

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

23-25 Aprile 2022

Evento Residenziale

Hotel Royal Continental, Napoli

**Come gestire gli aspetti
collaterali minori delle
vaccinazioni**

Michele Miraglia del Giudice

**Dipartimento della Donna del Bambino
di Chirurgia Generale e Specialistica**



Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

23-25 Aprile 2022

Evento Residenziale
Hotel Royal Continental, Napoli

Come gestire gli aspetti
collaterali minori delle
vaccinazioni

→ Le vaccinazioni



- **L'obiettivo della vaccinazione** è quello di produrre, in modo molto simile all'infezione naturale, una stimolazione specifica del sistema immunitario, ma senza che si sviluppi la malattia.
- Pertanto **la vaccinazione può portare a reazioni come il DOLORE o la FEBBRE, a causa dell'infiammazione necessaria per attivare la risposta immunitaria. I vaccini vivi attenuati, ad esempio, possono causare i sintomi della malattia, come febbre e esantema, sebbene in forma assai lieve.**
- **REAZIONI LIEVI:** la maggior parte delle reazioni, e includono **reazioni locali** come dolore, gonfiore o rossore **nel sito di iniezione** e **reazioni sistemiche** come **febbre**, malessere, **dolori muscolari**, cefalea, perdita di appetito. **Le reazioni lievi si presentano generalmente entro un giorno o due** dall'inoculazione (ad eccezione del vaccino MPR e MPRV in cui la febbre e/o altri sintomi sistemici come esantema possono presentarsi da 5 a 12 giorni dopo la vaccinazione), **si risolvono dopo poco tempo e non comportano alcun pericolo.**
- **REAZIONI SEVERE:** sono molto rare. La maggior parte di queste, come convulsioni, trombocitopenia, episodi di ipotonia-iporesponsività, pianto inconsolabile **sono generalmente autolimitanti e non portano a conseguenze a lungo termine.** L'anafilassi, anche se potenzialmente fatale, è trattabile se diagnosticata correttamente e in tempo.



Tabella 1 - Frequenza delle principali reazioni avverse al vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato

Sonnolenza	42,7%	molto comune
Anoressia	21,7%	molto comune
Vomito	12,6%	molto comune
Dolore al sito di iniezione (severo-moderato)	14-29%	molto comune
Indurimento nel sito di iniezione	3-11%	da comune a molto comune
Febbre 37,8°C -39°C	2,8-20,8%	da comune a molto comune
Arrossamento nel sito di iniezione	3,3-31,4%	da comune a molto comune
Gonfiore nel sito iniezione	4,2-20,1%	da comune a molto comune
Irritabilità (di grado severo a moderato)	4,7-12,4%	da comune a molto comune
Pianto inconsolabile	0,2%	non comune
Episodio di ipotonia-iporesponsività	14-62/100.000	raro
Convulsioni	0,5/100.000	molto raro
Neurite brachiale	5-10/1.000.000	molto raro
Anafilassi	1-6/1.000.000	molto raro





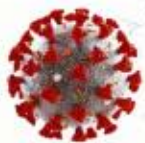
Tabella 2 - Frequenza delle principali reazioni avverse al vaccino morbillo, parotite, rosolia (fonte: Oms)

Reazione nel sito di iniezione	17-30%	molto comune
Artralgia temporanea (adulti)	25%	molto comune
Artrite acuta (adulti)	10% (per lo più in piccole articolazioni periferiche di donne adolescenti e adulte 7-21 giorni dopo la vaccinazione)	molto comune
Febbre	2-10%	da comune a molto comune
Esantema	5%	comune
Gonfiore delle parotidi	1%	comune
Convulsioni febbrili	1/2000-3000	raro
Encefalomyelite	1/1.000.000	molto raro
Trombocitopenia	1/30.000	molto raro
Anafilassi	1-3,5/1.000.000	molto raro



VACCINAZIONI ANTI COVID-19



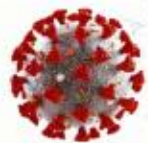


vaccino anti COVID-19 Pfizer/BioNTech Comirnaty

- ➔ **Il dolore lieve-moderato** a livello del sito di iniezione **è frequente** e si è risolto in pochi giorni; **meno dell'1%** dei soggetti ha riportato un **dolore forte**
- **I dolore** è stato riscontrato meno frequentemente nei soggetti di età superiore a 55 anni (71% dopo la prima dose, 66% dopo la seconda) rispetto a quelli più **giovani (83% dopo la prima dose, 78% dopo la seconda)**. Poco frequenti anche le segnalazioni di **arrossamento o gonfiore** nel sito di iniezione.
 - effetti indesiderati più comuni sono stati **stanchezza e mal di testa (59% e 52%,** rispettivamente, **dopo la seconda dose tra i più giovani;** 51% e 39% tra i più anziani
- ➔ Tra i soggetti che hanno ricevuto il vaccino, hanno riportato **febbre alta ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) il 16% dei giovani** e l'11% dei più anziani, che si è comunque risolta in pochi giorni.

*Per quanto riguarda gli **effetti avversi gravi**, lo 0,3% ha riportato una linfadenopatia risolta entro 10 giorni. Altri effetti gravi: problemi alla spalla in conseguenza dell'iniezione, aritmia ventricolare parossistica, parestesia alla gamba destra.*

*Complessivamente sono stati registrati **6 decessi** tra i partecipanti allo studio: 2 nel gruppo che ha ricevuto il vaccino (per aterosclerosi e arresto cardiaco) e 4 nel gruppo del placebo (due per cause sconosciute, uno per infarto del miocardio e uno per ictus emorragico). **In nessun caso, comunque, la morte è stata correlata al vaccino o al placebo.** Non sono stati riscontrati decessi da COVID-19.*



vaccino anti COVID-19 vaccino **Vaxzevria – AstraZeneca**



dolore in sede di iniezione (54,2%),

- **cefalea** (52,6%), **stanchezza** (53,1%), **mialgia** (44%), **malessere** (44,2%),

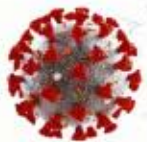


stato febbricitante (33,6%) e **febbre >38°C** (7,9%)

- brividi (31,9%), artralgia (26,4%) e nausea (21,9%).
- **La maggior parte delle reazioni avverse è stata di gravità lieve o moderata e di solito si è risolta entro alcuni giorni dalla vaccinazione.**
- Se confrontate con la prima dose, **le reazioni avverse segnalate dopo la seconda dose sono state più lievi e meno frequenti.**

*Dopo una rigorosa analisi, il 7 aprile 2021 il comitato di sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concluso che questi casi di **tromboembolismi in sedi inusuali associati a trombocitopenia** devono essere elencati tra gli **effetti collaterali molto rari** di Vaxzevria.*

La maggior parte dei casi riportati si sono verificati in donne di età inferiore ai 60 anni, entro 2 settimane dalla somministrazione della prima dose.

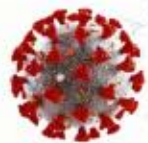


vaccino anti COVID-19 mRNA-1273 Moderna

- ➔ **dolore** nel sito di iniezione (92%),
- affaticamento (70%),
 - mal di testa (64,7%), **mialgia** (61,5%), **artralgia** (46,4%), **brividi** (45,4%), **nausea/vomito** (23%),
 - **ingrossamento e dolenzia dei linfonodi ascellari** nello stesso braccio dell'iniezione (19,8%),
- ➔ **febbre** (15,5%),
- **gonfiore** (14,7%) e **arrossamento** (10%) nel sito di iniezione.
 - **Le reazioni sono state generalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione.** Le reazioni sono state **più frequenti dopo la seconda dose e nei partecipanti più giovani (18-<65 anni)** rispetto ai partecipanti di età ≥ 65 anni.

La frequenza degli eventi avversi più severi è stata comparabile tra il gruppo di controllo (1,3%) e quello che ha ricevuto il vaccino (1,5%). In meno dello 0,5% dei casi, in entrambi i gruppi, gli eventi avversi sono stati tali da impedire la somministrazione della seconda dose. Non si registrano casi di patologie respiratorie associate al vaccino.

*Inoltre, si sono verificati **2 decessi tra i vaccinati** (uno per arresto cardio-polmonare e uno per suicidio) e **3 nel gruppo di controllo** (per perforazione intraddominale, arresto cardio-polmonare e sindrome infiammatoria sistemica grave in un paziente leucemico).*



vaccino anti COVID-19 **Janssen Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson)**

➔ **dolore** nel sito di iniezione (48,6%),

- **mal di testa** (38,9%),
- **stanchezza** (38,2%),
- **dolori muscolari** (33,2%)
- **nausea** (14,2%).

➔ **Il 9%** dei partecipanti ha riportato **febbre alta (oltre i 38° C)**.

