



Defervescenza più veloce nei bambini trattati con due antipiretici alternati

Data 05 febbraio 2007
Categoria pediatria

Un trattamento antifebbriale realizzato con la somministrazione alternata di due farmaci (paracetamolo e ibuprofene) ha comportato una più rapida riduzione della temperatura, una minore dose di farmaco, minor dolore e meno ricadute rispetto ad una monoterapia con gli stessi farmaci.

Obiettivo

Lo studio ha l'obiettivo di confrontare in bambini febbrili di età compresa tra 6 e 36 mesi gli effetti sulla febbre di una monoterapia con paracetamolo o ibuprofene rispetto ad una terapia con entrambi i farmaci somministrati alternativamente ogni 4 ore.

Setting

Lo studio è stato realizzato in Israele presso 3 centri di cure primarie.

Disegno

Si tratta di un RCT. La metodologia dello studio sembra buona: la randomizzazione è stata realizzata con PC, il nascondimento della sequenza generata è stato adeguatamente garantito (i genitori ricevevano le istruzioni in buste sigillate) come pure la cecità (la dose di partenza era somministrata usando due bottiglie identiche contrassegnate dalla sigla A e B, i medicinali per il trattamento a casa venivano consegnati dal farmacista ed erano etichettati a seconda del gruppo, il follow up era garantito da un medico "cieco" per il trattamento). Non è indicato se l'analisi sia stata realizzata per intention to treat (ITT).

Pazienti/Patologia

Sono stati arruolati bambini di 6-36 mesi giunti all'osservazione con una temperatura uguale o superiore a 38,4° rettali. Sono stati esclusi i bambini che non frequentavano l'asilo nido, che nei 10 giorni precedenti avevano assunto antibiotici o farmaci che potessero alterare la temperatura, che presentavano problemi epatici o renali.

Intervento

I bambini sono stati randomizzati in 3 gruppi: 1) il gruppo A riceveva ogni 6 ore paracetamolo (12,5 mg/kg/dose, max 50 mg/kg/die); 2) il gruppo B riceveva ogni 8 ore ibuprofene (5 mg/kg/dose, max 20 mg/kg/die); 3) il gruppo C riceveva ogni 4 ore in maniera alternata paracetamolo e ibuprofene. In ciascun gruppo al momento dell'arruolamento metà dei bambini riceveva una dose iniziale di attacco di paracetamolo (25 mg/Kg) e metà di ibuprofene (10 mg/Kg) con l'obiettivo di ridurre il tempo necessario al raggiungimento di una concentrazione ematica efficace del farmaco e di migliorare il grado di riduzione della febbre. I trattamenti sono stati realizzati per 3 giorni.

Outcomes misurati

Sono stati misurati dagli autori temperatura, stress/dolore, quantità di farmaco utilizzata, giornate di lavoro perse dai genitori, ricadute della febbre a 5 e 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, numero di accessi al Pronto Soccorso entro 10 giorni dall'arruolamento, funzionalità renale ed epatica, sanguinamento intestinale, sindrome di Reye.

Followup

È stato realizzato un follow up di 12 settimane. Le informazioni sullo stato dei bambini arruolati (febbre, dolore, ecc) sono state raccolte dai genitori tramite un diario giornaliero e attraverso un'intervista telefonica realizzata a 24 e 48 ore dall'ingresso nello studio. Al 3° giorno dall'arruolamento i genitori ricevevano la visita di un incaricato che raccoglieva le bottiglie di farmaco. Ulteriori visite venivano realizzate al 5° e al 10° giorno. Test di funzionalità renale ed epatica e ricerca di sangue occulto nelle feci sono stati realizzati al 3° e 5° giorno di follow-up e poi ogni 2 settimane fino alla fine del follow up. La perdita al follow up è stata limitata: 16/480 bambini (3%).

Principal risultati

Sono stati randomizzati 480 bambini (160 per gruppo). I tre gruppi sono risultati confrontabili, non essendoci sostanziali differenze per quanto riguarda l'età, il fumo nei genitori, la presenza o meno di fratelli o il tipo di infezione che ha causato la febbre (nella maggior parte dei casi infezioni delle alte vie respiratorie). Visto che il tipo di farmaco (paracetamolo o ibuprofene) somministrato in ospedale come dose iniziale di attacco non ha comportato alcun effetto statistico sul risultato finale, i pazienti sono stati raggruppati e analizzati in base al trattamento ricevuto a casa.

