sì che vengano a crearsi tre gruppi:

- il gruppo di bambini che riceve paracetamolo sia durante il ciclo primario, sia durante la fase booster
- il gruppo che riceve sì il paracetamolo, ma solo durante il ciclo primario
- il gruppo che non riceve paracetamolo sia durante il ciclo primario che durante la fase booster

	Gruppo paracetamolo	Gruppo di controllo	Differenza % IC 95%
Reazioni febbrili > 38 °C (ciclo primario)	94/226 (42%)	154/178 (66%)	24,5 (da 15,49-a 33,11)
Reazioni febbrili > 38 °C (dose booster)	64/178 (36%)	100/172 (58%)	22,18 (da 11,78-a 32,11)
Reazioni			

(dose booster)

64/178 (36%)

100/172 (58%)

22,18 (da 11,78-a 32,11)

Riduzione Assoluta del Rischio 45% (I.C. 95% 36,7-53,08)

NNT 2,2 I.C. 95% 1,9-2,2)

per quanto riguarda il ciclo primario.

La percentuale di bambini con temperature di almeno 38 °C o maggiore era ridotta del 40-50% nel gruppo che aveva assunto paracetamolo rispetto al gruppo di controllo. Tale riduzione si osservava in misura maggiore dopo la somministrazione della prima dose.

Per quello che riguarda l’outcome secondario, ovvero la risposta immune ai singoli vaccini, si osserva che la concentrazione anticorpale geometrica media (GMCs) era significativamente più bassa nel gruppo sperimentale per tutti e 10 i sierotipi di pneumococco e in special modo per il sierotipo 6 B.

Valori ridotti di GMCs si osservano anche per quanto riguarda il vaccino anti-emofilo tipo B, DTP, rispetto al gruppo controllo, mentre per quanto riguarda il dosaggio anticorpale contro il Rotavirus non vi era alcuna differenza tra i due gruppi.

L’effetto del paracetamolo somministrato a scopo profilattico sembra persistere anche dopo la dose booster infatti per quanto riguarda il vaccino antipneumococco i valori di GMCs rimangono più bassi nel gruppo sperimentale per tutti i sierotipi di pneumococco eccetto che per il 19F. Il 96,2% dei bambini acquisisce anticorpi protettivi verso DTPa-HBV_IPV e Hib e il valore della GMCs osservata non mostra differenza

Outcome considerati:

L’outcome primario era la riduzione della rialzo febbrile a 38 °C o anche minore nei 3 giorni successivi alla vaccinazione nel gruppo che aveva assunto paracetamolo rispetto al gruppo di controllo.

L’outcome secondario, valutato secondo “un’analisi per protocollo”, ovvero limitata ai soli pazienti che completano effettivamente il trial riguardava l’analisi di immunogenicità dei singoli vaccini.

RISULTATI

Vengono arruolati 459 bambini, così suddivisi 226 gruppo sperimentale, 223 gruppo controllo. La dose booster viene somministrata a 414 pazienti.

Di 37 pazienti appartenenti al gruppo controllo e che ricevettero la dose booster dopo la modifica del protocollo non vengono inclusi i dati.

tra i due gruppi eccetto che per gli anticorpi contro il tossoide tetanico che mostrano un incremento inferiore nel gruppo sperimentale.

Conflitto di interesse. Lo sponsor dello studio è stato coinvolto in tutti gli stadi del trial e aveva accesso a tutti i dati.

Effetti avversi. Sono rari e sostanzialmente non differiscono tra i gruppi.

CONCLUSIONI

I risultati dello studio dimostrano che la somministrazione profilattica di paracetamolo riduce le reazioni febbrili nei bambini nel corso sia del ciclo vaccinale primario sia della dose di richiamo.

Un effetto inatteso della somministrazione a scopo profilattico di paracetamolo è la riduzione della risposta anticorpale (GMCs) per le vaccinazione anti Hib, DTP e verso ciascuno dei 10 sierotipi contenuto nel vaccino antipneumococco.

COMMENTO

La consuetudine di somministrare a scopo profilattico paracetamolo dopo le dosi di vaccino esavalente + antipneumococco è molto diffusa in centri vaccinali per cercare di ridurre le reazioni febbrili, il dolore provocato dalla reazioni locali.