E' stata osservata, molto raramente, una combinazione di trombosi e trombocitopenia. Ciò include casi severi di trombosi venosa in sedi insolite, come trombosi del seno venoso cerebrale e trombosi venosa splancnica, nonché trombosi arteriosa associata a trombocitopenia. È stato riportato esito fatale.

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

23-25 Aprile 2022

Evento Residenziale
Hotel Royal Continental, Napoli

**Come gestire gli aspetti
collaterali minori delle
vaccinazioni**

 **Febbre e dolore**

Definizione di febbre

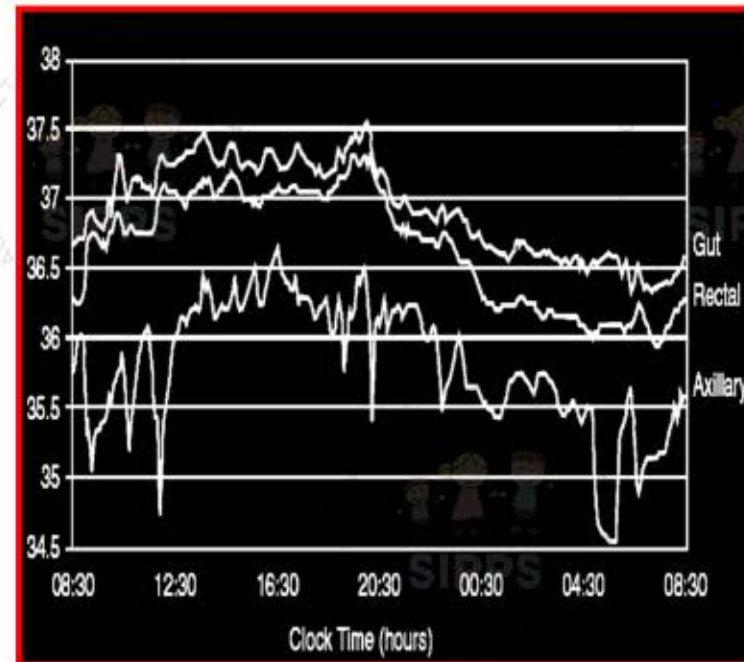
incremento della temperatura corporea centrale al di sopra dei limiti di normalità.

- l' **OMS** definisce la temperatura corporea centrale normale compresa fra **36,5 e 37,5° C**

- Tali limiti possono presentare **variabilità individuali** e si modificano secondo un **ritmo circadiano**.

Diurne

36.5 -37.0°C la mattina
+ 0.5 /0.7 °C la sera (Ore 6.00-18.00)



Definizione di febbre

VALORI NORMALI E ETA'
(misurazione ascellare)



0-3 mesi ▶ 37.4 +/- 0.4 °C



3-12 mesi ▶ 37.5 +/- 0.3 °C

1-5 anni ▶ 37.0 +/- 0.2 °C



6-12 anni ▶ 36.7 +/- 0.2 °C

adulti ▶ 36.6 +/- 0.1 °C

- *Raccomandazione 4.* **In ambito ospedaliero o ambulatoriale**, per i **bambini fino a 4 settimane** si raccomanda la misurazione ascellare con **termometro elettronico**

(livello di prova III; forza della raccomandazione B).



- *Raccomandazione 5.* **In ambito ospedaliero od ambulatoriale**, per i **bambini oltre le 4 settimane**, si raccomanda la misurazione ascellare con **termometro elettronico** o quella timpanica con **termometro a infrarossi**

(livello di prova II; forza della raccomandazione B)



- *Raccomandazione 6.* **A domicilio**, per la misurazione da parte dei genitori o dei tutori, per tutti i bambini viene raccomandata la misurazione con **termometro elettronico in sede ascellare**

(livello di prova II; forza della raccomandazione B).



Non-contact infrared versus axillary and tympanic thermometers in children attending primary care

Hayward G et al *British Journal of General Practice*, April 2020

Sono stati confrontati due diversi Termometri a infrarossi senza contatto (NCIT o Termoscanner) con Termometri ascellari e timpanici in 401 bambini di età ≤ 5 anni durante visita medica per malattia acuta.

Risultati:

- Le misurazioni della temperatura con **Termoscanner** variavano di $>1^{\circ}\text{C}$ rispetto alle misurazioni della temperatura con **Termometri ascellari e timpanici**.
- **Scarsa corrispondenza tra i termometri timpanici e ascellari**.
- **I genitori hanno espresso preferenza per la praticità e il comfort dei Termoscanner** e hanno espresso parere per lo più negativo sull'esperienza del loro bambino con i termometri ascellari

Table 3. Diagnostic accuracy for fever defined as $\geq 38^{\circ}\text{C}$ by the electronic axillary thermometer

	Thermofocus	Firhealth	Tympanic
Sensitivity, % (95% CI)	66.7 (38.4 to 88.2)	12.5 (1.6 to 38.3)	62.6 (35.4 to 84.8)
Specificity, % (95% CI)	98.0 (96.0 to 99.2)	99.4 (98.0 to 99.9)	96.0 (93.4 to 97.8)
Positive predictive value, % (95% CI)	58.8 (32.9 to 81.6)	50.0 (6.8 to 93.2)	41.7 (22.1 to 63.4)
Negative predictive value, % (95% CI)	98.6 (96.7 to 99.5)	96.2 (93.7 to 97.9)	98.2 (96.2 to 99.4)
Likelihood ratio + (95% CI)	33.9 (15.0 to 76.7)	22.4 (3.4 to 148.8)	15.6 (8.2 to 29.5)
Likelihood ratio - (95% CI)	0.34 (0.17 to 0.70)	0.88 (0.73 to 1.06)	0.39 (0.21 to 0.74)
Absolute numbers (TP, FP, FN, TN)	10, 5, 7, 349	2, 14, 2, 356	10, 6, 14, 335

FN = false negative. FP = false positive. TN = true negative. TP = true positive.



Quantificazione del dolore nel bambino: le scale di misurazione

- Neonato = PIPP (Premature Infant Pain Profile)
- 1 mese- 2/3 anni = MOPS (Modified Objective Pain Score)
- 3-7 anni = scala a 6 facce (PRS Happy Face Pain Rating Scale)
- >7 anni = VAS (Visual Analogue Scale)





Premature Infant Pain Profile (PIPP)

Neonato

	0	1	2	3
Età Gestazionale	≥ 36	32-35 (6/7)	28-31(6/7)	≤ 28
Comportamento	Dorme tranquillo	Dorme attivo	Sveglia calmo	Sveglia attivo
F.C.	Incremento 0-4 batt/min	Incremento 5-14 batt/min	Incremento 15-24 batt/min	Incremento >25 batt/min
O2 sat	Decremento 0-2,4%	Decremento 2,5-4,9%	Decremento 5-7,4%	Decremento $\geq 7,5\%$
Corr. la fronte	Assente	Minimo	Moderato	Massimo
Strizza gli occhi	Assente	Minimo	Moderato	Massimo
Arreccia il naso	Assente	Minimo	Moderato	Massimo

Massimo dolore =21

0 = Assenza dolore



Modified Objective Pain Score (MOPS)

1 mese- 2/3 anni

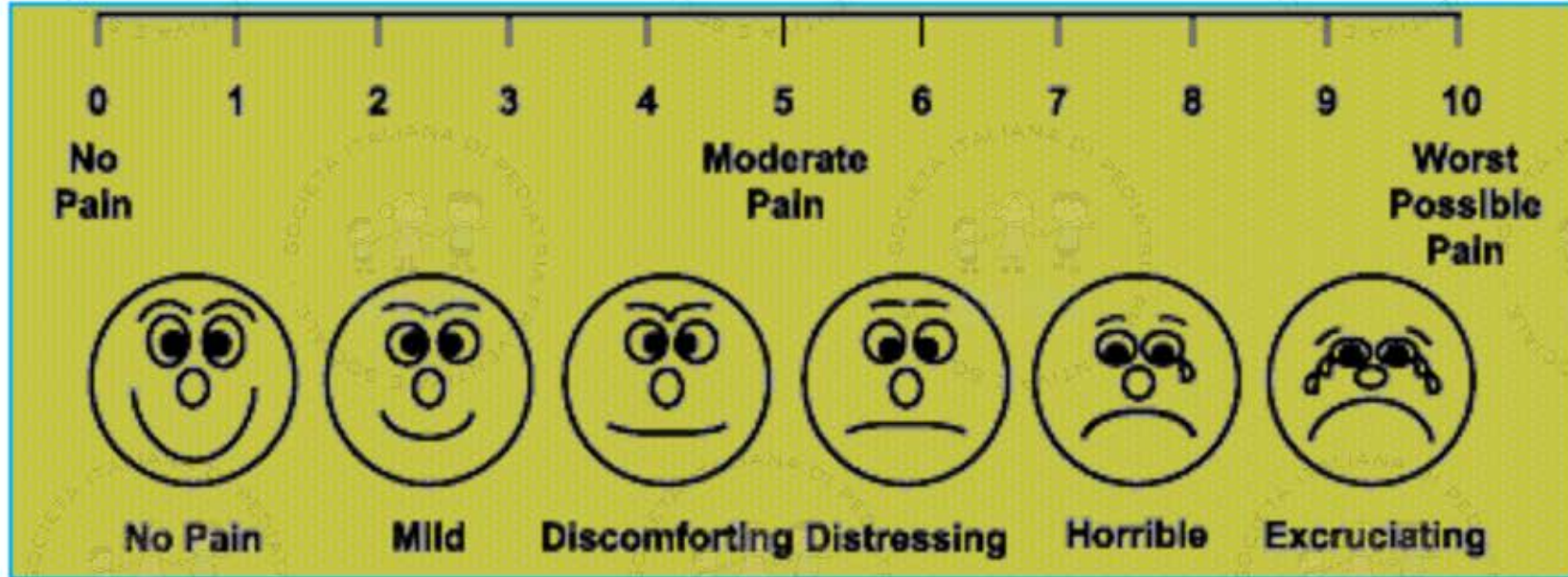
Pianto	Assente	0
	Consolabile	1
	Inconsolabile	2
Movimenti	Nessuno	0
	Agitazione motoria	1
	Si batte	2
Agitazione	Addormentato tranquillo	0
	Un po' agitato	1
	isterico	2
Postura	Neutra	0
	Accovacciato	1
	Si tocca la ferita	2
Valutazione verbale o linguaggio corporeo	Dorme o dichiara di non aver dolore	0
	Dolore leggero (non localizza)	1
	Dolore moderato (può localizzare verb/ indic)	2

