

# Antipiretici

Paola Marchisio

Istituto di Pediatria - Università degli Studi di Milano

IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore

Policlinico, Mangiagalli Regina Elena

Fever is one of the most common presenting signs of illness in pediatric practice

Finkelstein JA, Pediatrics 2000; 105:260

## LA FEBBRE (TEMPERATURA RETTALE $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

- condizione fisiopatologica caratterizzata da un innalzamento della temperatura sopra la norma non causata da variazioni della temperatura ambiente
- aumento temporaneo del set-point della termoregolazione (1- 2°C)
- e' un sistema adattativo, nell'uomo associata a riduzione della moltiplicazione microbica e ad aumento della risposta infiammatoria

# Il percorso

- Meccanismo d'azione
- Epidemiologia di utilizzo
- Molecole : efficacia
- Molecole: effetti collaterali
- La via rettale
- Uso combinato o alternato?

# PATOGENESI DELLA FEBBRE

AG. INFETTIVI, TOSSINE, Ag/AC, IL-1, IL-2, TNF, IFN, sostanze tumorali

ATTIVAZIONE DI MONOCITI E MACROFAGI

LIBERAZIONE DI PIROGENI ENDOGENI (IL-1, TNF, IL-6)

STIMOLAZIONE DELLE CELLULE ENDOTELIALI IPOTALAMICHE