Tale pratica era molto diffusa già al tempo della somministrazione di vaccino DTP a cellule intere che effettivamente aveva una incidenza di reazioni febbrili più elevate.

Lo studio di Prilula e collaboratori è interessante sotto molti punti di vista e pone diversi spunti di discussione. Non posso-

no essere però ignorare le diverse debolezze metodologiche che lo studio presenta.

Si tratta di un trial clinico in aperto, dove quindi sia i medici che i pazienti erano a conoscenza del trattamento ricevuto. Manca completamente qualsiasi annotazione riguardante lo “allocation concealment” della lista di randomizzazione, ovvero i metodi utilizzati per tenere nascosta la sequenza di allocazione fino all’assegnazione del paziente.

Non vi è una vera e propria “*Tabella 1*” riassuntiva dei dati generali dei i pazienti arruolati nei 10 Centri vaccinali per verificare le caratteristiche generali dei pazienti arruolati, ma si limita a qualche nota sul peso, e l’età media.

Al gruppo di controllo, manca completamente la somministrazione di placebo, circostanza che avrebbe reso simile i due gruppi tra di loro. Inoltre, era permesso sia ai genitori che ai medici, di poter somministrare farmaci antifebbrili, nel corso dello studio, per situazioni che ne rendessero necessarie il loro utilizzo.

Gli autori, conducono due tipi di analisi dei dati, un’analisi “intention to Treat, secondo la quale tutti i pazienti vengono analizzati nel rispettivo braccio di arruolamento, per quanto riguarda l’analisi dell’outcome principale ovvero le reazioni febbrili durante il ciclo primario di vaccinazione.

Effettuano invece un’analisi “per protocol” per quanto riguarda la valutazione dell’immunogenicità, e in questo caso su 459 arruolati ne vengono analizzati 435, con una perdita pari al 5%. Nel corso del secondo trial effettuato per la dose booster, a causa di una modifica del protocollo si vengono a formare tre gruppi come abbiamo già visto. Di 414 pazienti arruolati i dati riguardanti l’immunogenicità sono disponibili solo per 334 pazienti... con una percentuale di persi al follow-up pari a l 28%!!

Gli Autori effettuano anche un’analisi post-hoc, ovvero non compresa nel protocollo iniziale dello studio, per verificare se la riduzione della risposta anticorpale osservata nel gruppo paracetamolo fosse un effetto diretto del farmaco o fosse dovuta alla riduzione della febbre.

Questo viene fatto nei due gruppi verificando la risposta GMCs sia in corso di febbre superiore a 38 °C o in sua assenza dopo una dose di vaccino. Si osserva che la febbre ha uno scarso effetto in entrambi i gruppi esaminati, mentre il paracetamolo provoca la medesima diminuzione anticorpale sia nei bambini con febbre che senza.

La ragione biologica che possa spiegare la riduzione della risposta anticorpale dopo la somministrazione di paracetamolo, secondo gli Autori, potrebbe essere legata dovuta al fatto che il paracetamolo influisce nel meccanismo d’interazione tra cellule dendritiche, linfociti B e T, riducendo i segnali d’inflammation al livello del sito cutaneo dove viene eseguita la vaccinazione.

Concludendo...

Se il NNT dello studio è piccolo, ovvero devo trattare poco più di 2 bambini con paracetamolo per 3 giorni affinché uno di essi non abbia temperatura uguale o superiore a 38 °C, i pazienti con temperature molto elevate (>39 °C) non sono differenti tra i due gruppi. Quindi si tratta di un intervento

farmacologico prolungato per un evento che di solito è auto-limitante. Sarebbe stato auspicabile un report sull’eventuale soddisfazione dei genitori per un tale trattamento ricevuto. A fronte di un NNT valido, per un problema sicuramente piccolo, bisogna tener conto che questo intervento può portare a una probabile riduzione della risposta anticorpale.

Pur ritenendo interessanti le conclusioni degli Autori, i risultati di questo studio dovrebbero essere confermati in studi più robusti metodologicamente e indipendenti (lo studio è sponsorizzato dalla GSK), come RCT in doppio cieco verso placebo.

Pertanto la somministrazione a scopo profilattico di paracetamolo nel corso del ciclo vaccinale primario dell’infanzia non dovrebbe essere incoraggiata come pratica di routine senza aver soppesato gli eventuali rischi e benefici che tale pratica potrebbe comportare.