Massimo dolore =10

0 = Assenza dolore

Happy Face Pain Rating Scale (PRS)

3-7 anni

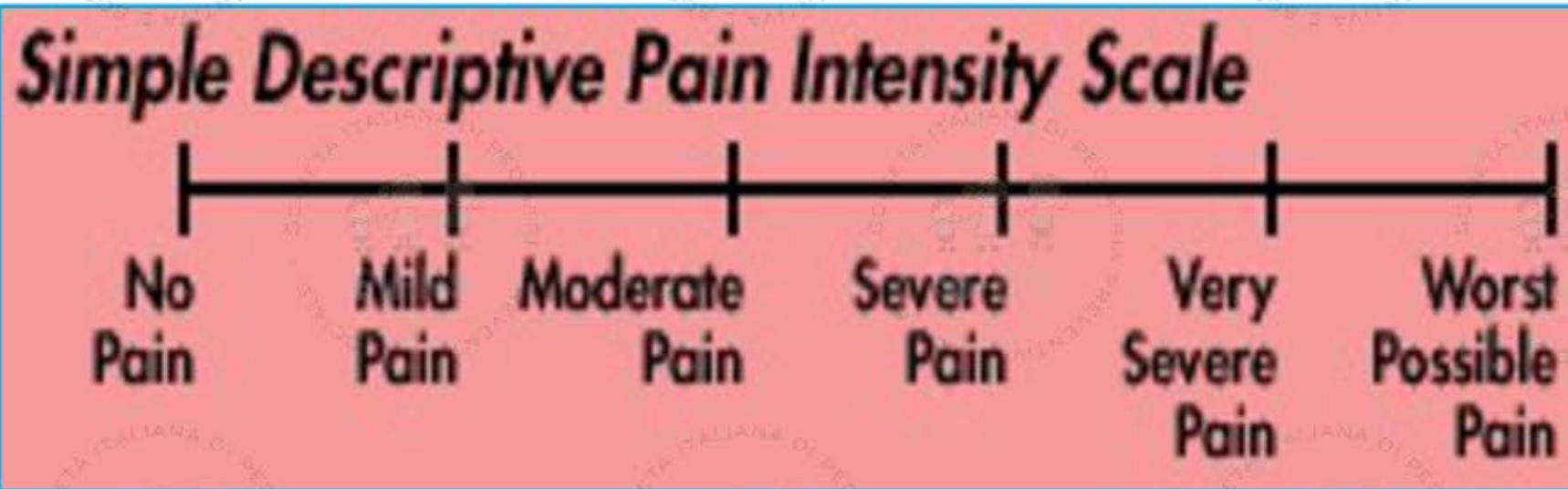


Ask the child to choose face that best describes own pain and record the appropriate number



Visual Analogue Scale (VAS)

>7 anni



How severe is your pain today? Place a vertical mark on the line below to indicate how bad you feel your pain is today.

The VAS score is determined by measuring in millimetres from the left hand end of the line to the point that the patient marks.

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

23-25 Aprile 2022

Evento Residenziale

Hotel Royal Continental, Napoli

Come gestire gli aspetti collaterali minori delle vaccinazioni

La gestione di febbre e dolore post vaccinazione



Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria Linee Guida della Società Italiana di Pediatria



Raccomandazione 12.

I farmaci antipiretici devono essere impiegati nel bambino febbrile solo quando alla febbre si associ un quadro di malessere generale

(livello di prova I; forza della raccomandazione B).

Raccomandazione 13.

Paracetamolo ed ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica.

(livello di prova I; forza della raccomandazione A).



Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria *Linee Guida della Società Italiana di Pediatria*



Raccomandazione 14.

L'acido acetilsalicilico non è indicato in età pediatrica per il rischio di sindrome di Reye

(livello di prova III; forza della raccomandazione E).

Raccomandazione 15.

I cortisonici non devono essere impiegati come antipiretici per l'elevato rapporto costi/benefici

(livello di prova III; forza della raccomandazione E).



Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria



Raccomandazione 20

Ibuprofene e paracetamolo sono generalmente sicuri ed efficaci se utilizzati a dosaggi corretti

paracetamolo:

10-15/mg/kg/dose

[massimo 1 g/dose]

per 4 o 6 somministrazioni

dosaggio terapeutico massimo:

60-80 mg/kg/die

[massimo 4 g/die]

dosaggio tossico:

> 150 mg/kg in unica dose

ibuprofene:

10 mg/kg/dose

per 3 o 4 somministrazioni

dosaggio terapeutico massimo:

30 mg/kg/die

[massimo 1,2 g/die]

dosaggio tossico:

> 100 mg/kg/die

livello di prova I; forza della raccomandazione A

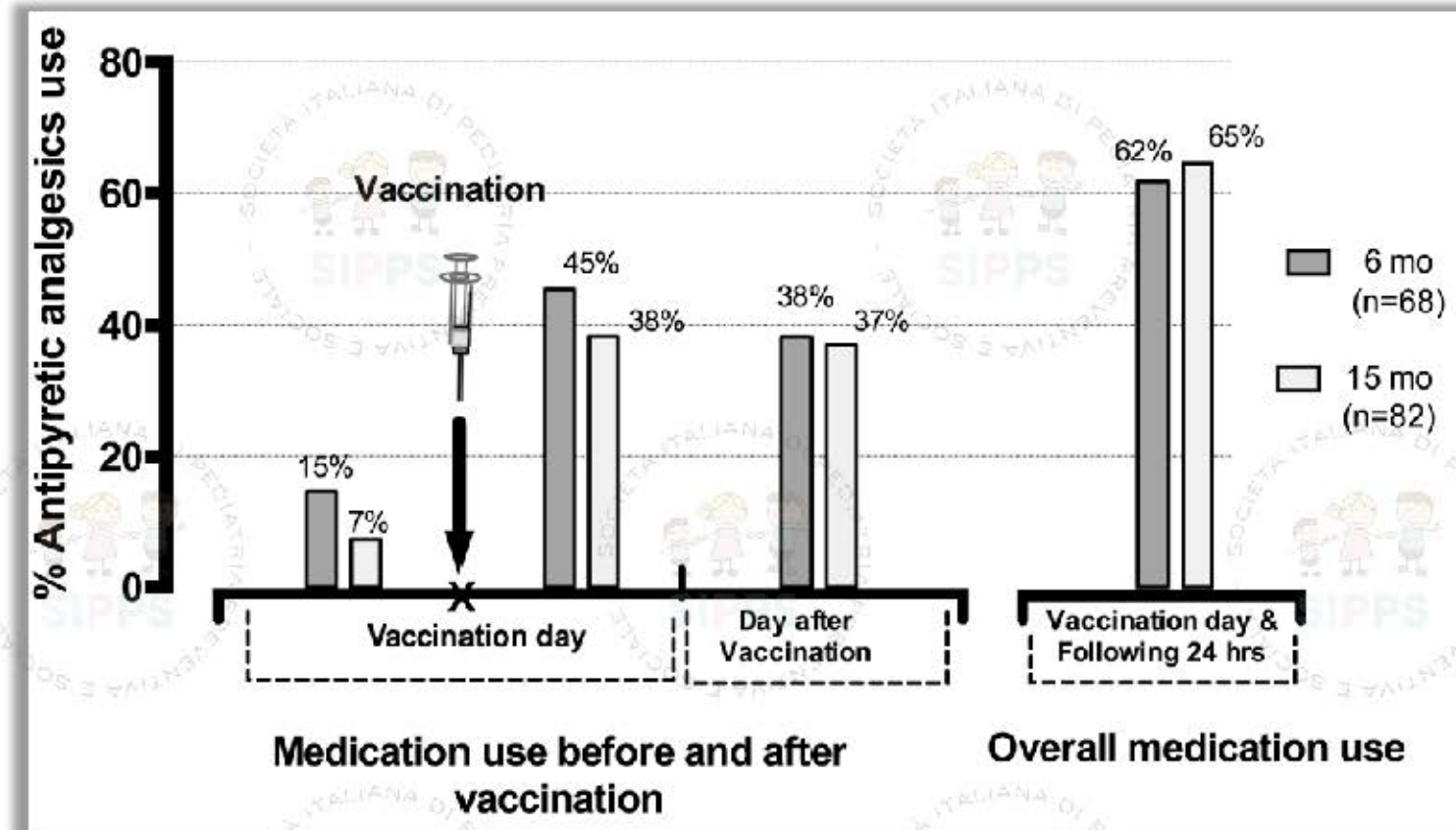
antipyretic analgesics use



Parental approach to the prevention and management of fever and pain following childhood immunizations: a survey study

Saleh E et al Clin Pediatr. 2017 May ; 56(5): 435–442

Frequency of antipyretic analgesics use around vaccination time by child's age



Sono stati intervistati 150 genitori/tutori di bambini di 6 e 15 mesi vaccinati di recente per determinare la prevalenza dell'uso di analgesici antipiretici con le vaccinazioni. L'11% li usava a scopo profilattico, prima della vaccinazione. Il 64% nella prime 48 ore dopo la vaccinazione per prevenire o/o trattare febbre e dolore.

Effect of prophylactic administration of antipyretics on the immune response to pneumococcal conjugate vaccines in children: a systematic review

Koufoglou et al. Pneumonia 2021; 13:7

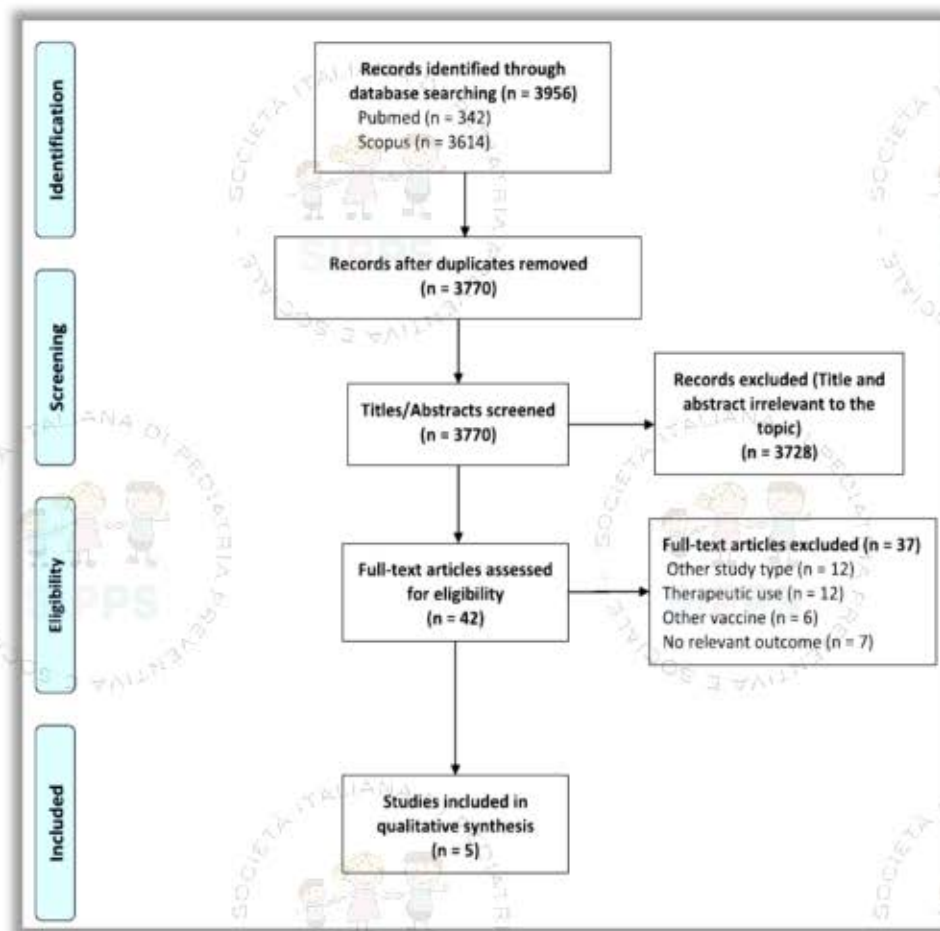
Results: Of the 3956 citations retrieved, a total of 5 randomized control trials including 2775 children were included in the review. Included studies were referred to PCV10 (3 studies), PCV7 and PCV13 (one study each).

The prophylactic administration of paracetamol decreased the immune response to certain pneumococcal serotypes in all included studies.

The effect was more evident following primary vaccination and with immediate administration of paracetamol.

Despite the reductions in antibody geometric mean concentrations, a **robust memory response was observed following the booster dose.**

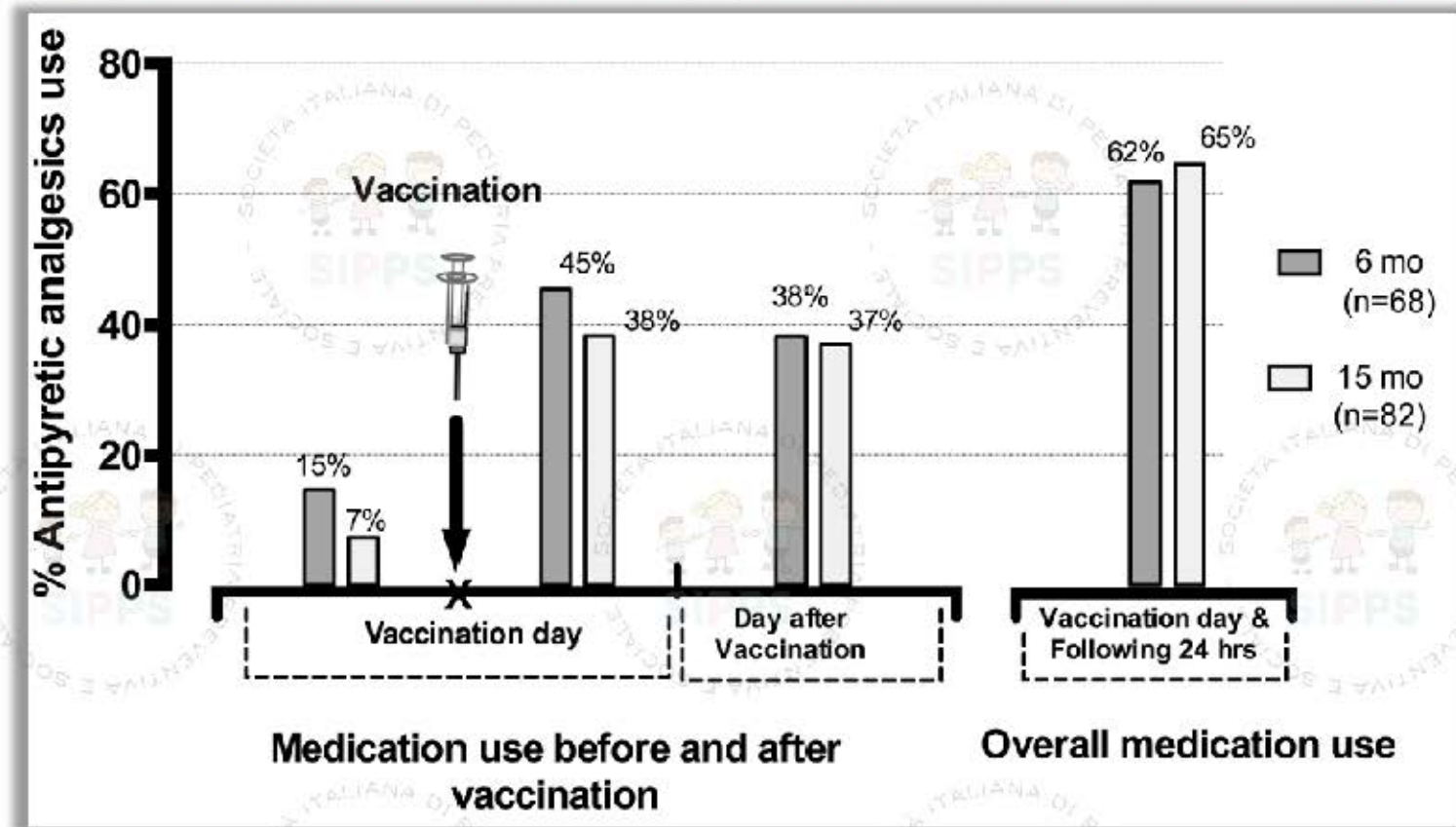
Besides, antibody titers remained above protective levels in 88–100% of participants. **The use of ibuprofen, that was evaluated in two studies, did not seem to affect the immunogenicity of PCVs .**