SINTESI DI PROSTAGLANDINA E2

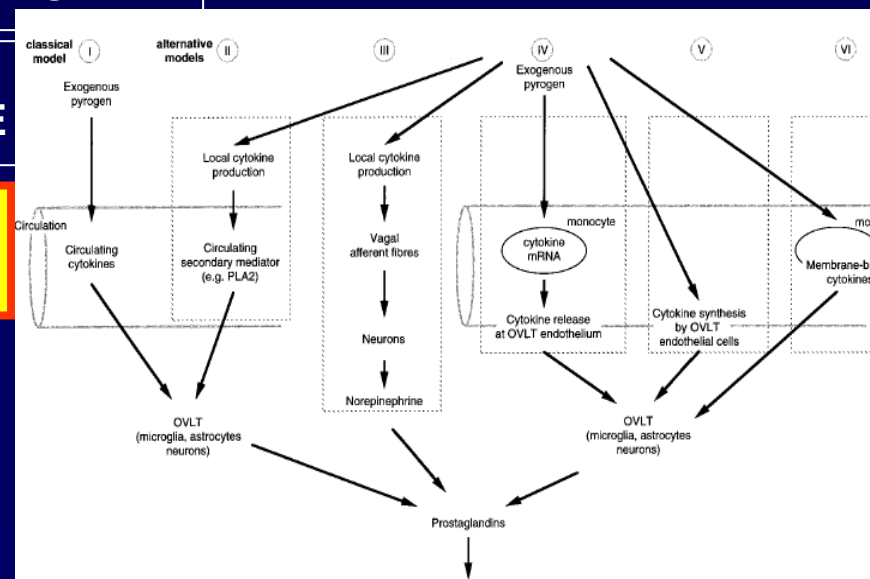
INNALZAMENTO DEL SET-POINT IPOTALAMICO

CONSERVAZIONE/PRODUZIONE DI CALORE

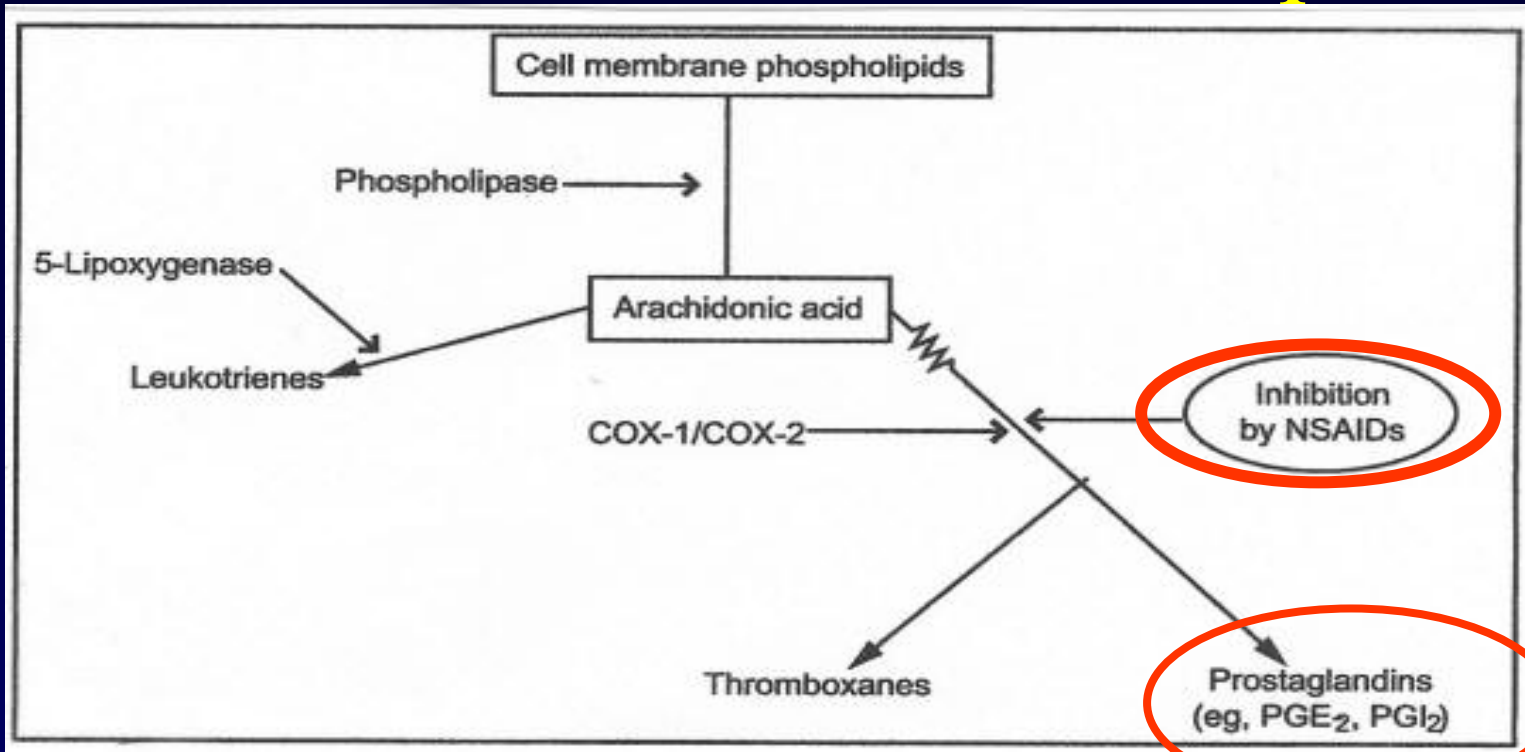
**FEBBRE**



Netea, CID 2000;31:S17



# Meccanismo di azione di antipiretici



Inibiscono la sintesi di prostaglandine (riducono la febbre indotta da IL-1)

Non sopprimono la proliferazione di cellule T (non interferiscono con la produzione di IL-1)

# FARMACI ANTIPIRETICI IN ETA' PEDIATRICA

## VANTAGGI

- La defervescenza farmacologica migliora le condizioni generali del bambino
- In età pediatrica la temperatura elevata può associarsi a convulsioni febbrili

## SVANTAGGI

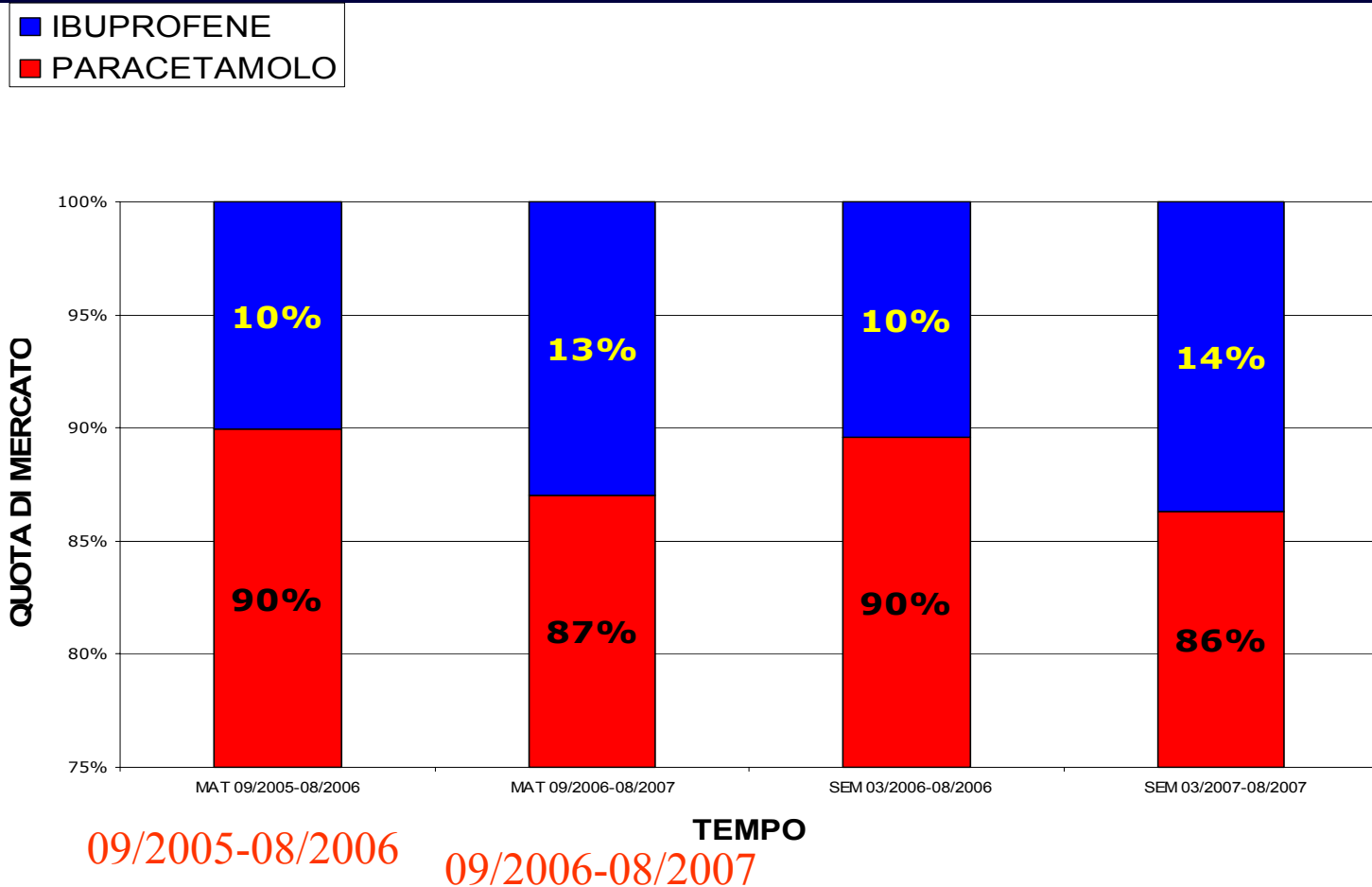
- L'aumento della temperatura corporea può diminuire la virulenza di certi patogeni e stimolare la risposta immunologica
- Il trattamento della febbre può occultare una sintomatologia poco chiara
- L'uso di antipiretici non abbrevia la durata dell'episodio infettivo né previene le recidive

# Il percorso

- Meccanismo d'azione
- Epidemiologia di utilizzo
- Molecole : efficacia
- Molecole: effetti collaterali
- La via rettale
- Uso combinato o alternato?

