

# Cautele sull'uso dei FANS nei bambini

## Le raccomandazioni del Working Group Pediatrico dell'AIFA

WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA (vedi elenco Autori a fine articolo)

*Rilievi epidemiologici sistematici e conseguenti, importanti, raccomandazioni per l'uso corretto dei farmaci tra i più impiegati in pediatria: i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).*

Nell'ambito dell'attività di monitoraggio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (RA) è stato riscontrato, negli ultimi anni, un progressivo incremento del numero di segnalazioni di sospette RA ad antinfiammatori non steroidei (FANS) in età pediatrica e in particolare per il ketoprofene e l'ibuprofene (Figura 1).

Si nota in particolare un trend in aumento già a partire dal 2006 con un picco nel 2009, presumibilmente correlato al periodo pandemico dell'influenza. Questo trend può essere riferito in parte al miglioramento delle attività di reporting, registrato in generale e in particolare in alcune regioni, ma presumibilmente anche all'incremento dei consumi.

Il tasso di segnalazione per l'ibuprofene in confezioni pediatriche è passato da 0,7 x 100.000 confezioni pediatriche vendute nel 2005 a 1,7 x 100.000 confezioni vendute nei primi 9 mesi del 2010. Per il ketoprofene (sale di lisina) è più difficile stimare il tasso di segnalazione relativo ai bambini, in quanto per questa molecola sono disponibili sul mercato confezioni utilizzate anche nel paziente adulto. La prescrizione del ketoprofene in età pediatrica è tuttavia sicuramente inferiore a quella dell'ibuprofene, a fronte di una maggiore segnalazione di eventi avversi (Figura 1).

Le RA segnalate per ibuprofene e ketoprofene (sale di lisina) sono quelle note per la classe dei FANS con un coinvolgimento della cute al primo posto, seguito da reazioni dell'apparato gastrointestinale, tra le quali spiccano per frequenza le emorragiche. Inoltre

### CAUTION ON THE USE OF NSAIDS IN CHILDREN: RECOMMENDATIONS BY THE PAEDIATRIC WORKING GROUP OF AIFA (ITALIAN DRUG AGENCY) (Medico e Bambino 2010;29:654-656)

#### Key words

Adverse Drug Reaction (ADR), Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), Recommendation, Ibuprofen, Ketoprofen

#### Summary

In the last few years, reports on adverse drug reactions (ADRs) to NSAIDs in paediatric age, especially to ibuprofen and ketoprofen, have remarkably increased. As to the most prescribed ibuprofen, reports (rash, rectal haemorrhage and acute kidney insufficiency) on ADRs have reached 1.7/100,000 paediatric boxes in 2010. Among such ADRs are 6 cases of acute kidney insufficiency (interstitial nephritis). Therefore, the Paediatric Working Group of AIFA gives the following recommendations: do not use antipyretics to treat fever alone, but to treat fever and malaise; choose either paracetamol or ibuprofen, do not use them combined; avoid to use ibuprofen in chickenpox and in dehydration; calculate drug dosage in relation to weight and not to age. There is no published study that has demonstrated the efficacy of NSAIDs in reducing the duration of the symptomatology of respiratory infections; thus, their use, with a presumed curative purpose, is highly advised against in respiratory infections.

sono stati segnalati alcuni casi di compromissione renale riportati nel Box 1.

In molti dei casi segnalati emerge un uso dell'ibuprofene per breve durata, spesso associato o alternato al paracetamolo, in presenza di uno stato di disidratazione dovuto alla febbre e/o ad altre condizioni concomitanti come il vomito e/o la diarrea.

#### IL RICHIAMO A UN BUON UTILIZZO DEI FANS NELLA PRATICA CLINICA PEDIATRICA

I FANS (e tra questi anche il paracetamolo) costituiscono in Italia un gruppo di farmaci con un ampio impiego, sia in età adulta sia in età pediatrica. Le indicazioni razionali di uso rispon-

dono fondamentalmente a tre obiettivi: il primo è quello del trattamento della febbre e dello stato di malessere che a volte a questo si associa; il secondo riguarda il trattamento sintomatico di condizioni dolorose acute, come ad esempio l'otalgia, la faringodinia, l'odontalgia, la cefalea, il traumatismo; il terzo riguarda gli stati infiammatori dolorosi di alcune malattie croniche, prime fra tutte in età pediatrica l'artrite idiopatica giovanile.