Parental approach to the prevention and management of fever and pain following childhood immunizations: a survey study

Saleh E et al *Clin Pediatr.* 2017 May ; 56(5): 435–442

Frequency of antipyretic analgesics use around vaccination time by child's age



Il **paracetamolo** è stato somministrato 2,6 volte più frequentemente dell'ibuprofene. L'**ibuprofene** è stato utilizzato di più nei 15 mesi rispetto ai bambini di 6 mesi (rispettivamente 28% vs 7,4%, $p=0,001$). La maggior parte dei genitori non è d'accordo con il loro uso per la febbre (53%) o il dolore (59%)..

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

23-25 Aprile 2022

Evento Residenziale

Hotel Royal Continental, Napoli

**Come gestire gli aspetti
collaterali minori delle
vaccinazioni**

➔ Ibuprofene o paracetamolo?

Efficacy and Safety of Acetaminophen vs Ibuprofen for Treating Children's Pain or Fever *A Meta-analysis* David A. Perrott Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:521-526

1078 b; dose singola di paracetamolo [7-15 mg/kg] vs ibuprofene [4-10 mg/kg]

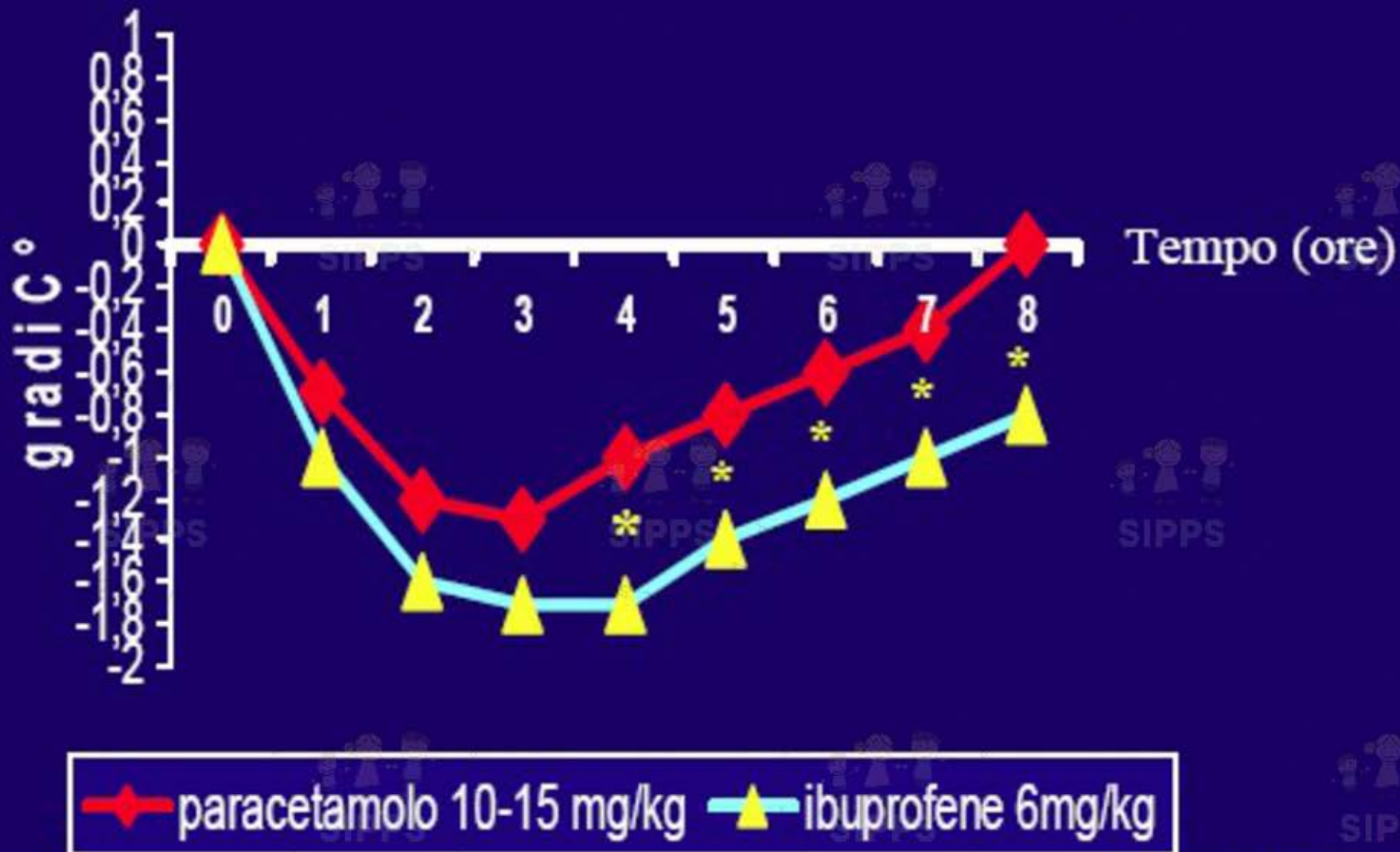
Study Characteristics and Outcomes for Pain Relief, Febrile Temperature Reduction, and Safety							
Source	Model	Mean Age, y	% Girls	Dosage, mg/kg		No. of Patients*	
				Acetaminophen	Ibuprofen	Acetaminophen	Ibuprofen
Pain							
McGaw et al, ⁸ 1987	Pain (dental)	14	62	7§	4	43	41
Moore et al, ²⁶ 1985	Pain (dental)	8	30	10§	6	11	14
Schachtel and Thoden, ²⁷ 1993	Pain (sore throat)	9	51	15	10	38	39
Overall	NA	NA	NA	NA	NA	92	94
Fever							
Kauffman et al, ⁹ 1992							
Wilson et al, ¹³ 1991	Fever (trb)	3	NA	12.5	10	51	47
Wong et al, ¹⁴ 2001	Fever (trb)	2	46	12	5 or 10§	104	185
Walson et al, ²² 1989							
Autret et al, ²⁸ 1994							
McIntyre and Hull, ²⁹ 1996							
Starha et al, ³⁰ 1994	Fever (temp)	5	NA	10	10	26	36
Van Esch et al, ³¹ 1995	Fever (temp)	2	27	10	5	36	34
Vauzelle-Kevroedan et al, ³² 1997							
Walson et al, ³³ 1992							
Overall	NA	NA	NA	NA	NA	539	539
10 mg/kg ibuprofen only**	NA	NA	NA	NA	NA	172	174
Safety only††							
Bertin et al, ¹⁷ 1991	Otitis media	8	44	10	10	78	77
Bertin et al, ¹⁸ 1994	Sore throat	3	56	10	10	73	71
Hämäläinen et al, ¹⁹ 1997	Migraine	11	50	15	10	88	88
Sidler et al, ²⁰ 1990	Fever	NA	NA	10	10	21	25
Overall	NA	NA	NA	NA	NA	905††	915††

➔ **IBUPROFENE: + 15 % di bambini senza febbre a 2, 4 e 6 ore**

➔ **Questo valore raddoppiava aumentando il dosaggio dell'ibuprofene (10-15 mg/kg)**