# MERCATO ANTIPIRETICI E ANTIDOLORIFICI BAMBINI

## ANALISI DI CONFRONTO PARACETAMOLO VERSO IBUPROFENE 2005 - 2007





# Il percorso

- Meccanismo d'azione
- Epidemiologia di utilizzo
- Molecole : efficacia
- Molecole: effetti collaterali
- La via rettale
- Uso combinato o alternato?

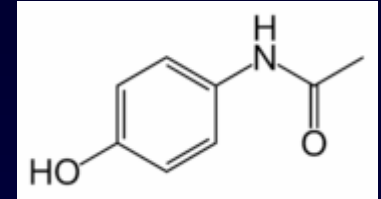


- La prima guida specifica dedicata all'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica, tratta da Medicines for Children, formulario pediatrico nazionale inglese, edito dal Royal College of Paediatricians and Child Health.  
Guida all'uso dei farmaci per bambini
- Il primo formulario pediatrico nazionale per l'uso razionale dei farmaci

# FARMACI UTILIZZABILI IN PEDIATRIA AD EFFETTO ANTIPIRENETICO ED ANALGESICO

<b>CLASSE</b>	<b>COMPOSTI</b>	<b>COMMENTO</b>
Salicilati	Aspirina	Grave interferenza con i meccanismi della coagulazione, rischio di Sindrome di Reye
Derivati del para-aminofenolo	Acetaminofene (Paracetamolo)	Minimo effetto antinfiammatorio
Derivati dell'acido propionico	Ibuprofene Naproxene Ketoprofene	Costo elevato, buon effetto antinfiammatorio, buona tollerabilità
Sulfonilidi	Nimesulide	Scarsa esperienza nel bambino piccolo

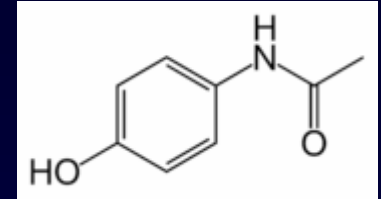
# Paracetamolo Acetaminofene



- Derivato sintetico di p-aminofenolo
- Attività antipiretica e analgesica
- Scarsa attività antiinfiammatoria
- Prontamente assorbito dal tratto gastroenterico
- picco di concentrazione dopo 30-60 min
- Emivita plasmatica fra 75 min e 3-4 ore (2.5 h)
- Metabolizzato dal fegato
- Elevato indice terapeutico
- Frazionamento ogni 4-6 ore



## Paracetamolo Acetaminofene



- per via orale 10-15 mg/kg/dose, ripetibile ogni 4-6 ore – dose massima nelle 24 ore 60 mg/kg
- per via rettale 15 - 20 mg/kg/dose – Massimo 4 dosi nelle 24 ore (equivalenti a 80 – 90 mg/kg)
- RCT (Pediatrics 2001) su 121 bambini ha dimostrato nel trattamento della febbre elevata (temperatura rettale fra 39-40 °C) che una singola dose di paracetamolo orale di 30 mg/kg ha una maggiore efficacia della dose rispetto ai 15 mg/kg, nel ridurre la temperatura (0.5°C di decremento e periodo di latenzapiù breve e maggiore durata d'azione), senza comportare alcuna differenza per quanto riguarda gli effetti collaterali. Questo approccio non è però consigliabile nella pratica corrente per le ancora non conclusive evidenze circa il profilo di beneficio e di sicurezza (possibile ipotermia, epatotossicità). (Marchetti F, MeB 2005)