L'ampia disponibilità di diverse molecole di FANS sul mercato italiano deve porre nella pratica alcune riflessioni di buon senso, che possono essere così riassunte:

- l'efficacia dei vari FANS è sul piano clinico e concettuale quasi completamente sovrapponibile, per cui è op-

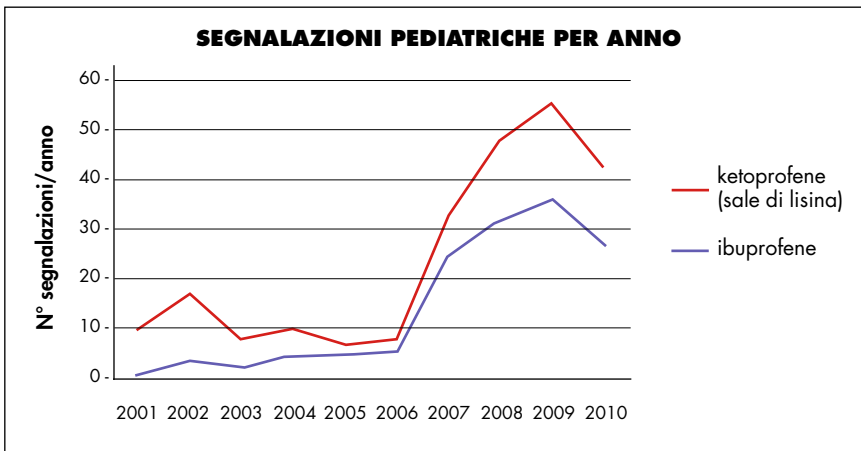


Figura 1. Segnalazioni pediatriche per anno riportate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA di reazioni avverse in seguito all'assunzione di ketoprofene (sale di lisina) e di ibuprofene.

**Box 1 - CASI DI COMPROMISSIONE RENALE IN CONCOMITANZA CON L'ASSUNZIONE DI FANS SEGNALATI ALLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELL'AIFA**

1. Bambina di 8 anni, trattata per febricola e faringodinia con ibuprofene per due giorni, dopo 3 giorni compare edema e modesta eruzione cutanea pruriginosa, per i quali riceve oxatomide in dosi terapeutiche per due giorni; durante il secondo giorno comparsa di sintomatologia neurologica e ricovero per sospetta encefalite. Liquor e RMN negativi; inizia terapia ev con aciclovir con regressione della sintomatologia neurologica. In seconda giornata di ricovero comparsa di insufficienza renale acuta da possibile eziologia iatrogena risalente all'assunzione di ibuprofene.
2. Bambino di 5 anni, trattato per febbre per due giorni con paracetamolo e per altri due giorni con ibuprofene e paracetamolo, ha presentato eruzione cutanea, epidermolisi con insufficienza renale e respiratoria, iperpiressia. Il bambino è stato ricoverato in rianimazione, intubato, ventilato e sottoposto a terapia antibiotica e antimicotica.
3. Bambina di 2 anni e mezzo, trattata per febbre e faringite per due giorni con ibuprofene e paracetamolo e per un giorno con ibuprofene, ha presentato acidosi tubulare renale con ipobicarbonatemia, edema e disidratazione.
4. Bambina di 8 anni e 11 mesi, trattata con ketoprofene (sale di lisina) per un giorno e con ibuprofene per un altro giorno, ha manifestato insufficienza renale acuta da assunzione di FANS in corso di disidratazione per gastroenterite.
5. Bambina di 5 anni, trattata con paracetamolo e diazepam per un giorno e con ibuprofene per un altro giorno, ha manifestato dopo 4 giorni epatite colestatica e insufficienza acuta non oligurica.
6. Bambina di 5 anni, in trattamento con carbamazepina e levetiracetam, ha presentato insufficienza renale acuta dopo somministrazione di ibuprofene per febbre in presenza di disidratazione e vomito.

portuno diffidare dei messaggi di una "superiorità" di efficacia;

- la scelta deve cadere sulle molecole che hanno il profilo di beneficio/rischio più favorevole;
- alcuni FANS non sono autorizzati e, addirittura, controindicati per un uso in età pediatrica;
- molti FANS non hanno un'adeguata formulazione per l'uso nei bambini.