➔ **La tollerabilità dei due farmaci era sovrapponibile**

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

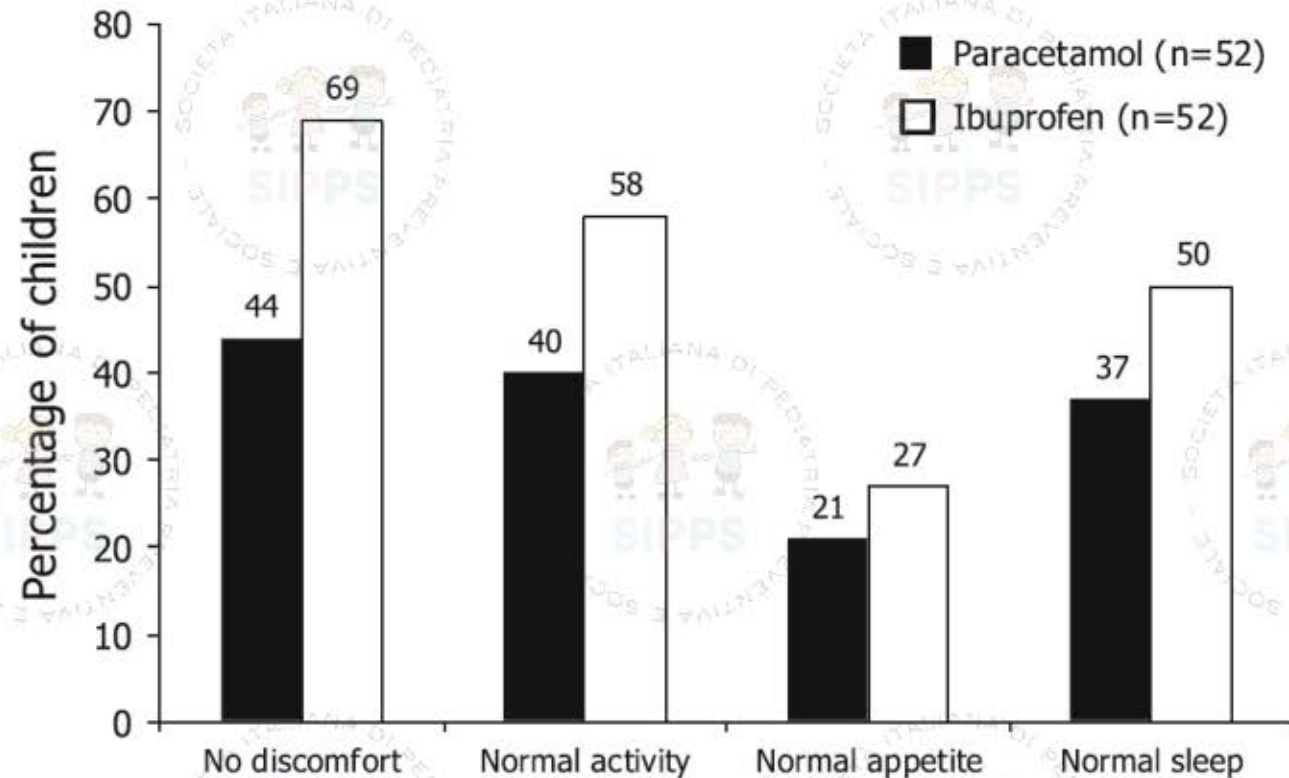


* $p < 0.02$

A Practical Approach to the Treatment of Low-Risk Childhood Fever

Kanabar D. *Drugs RD* 2014; 14:45–55

ibuprofen appears to have a **more rapid onset** and **longer duration** of effect, and provides more effective relief of fever-associated discomfort compared with paracetamol, particularly in the first 24 hours of the child's illness.



Rapid relief of symptoms is clearly an **important** consideration in feverish children; a child who is comfortable is more likely to **maintain nutrition** and **hydration**, for example. In addition, the longer duration of action of ibuprofen may also **improve sleep** patterns



**KEEP
CALM
Two Is Better
Than One**



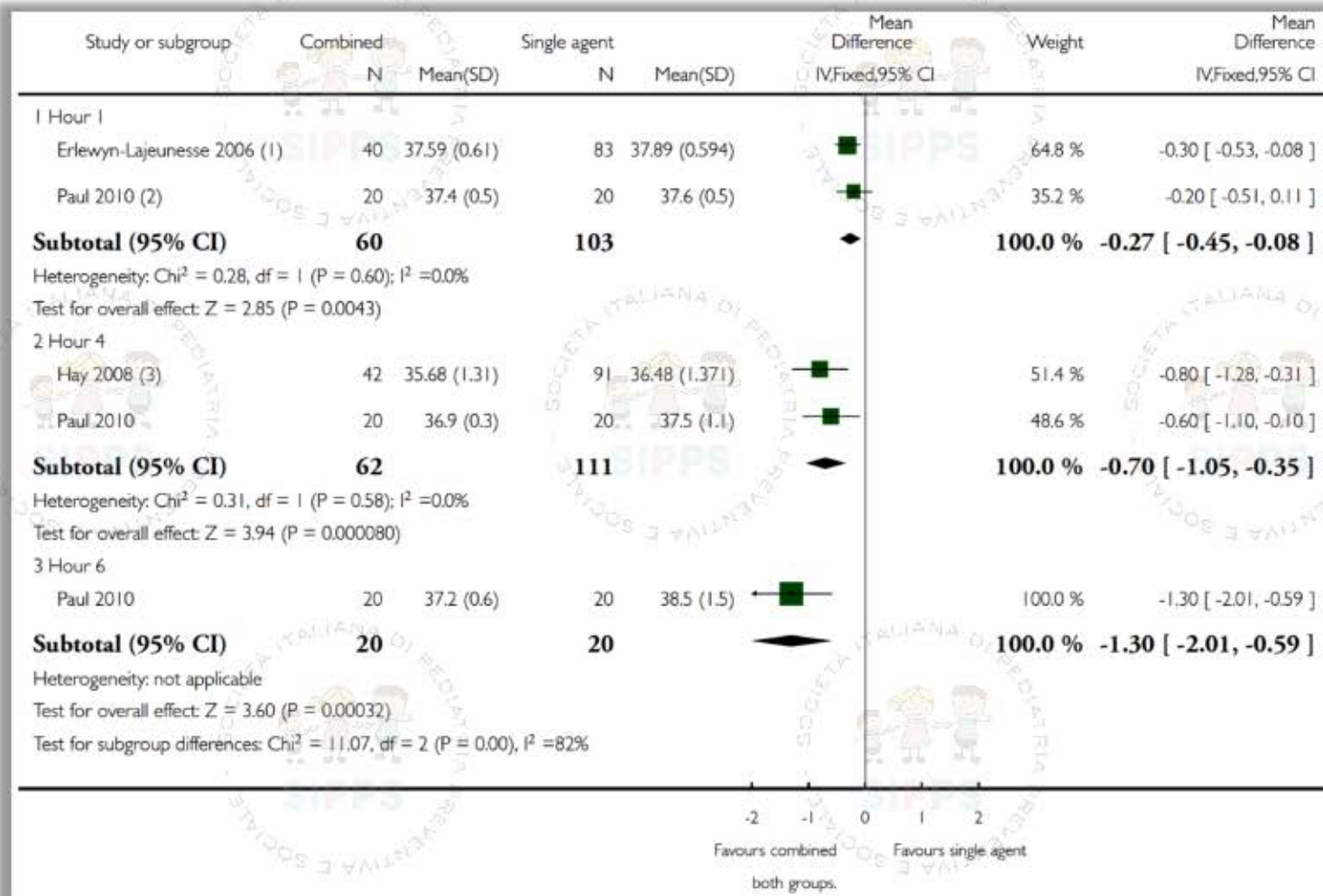
Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children

Wong T. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 30.



Six studies, enrolling 915 participants, are included

Outcome 1 - Mean temperature (°C).





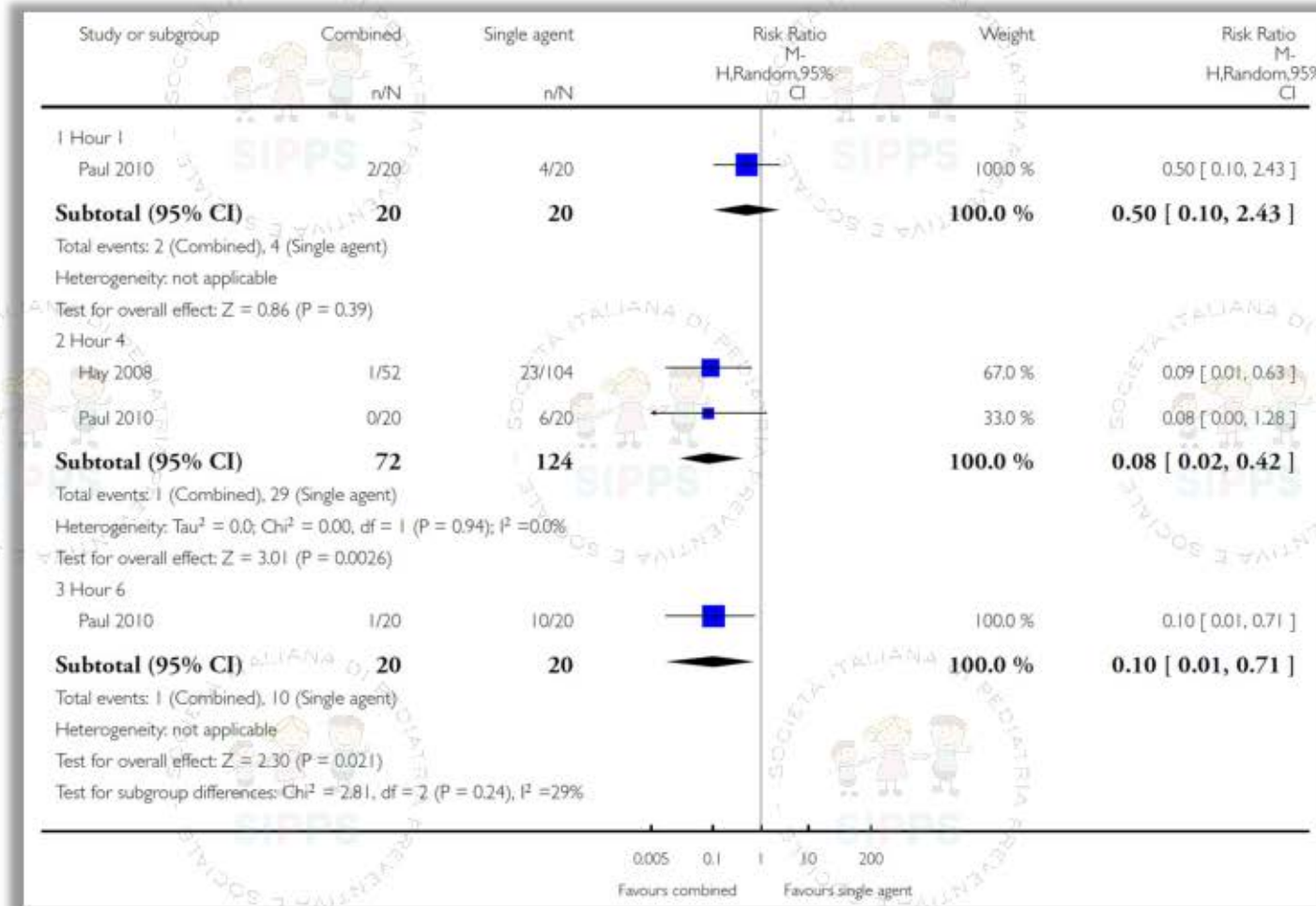
Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children