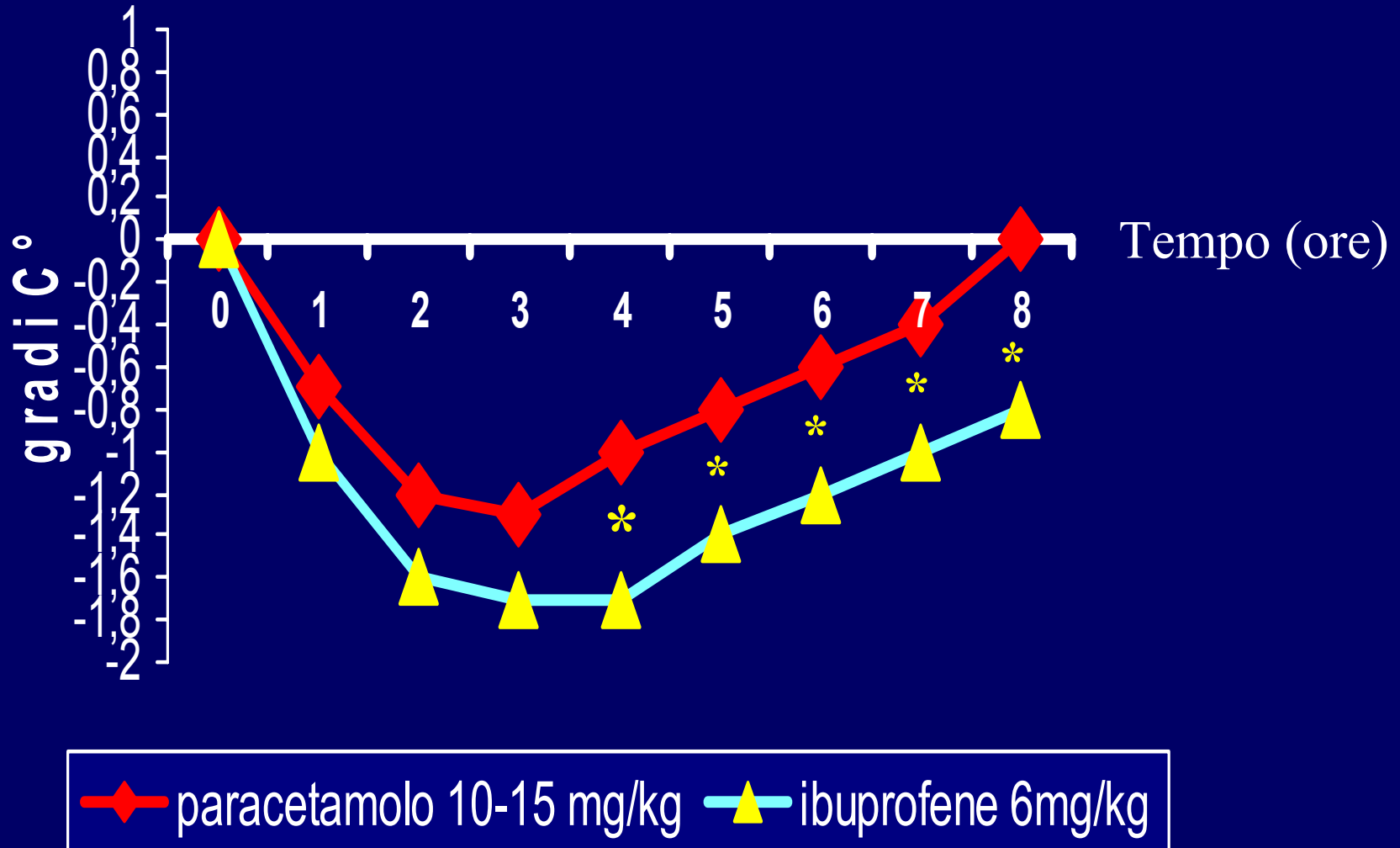


## Ibuprofene



- Derivato da acido propionico
- Attività antipiretica, analgesica e antiflogistica
- Disponibile in forma orale, buona palatabilità
- Relativamente “nuovo” (in commercio dal 2001)
- Per via orale 20 – 30 mg/kg/die in 3 dosi (4-10 mg/kg)
- Assumere dopo, o con, cibo o latte
- Somministrabile a partire dai 3 mesi (foglietto illustrativo) o da 12 mesi (Guida farmaci)

# Efficacia comparativa di paracetamolo e ibuprofene (N= 39 bni, 11m-11a)



\*  $p < 0.02$

# Efficacy and Safety of Acetaminophen vs Ibuprofen for Treating Children's Pain or Fever

## A Meta-analysis

David A. Perrott, PhD; Tiina Piira, MPsychol; Belinda Goodenough, PhD; G. David Champion, MD

Source	Model	Time, h ‡		
		2	4	6
Overall	NA	1.25 (0.75 to 2.07)	1.14 (0.80 to 1.62)	NA
McGaw et al, <sup>8</sup> 1987	Pain (dental)	1.31 (0.70 to 2.47)	1.14 (0.83 to 1.55)	NA
Moore et al, <sup>26</sup> 1985	Pain (dental)	0.91 (0.51 to 1.62)¶	0.97 (0.54 to 1.76)¶	NA
Schachtel and Thoden, <sup>27</sup> 1993	Pain (sore throat)	1.14 (0.82 to 1.58)	1.11 (0.89 to 1.38)	NA
Overall	NA	0.37 (-0.71 to 1.46)¶	1.06 (-0.11 to 2.23)¶	1.20 (0.00 to 2.39)¶
Kauffman et al, <sup>9</sup> 1992	Fever (temp)	0.00 (-0.40 to .40)¶	0.99 (0.57 to 1.42)¶	1.21 (0.78 to 1.65)¶
Wilson et al, <sup>13</sup> 1991	Fever (trb)	0.01 (-0.19 to 0.22)	-0.03 (-0.24 to 0.17)	0.04 (-0.17 to 0.24)
Wong et al, <sup>14</sup> 2001	Fever (trb)	0.97 (0.40 to 1.53)	0.86 (0.30 to 1.42)	0.57 (0.03 to 1.12)
Walson et al, <sup>22</sup> 1989	Fever (temp)			
Autret et al, <sup>28</sup> 1994	Fever (trb)	NA	0.29 (-0.03 to .62)	NA
McIntyre and Hull, <sup>29</sup> 1996	Fever (trb)	NA	0.08 (-0.26 to .42)	NA
Starha et al, <sup>30</sup> 1994	Fever (temp)	1.09 (0.54 to 1.64)	1.74 (1.13 to 2.35)	1.42 (0.84 to 1.99)
van Esch et al, <sup>31</sup> 1995	Fever (temp)	0.46 (-0.03 to 0.94)	0.49 (0.00 to 0.97)	0.31 (-0.17 to 0.79)
Laugel-Kevroedan et al, <sup>32</sup> 1997	Fever (temp)	0.00 (-0.37 to 0.37)	.25 (-0.13 to 0.62)	0.00 (-0.38 to 0.38)
Walson et al, <sup>33</sup> 1992	Fever (trb)	NA	NA	0.16 (-0.58 to 0.90)
Overall	NA	0.19 (0.05 to 0.33)	0.31 (0.19 to 0.44)	0.33 (0.19 to 0.47)
10 mg/kg ibuprofen only**	NA	0.34 (0.12 to 0.56)	0.81 (0.56 to 1.03)	0.66 (0.44 to 0.87)



# Efficacy and Safety of Acetaminophen vs Ibuprofen for Treating Children's Pain or Fever

*A Meta-analysis*

*David A. Perrott, PhD; Tiina Piira, MPsychol; Belinda Goodenough, PhD; G. David Champion, MD*

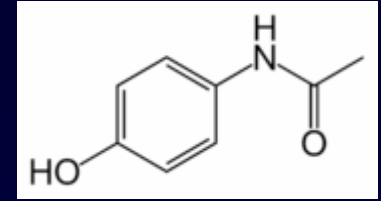
**Conclusions:** In children, single doses of ibuprofen (4-10 mg/kg) and acetaminophen (7-15 mg/kg) have similar efficacy for relieving moderate to severe pain, and similar safety as analgesics or antipyretics. Ibuprofen (5-10 mg/kg) was a more effective antipyretic than acetaminophen (10-15 mg/kg) at 2, 4, and 6 hours post-treatment.

# Il percorso

- Meccanismo d'azione
- Epidemiologia di utilizzo
- Molecole : efficacia
- Molecole: effetti collaterali
- La via rettale
- Uso combinato o alternato?