Nel gruppo con i due farmaci alternati rispetto agli altri due gruppi si è avuta una più rapida riduzione della temperatura, si è usato meno farmaco, i genitori sono rimasti assenti dal lavoro per meno giorni, i bambini hanno avuto meno dolore e a cinque giorni si sono avute meno ricadute. In particolare i risultati mettono in evidenza che la riduzione media della febbre è stata più rapida nei pazienti in trattamento con i due farmaci alternati già a partire dal primo giorno e che al terzo giorno la temperatura era di un grado più bassa in questo gruppo rispetto agli altri due (38,5 vs 39,3 del gruppo paracetamolo e 39,6 del gruppo ibuprofene). Non c'erano invece differenze nella temperatura media di partenza (in tutti i 3 gruppi superiore a 40°!). Non ci sono stati effetti collaterali importanti ed in particolare non è stata messa in evidenza tossicità epatica o renale.

Conclusioni degli autori

Gli autori concludono che un trattamento alternato con paracetamolo ed ibuprofene della durata di 3 giorni sembra essere più efficace ed altrettanto sicuro della monoterapia con i due farmaci.

Fonte: Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:197-202

Contenuto gentilmente concesso da: Associazione Culturale Pediatri (ACP) - Centro per la Salute del Bambino/ONLUS CSB -



Servizio di Epidemiologia, Direzione Scientifica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; tratto da: Newsletter pediatrica. Bollettino bimestrale- Febbraio - Marzo 2006, Vol. 4 pag 33-34.

Commento

Capita, in casi particolarmente difficili, di dover utilizzare un'associazione tra i due farmaci antipiretici descritti ed è confortante che ne venga confermata l'efficacia e soprattutto la sicurezza. Rispetto a questa vanno messi in evidenza due punti critici:

1) lo studio dimostra la sicurezza dell'associazione tra i due farmaci solo nel breve periodo (3 giorni di trattamento).
2) e la numerosità del campione studiato sembra adeguata per valutare le differenze tra i gruppi rispetto agli outcomes principali dello studio (ad esempio riduzione della febbre), non lo è altrettanto per identificare effetti collaterali rari. Questo è un problema comune alla gran parte dei RCT sui farmaci. Disegnare un RCT per studiare effetti collaterali rari (ad esempio con frequenza 1/1000) significherebbe reclutare alcune migliaia di pazienti e la cosa non è realizzabile. Questo tipo di valutazione è lasciata alle cosiddette sorveglianze post-marketing, studi di coorte su grossi numeri che vengono fatti seguire alle sperimentazioni cliniche più rigorose.

L'assenza di effetti collaterali importanti nello studio non ci può quindi lasciare completamente tranquilli. Ne sono consci anche gli autori che si soffermano su questo aspetto in discussione sottolineando alcuni aspetti di farmacocinetica. Il paracetamolo è metabolizzato dal fegato ma è escreto nelle urine. Visto che l'ibuprofene blocca la produzione delle prostaglandine renali e inibisce la produzione di glutatione, che detossifica i metabolici tossici del paracetamolo, è in teoria possibile che, in un regime combinato, vi possa essere un accumulo di paracetamolo a livello della midollare del rene con conseguente tossicità renale. Questo non è avvenuto per i 160 bambini dello studio trattati con il doppio farmaco, ma valgono le considerazioni fatte al punto 2 sulla numerosità del campione reclutato.

La nostra conclusione è che, nella pratica, esistono delle situazioni cliniche in cui l'utilizzo in seconda istanza dell'ibuprofene trova un margine di possibile beneficio: ci riferiamo in particolare a quelle rare situazioni in cui dopo l'uso del paracetamolo (a dosaggio adeguato), a distanza di 1-2 ore persiste una sintomatologia dolorosa importante (modello otite) oppure una febbre particolarmente elevata che disturba il bambino. Riteniamo che questo utilizzo "al bisogno" sia diverso e molto più ragionevole rispetto ad un uso che contempli l'alternanza come regola (per approfondire il trattamento del dolore e della febbre nella pratica ambulatoriale vedi Medico e Bambino 2005;24(1):47-54). In caso di somministrazione alternata va comunque ben sottolineato ai genitori che l'utilizzo dell'associazione tra i due farmaci non è una cosa da fare di routine (ad ogni febbre) e per periodi superiori ai 3 giorni.