Wong T. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 30.



Six studies, enrolling 915 participants, are included

Outcome 2: Proportion remaining febrile





Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children

Wong T. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 30.



Six studies, enrolling 915 participants, are included

Main results

Compared to giving a single antipyretic alone, giving combined paracetamol and ibuprofen to febrile children can result in a lower mean temperature at one hour after treatment (MD -0.27 °C). Combined treatment probably also results in a lower mean temperature at 4 hours (MD -0.70 °), and in fewer children remaining or febrile for at least 4h after treatment.

Authors' conclusions

There is some evidence that both alternating and combined antipyretic therapy may be more effective at reducing temperatures than monotherapy alone.

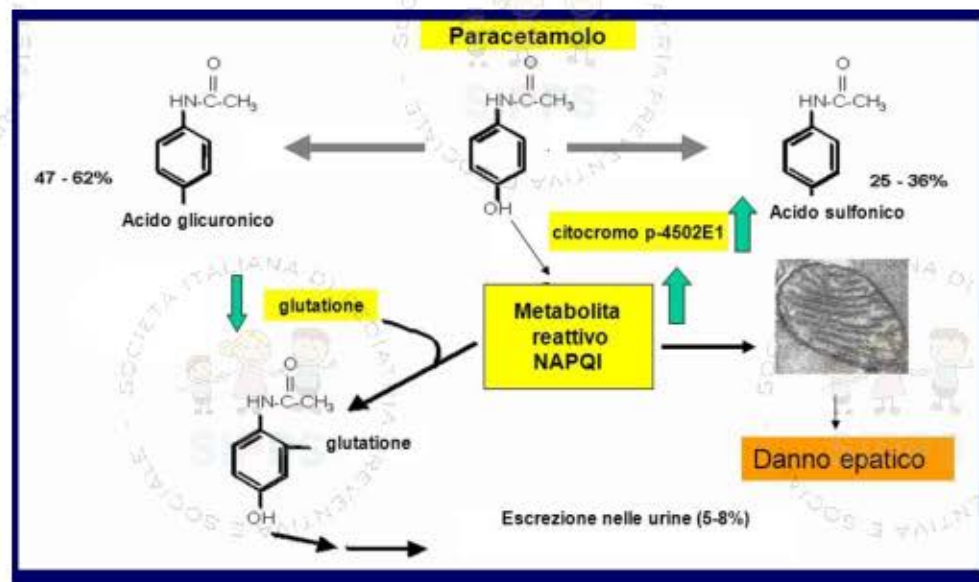
There is insufficient evidence to know which of combined or alternating therapy might be more beneficial.

Diversi studi hanno riportato casi di danno renale acuto in bambini che abbiano ricevuto i due farmaci in regime combinato o alternato.

Zaffanello M. *Acta Paediatr.* 2009;98:903-5.

Yue Z. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:479-82.

I FANS, come l'ibuprofene, inibiscono la sintesi di prostaglandine con conseguente riduzione sia della produzione di **glutathione** sia della perfusione renale.



I metaboliti tossici del paracetamolo sono detossificati proprio attraverso la coniugazione con il **glutathione**. **Perciò, in caso di somministrazione combinata degli antipiretici, è possibile che i metaboliti tossici si accumulino nella midollare renale e causino necrosi tubulare.**



Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria



raccomandazione 16

i dati in letteratura evidenziano una modesta maggiore efficacia della terapia alternata senza però un particolare beneficio clinico e senza che sia possibile escludere la possibilità di effetti collaterali, sovradosaggio o sottodosaggio, incremento dei costi e rischio di esacerbare la *fever-phobia*

non è raccomandato l'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo

livello di prova VI; forza della raccomandazione D

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

23-25 Aprile 2022

Evento Residenziale

Hotel Royal Continental, Napoli

**Come gestire gli aspetti
collaterali minori delle
vaccinazioni**

 **La sicurezza**

Sicurezza ibuprofene vs paracetamolo

Due studi randomizzati controllati in bambini febbrili non ricoverati



84.000 bambini dai 6 mesi ai 12 anni Lesko SM.
JAMA 1995;273:929-33



27.000 bambini di età < 2 anni
Lesko SM. Pediatrics 1999;104.4.e39

Lesko, 1995

Lesko, 1999

- ospedalizzazione	1.0%	1.4%,
- S. di Reye	0	0
- insufficienza renale acuta	0	0
- anafilassi	0	0
- sanguinamento GI	7.2/100.000*	17/100.000*
	4 casi	3 casi

*non significativo vs. gruppo con paracetamolo

Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever

Southey ER. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2207-22

Meta-analisi di 18 studi condotti su 32.469 pazienti pediatrici, affetti da febbre e/o dolore, sottoposti a terapia con ibuprofene o paracetamolo

Tollerabilità sovrapponibile alle dosi terapeutiche raccomandate

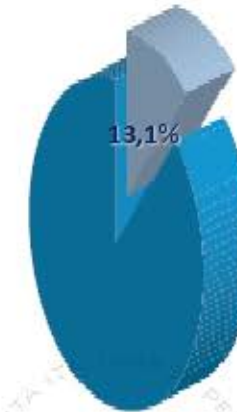
(soprattutto per quanto riguarda sintomi GI, asma e interessamento renale)

Ibuprofene



Reazioni avverse sistemiche: 2.937
Totale dei pazienti: 21.305

Paracetamolo



Reazioni avverse sistemiche: 1.466
Totale dei pazienti: 11.164

Studi condotti complessivamente in oltre 100,000 bambini dimostrano ampiamente come **sia ibuprofene che paracetamolo siano sicuri nel bambino, quando impiegati a dosaggi terapeutici senza sostanziali differenze di incidenza di eventi avversi fra i due farmaci**

Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age

Bilenko N. Clin Therap 2006;28:783-93



➤ **la metà dei genitori che aveva condotto il figlio ad un pronto soccorso aveva somministrato una dose non corretta di paracetamolo**

- il sottodosaggio è più diffuso del sovradosaggio.