# Paracetamolo TOSSICITA'

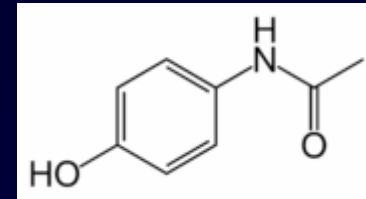


More is not better  
J Pediatrics 1997; 130:175-177

- Tossicità epatica
- Allergie (eccezionali)
- Trombocitopenia (casi sporadici)



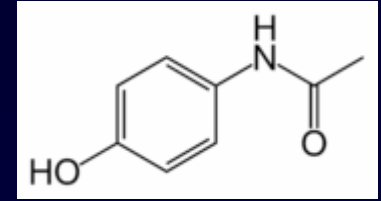
# Paracetamolo EPATOTOSSICITA'



- A dosi terapeutiche viene glucuronato dal fegato ed eliminato con le urine. Una piccola frazione del principio attivo viene ossidata dal citocromo P-450 con formazione del metabolita n-acetil-p-benzoquinoneimina che viene inattivato mediante coniugazione con il glutathione epatico.
- A dosi elevate ( **> 150 mg/kg/in dose unica, oppure >60 - 90 mg/kg/24 ore per dosi multiple**) aumenta la produzione del metabolita che può non essere inattivato sufficientemente dal glutathione. Il metabolita rimasto libero forma legami con le macromolecole epatiche e può causare necrosi



# Paracetamolo TOSSICITA'



More is not better  
J Pediatrics 1997; 130:175-177  
CAUSE

- errori di somministrazione
- assunzione concomitante di altre specialità contenenti paracetamolo
- numero elevato di dosi quotidiane

# Esposizioni a paracetamolo nei bambini dati del Centro Antiveleni di Milano

Circostanza	Totale esposti	Classi di età (anni)				Non noto
		< 6	6-12	13-19	> 19	
<b>Accidentale</b>	<b>143</b>	<b>127</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
Errore terapeutico per sovradosaggio	63	58	4	1	0	0
per scadenza	5	3	0	1	1	0
per via	1	0	0	0	1	0
non specificato	4	3	1	0	0	0
<b>Totale categoria</b>	<b>73</b>	<b>64</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Incapacità intendere						
in sovradosaggio	45	43	1	0	1	0
in dose terapeutica	11	9	2	0	0	0
non specificato	14	11	1	0	1	1
<b>Totale categoria</b>	<b>70</b>	<b>63</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
Reazione avversa	56	0	1	11	42	2
Intenzionale	3	0	1	0	2	0
Non noto	1	0	0	1	0	0
<b>Totale</b>	<b>203</b>	<b>127</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>48</b>	<b>3</b>

Davanzo F et al

Bif XIV N. 2 2007

- 1 genn – 28 febr 2007
- 214 casi
- Soprattutto accidentali (70%)
- Soprattutto bni < 6 anni

Circostanza	Totale esposti	Formulazioni del paracetamolo					Preparaz. miste	Non noto
		Confetti Capsule	Gocce	Sciroppo	Supposte			
Accidentale	143	22	10	33	48	5	25	
Errore terapeutico per sovradosaggio	63	2	6	3	40	4	8	
per scadenza	5	2	0	1	2	0	0	
per via	1	0	0	0	1	0	0	
non specificato	4	0	0	0	2	0	2	
<b>Totale categoria</b>	<b>73</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>45</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	
Incapacità intendere					61.6%			
in sovradosaggio	45	12	2	21	1	1	8	
in dose terapeutica	11	2	1	3	2	0	3	
non specificato	14	4	1	5	0	0	4	
<b>Totale categoria</b>	<b>70</b>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>29</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	
Reazione avversa	56	38	2	0	4	2	10	
Intenzionale	3	1	0	0	1	0	1	
Non noto	1	1	0	0	0	0	0	
<b>Totale</b>	<b>203</b>	<b>62</b>	<b>12</b>	<b>33</b>	<b>53</b>	<b>7</b>	<b>36</b>	

**Tabella II** – Principali caratteristiche dei casi con effetti clinici riferibili ad esposizioni accidentali a paracetamolo e a reazioni avverse esaminati dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

N.	Età (anni)	Circostanza	Formulazione	Dose stimata (mg/kg/24 h)	Altri farmaci/esposizioni	Manifestazioni cliniche
1	4	Errore terapeutico per sovradosaggio	Sciroppo	165	–	Ipotono, iporeattività; danno epatico; danno renale
2	3	Errore terapeutico per sovradosaggio	Supposte	78	–	Ipotermia
3	30	Errore terapeutico per via di somministrazione	Supposte	Dose terapeutica	–	Piroisi gastrica
4	5	Incapacità con assunzione in sovradosaggio	Sciroppo	42	–	Vomito 1-2 episodi
5	2	Incapacità con assunzione in sovradosaggio	Non nota	154	–	Vomito 1-2 episodi
6	2	Incapacità	Confetti	Non nota	–	Sopore
7	8	Incapacità	Sciroppo	Non nota	Acido acetilsalicilico	Vomito 1-2 episodi
8	8	Reazione avversa	Supposte	Dose terapeutica	Morniflumato	Edema cutaneo localizzato
9	38	Reazione avversa	Confetti	Dose terapeutica	Succo di arancia	Edema cutaneo diffuso; altri sintomi orofaringei
10	39	Reazione avversa	non nota	Dose terapeutica	Levofloxacina	Allucinazioni



Alander SW et al Arch Pediatr Adolesc Med  
2000; 154:346-350

## Rischio di epatotossicità (transaminasi x 2) aumentato se

- ricovero > 24 ore da ingestione
- overdose intenzionale
- età 10 – 17 anni
- dose > 150 mg/kg
- razza bianca
  
- diabete
- Obesità
- Malnutrizione cronica
- digiuno protratto
- storia familiare di epatotossicità
- infezioni virali concomitanti

# Paracetamolo - TOSSICITA'

Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents  
Li S et al. Pediatric Emergency Care 2000; 16:394

- studio osservazionale – questionario ai genitori
- Pronto Soccorso urbano
- 200 bni < 10 anni con terapia antipiretica < 24 h
- dosi considerate accurate: 10 – 15 mg/kg/dose per paracetamolo, 5 – 10 mg/kg per ibuprofen
- 51% bni avevano ricevuto dosi inadeguate (62% paracetamolo, 26% ibuprofen)
- bni < 1 anno più a rischio (RR 1.40,  $p < 0.04$ )
- genitori che dichiaravano somministrazione basata sul peso meno a rischio (RR 0.71,  $p < 0.03$ )

# Paracetamolo - TOSSICITA'

- per esposizioni acute, il dosaggio del farmaco entro 4 ore dall'assunzione permette di prevedere l'evoluzione del quadro clinico
- per concentrazioni plasmatiche  $< 120$  mcg/ml viene escluso il rischio di tossicità
- per esposizioni a dosi elevate, terapia con N-acetilcisteina che attraverso la donazione di gruppi S-H, permette di reintegrare il glutathione a livello del fegato (150 mg/kg/dose Ev in bolo di 15'- poi 50 mg/kg in 5 ore , seguita da 100 mg/kg in 16 ore)

# RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE VS ANTIPIRETICO UTILIZZATO- SORVEGLIANZA POST-MARKETING

Diagnosis*	Antipyretic		
	Acetaminophen (n=28 130)	84192 bambini 6 m -12 a	Ibuprofen (n=55 78)
Abdominal pain, n	0		4
Risk/100 000 treated children (95% CI)	0 (0-11)		7.2 (2-18)
Asthma, n	24	nessun	44
Risk/100 000 treated children (95% CI)	85 (55-130)	aumento	80 (57-111)
Erythema multiforme, n	1	di effetti	3
Risk/100 000 treated children (95% CI)	3.6 (0.048-20)	collaterali	5.4 (1.1-11)
Low white blood cell count, n	0	per l'uso di	8
Risk/100 000 treated children (95% CI)	0 (0-11)	ibuprofen	14 (6.2-21)
Serum sickness, n	1		0
Risk/100 000 treated children (95% CI)	3.6 (0.048-20)		0 (0-5.4)
Vomiting/gastritis, n	6		20
Risk/100 000 treated children (95% CI)	21 (7.9-46)		36 (22-55)

\*CI indicates confidence interval

# Renal Function After Short-term Ibuprofen Use in Infants and Children

Samuel M. Lesko and Allen A. Mitchell

*Pediatrics* 1997;100:954-957

sol... ve

TEST... IBUPROFENE (dose)

*Conclusion.* Although renal failure in children has been reported after ibuprofen use, these data suggest that for short-term use the risk of less severe renal impairment, as reflected by blood urea nitrogen and creatinine levels, is small and not significantly greater than that after acetaminophen use. *Pediatrics* 1997;100:954-957;

UR... (m... % >6,

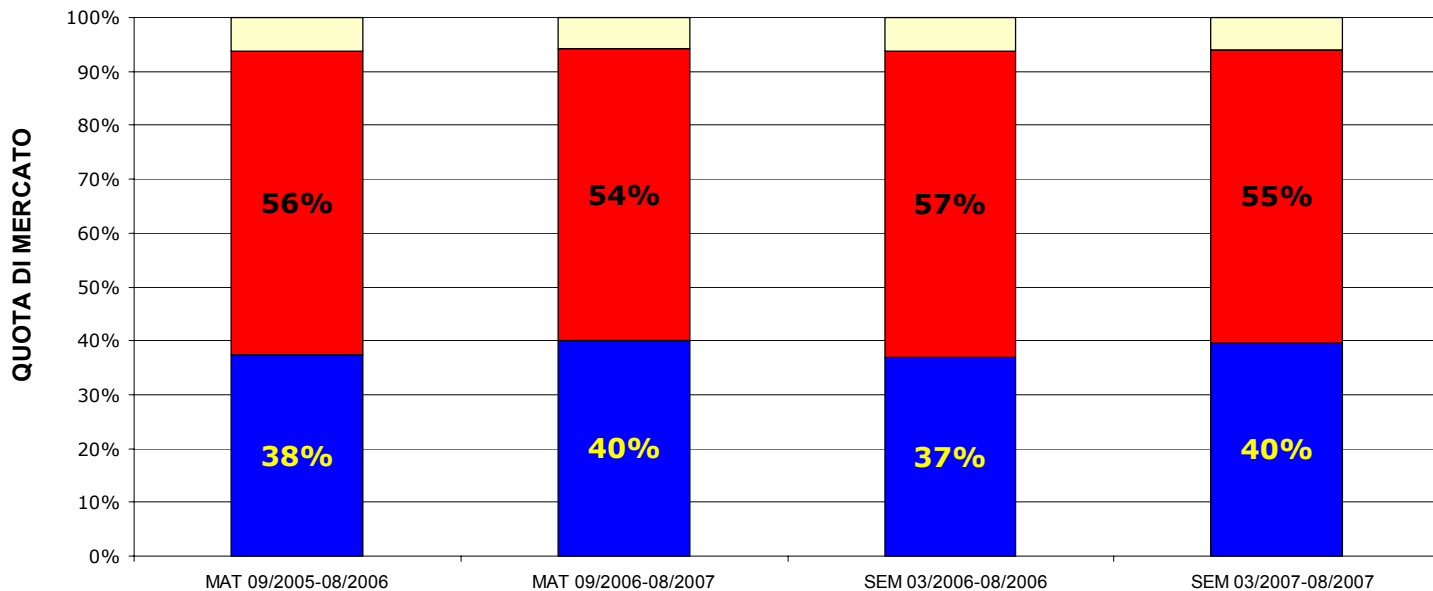
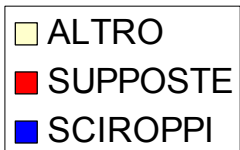
CREAT... media (µmol/L) % casi > 62 µmol/L

# Il percorso

- Meccanismo d'azione
- Epidemiologia di utilizzo
- Molecole : efficacia
- Molecole: effetti collaterali
- La via rettale
- Uso combinato o alternato?