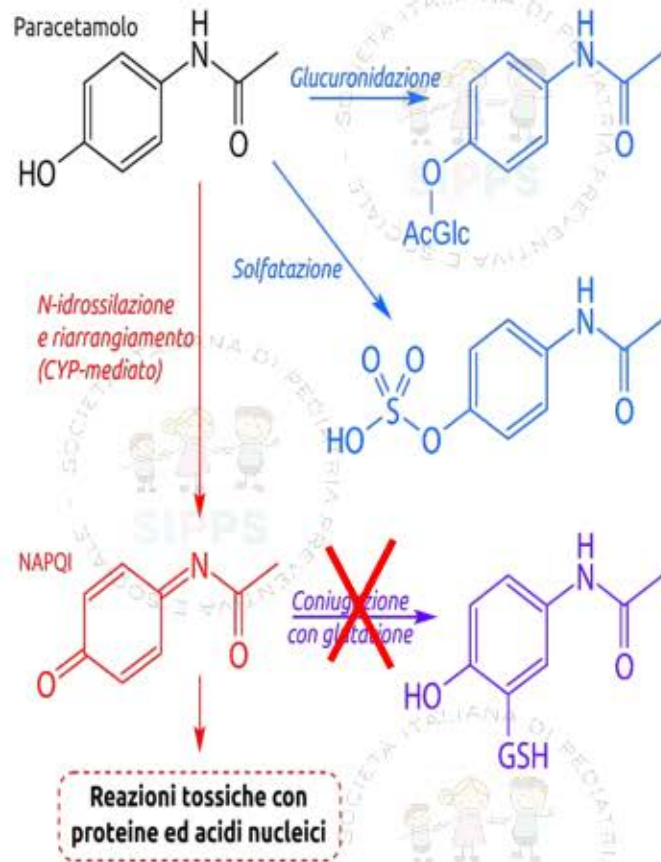
- i bambini **sotto l'anno di vita** sono a rischio maggiore di ricevere dosi errate (RR:1,40; IC95%: 1,06-1,86)

➤ **maggior rischio di sovradosaggio in caso di somministrazione rettale del paracetamolo, in particolare in bambini piccoli per età e peso corporeo.**

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	
Totale categoria	73	4	6	4	45	4	10	
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	
Totale categoria	70	18	4	29	3	1	15	
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	
Totale	203	62	12	33	53	7	36	

Epatotossicità indotta da paracetamolo

- Il più temibile effetto collaterale del paracetamolo
- Ad oggi l'intossicazione acuta da paracetamolo è una delle principali cause di intossicazione in età pediatrica in Italia come in altri Paesi occidentali



- ✓ **Insufficienza epatica** da paracetamolo si verifica nei bambini per lo più a causa di **errori terapeutici** quali dosi superiori a 120 mg/kg/die, doppia somministrazione o **somministrazioni troppo frequenti** o somministrazione concomitante di diversi medicinali contenenti paracetamolo
- ✓ **Molti casi di grave epatotossicità nei bambini sono stati attribuiti a tossicità cumulativa** da dosi ripetute piuttosto che ad intossicazione acuta da singola dose eccessiva
- ✓ **Condizioni concomitanti allo stato patologico, come un digiuno, aumentano il rischio di epatotossicità**

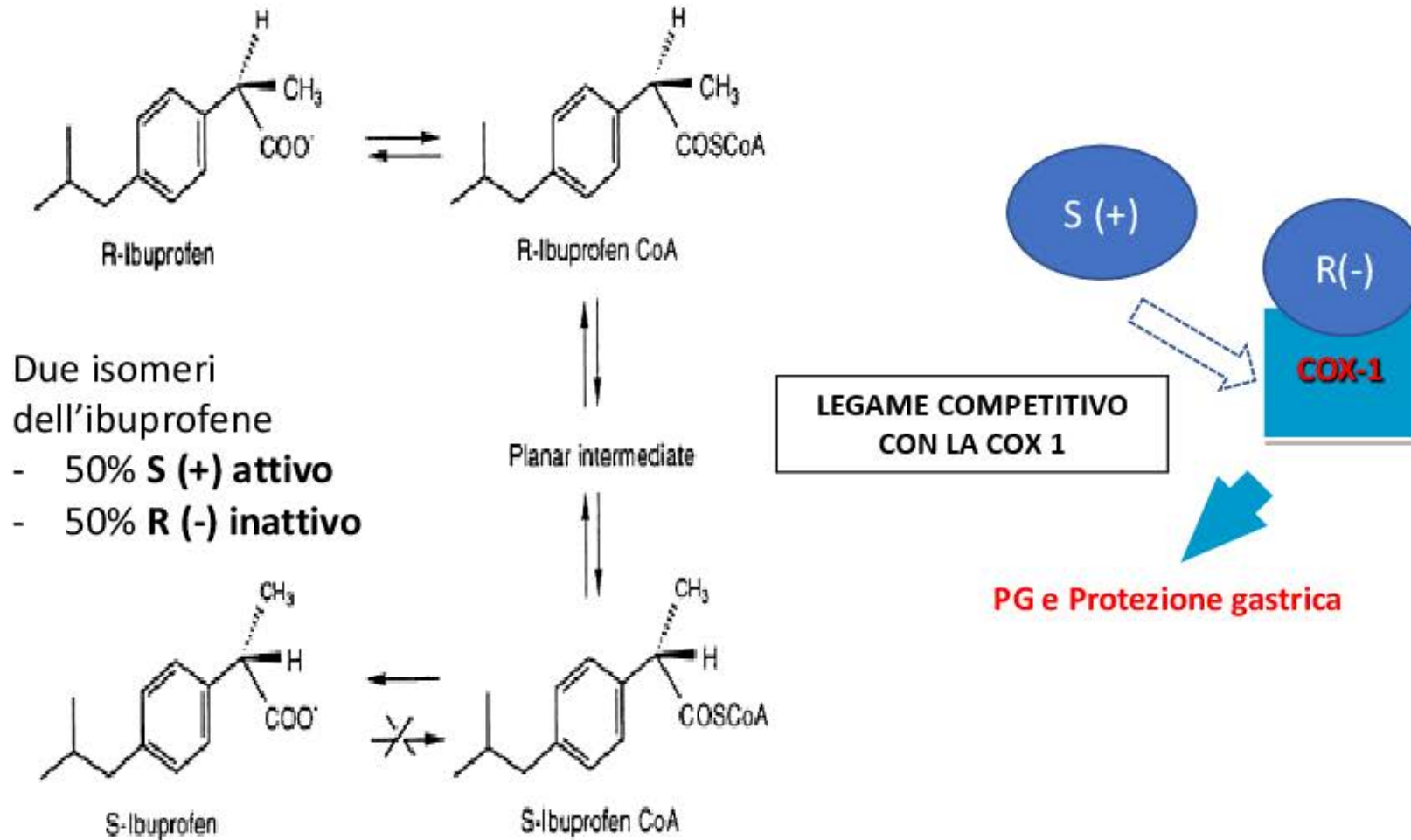
Malnutrizione
Digiuno
Disbiosi

Deplezione di glutazione e
aumento del metabolita
tossico

da Chiappini E et al 2016

IBUPROFENE E GASTROLESIVITÀ

- Tra i FANS, l'**ibuprofene** è il principio attivo dotato di **minore gastrolesività** per la breve emivita del farmaco
- Gli **eventi avversi gastrointestinali** in seguito ad assunzione di ibuprofene sono infatti descritti come **rari**
- L'**incidenza di eventi gastrointestinali** in seguito ad assunzione di ibuprofene è bassa e **paragonabile a quella del paracetamolo**



Ibuprofene e falsi miti

Assunzione di ibuprofene a stomaco pieno o vuoto?

Il cibo rallenta l'assorbimento del farmaco e quindi anche la sua velocità di azione, ritardandone l'effetto terapeutico

Viceversa concentrazioni plasmatiche elevate producono un **solievo più veloce e più duraturo, diminuendo la probabilità di assunzione di una ulteriore dose**



- Il bambino con febbre solitamente si alimenta e beve poco**
- deplezione delle scorte di glutathione, con conseguente rischio di incrementata epatotossicità in caso di uso di paracetamolo,
 - disidratazione con il conseguente rischio di incrementata tossicità da ibuprofene, tuttavia risolvibile reidratando il bambino



L'ibuprofene può essere assunto a stomaco vuoto/a digiuno



Ibuprofen and COVID-19

- **L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)**, l'Agenzia per gli alimenti e i medicinali degli Stati Uniti d'America (FDA) e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) hanno rese note nei giorni scorsi le proprie posizioni, confermando l'assenza di una prova scientifica determinante e di elementi che supportino questo argomento.
 - **L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA)** ha confermato che **“Non vi è alcuna evidenza scientifica** che stabilisca una correlazione tra l'uso di ibuprofene e un peggioramento della malattia da COVID-19” (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>).
 - **L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**, in linea con la posizione di OMS e EMA, ha sottolineato quanto segue:
 - All'inizio del trattamento di febbre o dolore in corso di malattia da COVID-19, i pazienti e gli operatori sanitari devono considerare tutte le opzioni di trattamento disponibili, incluso il paracetamolo e i FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei, come l'ibuprofene);
 - In accordo alle linee guida nazionali di trattamento, i pazienti e gli operatori sanitari possono dunque continuare ad utilizzare FANS (come l'ibuprofene) come riportato nelle informazioni del prodotto approvate;
 - Attualmente **non ci sono pertanto ragioni per interrompere il trattamento con ibuprofene. Ciò è particolarmente importante per i pazienti che assumono ibuprofene o altri FANS per malattie croniche.**
- La comunicazione di AIFA è disponibile qui: <https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ema-sull-uso-di-anti-infiammatori-non-steroidi-per-covid-19>

GRAZIE