# MERCATO ANTIPIRETICI E ANTIDOLORIFICI BAMBINI

## ANALISI DI CONFRONTO PER FORMA FARMACEUTICA



09/2005-08/2006

TEMPO

09/2006-08/2007

# Assorbimento rettale

## da Farmacologia clinica pediatrica, Scaglione 1995

- La somministrazione rettale di un farmaco è potenzialmente importante se il paziente non può assumere un agente per via orale.
- La via rettale rappresenta una valida alternativa in caso di nausea, vomito o come preparazione ad un intervento chirurgico che precluda l'uso di farmaci per via orale.
- Farmaci assorbiti attraverso il tratto rettale superiore subiscono un passaggio attraverso il fegato, mentre
- farmaci assorbiti attraverso il tratto inferiore bypassano il fegato
- Assorbimento è per diffusione passiva (come nel tratto GI superiore): soluzioni acquose sono assorbite più rapidamente delle supposte
- Benzodiazepine ottimali perché, essendo in gran parte in forma non ionizzata, attraversano facilmente la membrana cellulare



# La via rettale - Pediatrics 2001 – Committee on Drugs

- le concentrazioni dopo la somministrazione rettale possono variare anche di 9 volte
- il tempo per raggiungere il picco è molto superiore a quello con la via orale
- l'intervallo fra le dosi per via rettale deve essere 6 – 8 ore
- Il farmaco non è distribuito in modo omogeneo nella supposta : mai dividerla
- evitare la via rettale per quanto possibile
- attenzione a farmaci combinati

## La via rettale? – lettera a Prof F. Scaglione 2007

At 09.19 10/10/2007, you wrote:

Caro Franco, sto preparando una mini relazione su antipiretici. Ho un dubbio, da tempo: c'è un rationale nell'utilizzare per via rettale per il paracetamolo una dose doppia (20-30 mg/kg/dose) rispetto a quella somministrata per via orale? So che questa è l'abitudine, ma non ho trovato evidenze. Per quanto ne so io, la via rettale dovrebbe essere simile a quella orale (almeno per il diazepam, so che l'assorbimento è molto buono) Mi riesci a dare un chiarimento?

Grazie molte, cari saluti, Paola

Cara Paola, è un errore dare una dose doppia. La via rettale ha un assorbimento simile a quella orale ma in più il farmaco salta il filtro epatico in buona parte, per cui hai più farmaco biodisponibile.

Il problema è che la presenza di feci nell'ampolla rettale può diminuire l'assorbimento. per questo si è presa l'abitudine di dare dosi maggiori. In ogni caso per il paracetamolo, che ha un buon indice terapeutico non ci sono grandi problemi.

Se non sono stato chiaro dimmelo.ciao, Franco

## Comparison of Oral Versus Normal and High-Dose Rectal Acetaminophen in the Treatment of Febrile Children

Dennis Scolnik, Eran Kozer, Sheila Jacobson, Shelley Diamond and Nancy L. Young  
*Pediatrics* 2002;110:553-556

TABLE 2. Comparison of Changes in Temperature in Study Patients

	Group			P Value
	A 15 mg/kg Rectal (n = 24)	B 30 mg/kg Rectal (n = 23)	C 15 mg/kg Oral (n = 23)	
Maximum drop in temperature °C (±SD)	1.6 (±1.0)	2.0 (±0.7)	1.7 (±0.7)	.32
Number (%; 95% CI) of patients with drop of ≥1°C in temperature	18 (75%, 50.8%–89.7%)	20 (87%, 64.5%–96.1%)	20 (87%, 64.5%–96.1%)	.45
Number (%; 95% CI) of patients with drop of ≥2°C in temperature	9 (38%, 13.8%–70.2%)	13 (43%, 26.7%–81.6%)	10 (56%, 20.1%–69.3%)	.41
Temperature at time 180 min in °C (±SD)	38.0 (±1.0)	37.7 (±0.6)	38.0 (±0.6)	.22
Area under the temperature time curve in °C × min (±SD)	6820 (±412)	7005 (±196)	6936 (±375)	.18

CI indicates confidence interval; SD, standard deviation.

# Il percorso

- Meccanismo d'azione
- Epidemiologia di utilizzo
- Molecole : efficacia
- Molecole: effetti collaterali
- La via rettale
- Uso combinato o alternato?

# Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever

M D S Erlewyn-Lajeunesse, K Coppens, L P Hunt, P J Chinnick, P Davies, I M Higginson, J R Benger



Arch Dis Child 2006;91:414-416. doi: 10.1136/adc.2005.087874

**Table 1** Baseline data and mean temperatures (°C) at baseline and one hour for the three treatment groups

	Paracetamol	Ibuprofen	Both
Randomised	n = 41	n = 42	n = 40
Age (years)	1.5 (0.6-9.5)	1.5 (0.5-9.6)	2.4 (0.6-8.2)
Weight (kg)	11.4 (7.0-47.0)	12.0 (7.5-33.0)	12.6 (7.9-25.0)
Dose of paracetamol (mg/kg)	15.3* (SD 2.0)	-	14.9 (SD 0.8)
Dose of ibuprofen (mg/kg)	-	5.0 (SD 0.2)	4.9 (SD 0.2)
T1 data available (n)	n = 37	n = 35	n = 36
Baseline (T0)	38.93 (SD 0.68)	38.73 (SD 0.63)	38.81 (SD 0.79)
One hour (T1)	37.98 (SD 0.47)	37.81 (SD 0.69)	37.59 (SD 0.61)
Mean fall from T0 to T1 (95% CI)	0.95 (0.72-1.17)	0.92 (0.70-1.14)	1.22 (0.95-1.50)

Age and weight are shown as medians with ranges.

\*One child received a dose of 27.8 mg/kg in error.

The advantage of using both medications is less than half a degree centigrade in the first hour, and insufficient to warrant a routine use

# Antipyretic Treatment in Young Children With Fever

## Acetaminophen, Ibuprofen, or Both Alternating in a Randomized, Double-blind Study

E. Michael Sarrell, MD; Eliahu Wielunsky, MD; Herman Avner Cohen, MD

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

Outcome	Acetaminophen (Group A), % $\pm$ SD (95% CI) (n = 154)	Ibuprofen (Group B), % $\pm$ SD (95% CI) (n = 155)	Acetaminophen and Ibuprofen (Group C), % $\pm$ SD (95% CI) (n = 155)	P Value
Temperature at Admission	40.74 $\pm$ 1.01 (40.58-40.90)	40.58 $\pm$ 1.02 (40.42-40.74)	40.71 $\pm$ 0.93 (40.56-40.86)	.3
Day 1	40.55 $\pm$ 1.31 (40.34-40.76)	40.6 $\pm$ 1.46 (40.37-40.83)	39.64 $\pm$ 1.17 (39.45-39.82)	<.001
Day 2	39.74 $\pm$ 1.37 (39.51-39.95)	39.66 $\pm$ 1.48 (39.42-39.89)	38.78 $\pm$ 0.87 (38.64-38.92)	<.001
Day 3	39.34 $\pm$ 1.19 (39.15-39.53)	39.64 $\pm$ 1.46 (39.41-39.87)	38.54 $\pm$ 0.74 (38.42-38.66)	<.001

# Antipyretic Treatment in Young Children With Fever

*Acetaminophen, Ibuprofen, or Both Alternating in a Randomized, Double-blind Study*

E. Michael Sarrell, MD; Eliahu Wielunsky, MD; Herman Avner Cohen, MD

*Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:150-155

Ibuprofen

P Va

3

.0

<.0

<.0

come

Day

Day 3

**Conclusions:** An alternating treatment regimen of acetaminophen (12.5 mg/kg per dose) and ibuprofen (5 mg/kg per dose) every 4 hours for 3 days, regardless of the initial loading medication, is more effective than monotherapy in lowering fever in infants and children.

# Antipyretic Treatment in Young Children With Fever

## Acetaminophen, Ibuprofen, or Both Alternating in a Randomized, Double-blind Study

E. Michael Sarrell, MD; Eliahu Wielunsky, MD; Herman Avner Cohen, MD

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

Outcome	Acetaminophen (Group A) (n = 154)	Ibuprofen (Group B) (n = 155)	Acetaminophen and Ibuprofen (Group C) (n = 155)	P Value
Fever recurrence, No. (%)				
At 5 d	33 (21)	27 (17)	15 (10)	.02
At 10 d	18 (12)	19 (12)	14 (9)	.62
Absent from day care, d, No. $\pm$ SD (95% CI)	2.64 $\pm$ 0.58 (2.55-2.74)	2.58 $\pm$ 0.61 (2.48-2.68)	1.76 $\pm$ 0.69 (1.66-1.87)	<.001
Patients visiting emergency department, No. (%)	21 (14)	20 (13)	16 (10)	.65
Patients with abnormal renal laboratory values, No. (%)*				
Acute stage	5 (3.3)	4 (3.8)	5 (3.2)	.93
Follow-up	0	0	0	NA
Patients with abnormal liver laboratory values, No. (%)†				
Acute stage	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	.60
Follow-up	0	0	0	NA



## Feverish illness in children

assessment and initial management  
in children younger than 5 years

Clinical Guideline  
May 2007  
Funded to produce guidelines for the NHS by NICE

### *Evidence summary*

Current limited evidence from a small number of RCTs suggests that **combination treatment** offers no advantage over single drug therapy and would not lead to clinically significant further reduction of body temperature. There is also inadequate evidence to demonstrate the safety of combination treatment. An individual case report has highlighted potential interactions between these drugs.<sup>225</sup> More methodologically sound studies are therefore required to investigate the use of antipyretic combination treatment before recommendations can be made.

There is some limited evidence to suggest that **alternating ibuprofen and paracetamol** treatment is superior to monotherapy, although the safety of this treatment has not been studied.

## **Recommendations on combining pharmacological treatment to reduce temperature**

Paracetamol and ibuprofen should not be administered at the same time to children with fever.

Paracetamol and ibuprofen should not routinely be given alternately to children with fever. However, use of the alternative drug may be considered if the child does not respond to the first agent.

## **Research recommendation on combining pharmacological treatment to reduce temperature**

The GDG recommends that a study is conducted on the effectiveness and safety of alternating doses of paracetamol and ibuprofen in reducing fever in children who remain febrile after the first antipyretic.

# **TRATTAMENTI ANTIPIRETICI ADIUVANTI NON FARMACOLOGICI**

## **SI**

- **Eliminare vestiti e coperte in eccesso**
- **Temperatura ambientale fresca (21-22°C)**
- **Adeguate idratazione**
- **Spugnature con acqua tiepida (?)**

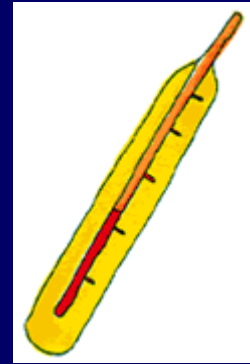
## **NO**

- **Attività fisica intensa**
- **Spugnature con acqua fredda**
- **Spugnature con soluzioni alcoliche**

# CONCLUSIONI

## FARMACI ANTIPIRETICI

- Paracetamolo e ibuprofene sono i farmaci di scelta nel trattamento quotidiano della febbre
- Gli unici autorizzati in Inghilterra
- Sono i meglio studiati e con il profilo terapeutico più soddisfacente
- Hanno efficacia simile come analgesici
- Differiscono per un'azione leggermente migliore di ibuprofene sulla T° febbrile
-



grazie per l'attenzione