Il paracetamolo e l'ibuprofene sono i FANS più largamente studiati in età

pediatrica rispetto al profilo di efficacia e soprattutto di sicurezza. Inoltre sono disponibili con formulazioni adeguate che consentono un preciso impiego rispetto alla dose da utilizzare (mg/kg).

**LE RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA**

Il Working Group Pediatrico (WGP) dell'AIFA, alla luce delle segnalazioni

sempre più frequenti (anche se complessivamente rare) di RA, in alcuni casi anche gravi, associate all'utilizzo dei FANS in età pediatrica, e alla luce anche del maggiore utilizzo di questa classe di farmaci come auto-prescrizione da parte dei genitori, vuole richiamare alcuni aspetti relativi al loro corretto utilizzo, facendo particolare riferimento a quelle che sono le Linee Guida pubblicate in letteratura per il trattamento sintomatico della febbre e delle infezioni delle vie respiratorie in età pediatrica.

È escluso da questa raccomandazione l'utilizzo dei FANS per un uso in cronico. La raccomandazione del WGP è stata pubblicata in data 3 dicembre 2010 sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)).

**Trattamento sintomatico della febbre**

- I farmaci antipiretici devono essere impiegati nel bambino febbrile solo quando alla febbre si associ un quadro di malessere generale.
- Il paracetamolo e l'ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica.
- L'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili riguardo alla sicurezza e all'efficacia rispetto alla terapia con un singolo farmaco.
- L'ibuprofene non è raccomandato in bambini con varicella o in stato di disidratazione.
- La dose degli antipiretici deve essere calcolata in base al peso del bambino e non all'età.
- È indispensabile prestare attenzione a possibili fattori concomitanti che possano incrementare il rischio di tossicità (concomitanti trattamenti farmacologici, stato di disidratazione).
- Nel bambino con malattie croniche (malnutrizione, cardiopatia cronica, epatopatia cronica, diabete) non vi sono evidenze sufficienti per valutare l'utilizzo di paracetamolo e ibuprofene, in quanto la maggioranza dei trial esclude questi soggetti dagli studi. È raccomandata cautela in casi di grave insufficienza epatica o renale o in soggetti con malnutrizione severa.

## MESSAGGI CHIAVE

- Si registra un aumento significativo negli ultimi anni di segnalazioni di reazioni avverse (RA) a FANS in età pediatrica, specie all'ibuprofene e al ketoprofene.
- Per l'ibuprofene, il più prescritto, le segnalazioni (rash, enterorragie e insufficienza renale acuta) il tasso di segnalazione di RA è arrivato nel 2010 a 1,7 x 100.000 confezioni pediatriche.
- Tra queste RA sono compresi 6 episodi di insufficienza renale acuta (nefrite interstiziale).
- Il Working Group Pediatrico dell'AlFA ne trae motivo per alcune raccomandazioni: non usare gli antipiretici per la sola febbre, ma per febbre e malessere; scegliere il paracetamolo o l'ibuprofene, ma non l'uso combinato dei due; evitare l'ibuprofene nella varicella e in condizioni di disidratazione; calcolare la dose di farmaco in base al peso, non all'età.
- Non vi è alcuno studio pubblicato che abbia dimostrato l'efficacia dei FANS nell'abbreviare la durata della sintomatologia delle infezioni respiratorie: il loro impiego, con un presunto obiettivo curativo, in corso di queste condizioni, è fortemente sconsigliato.

• Dal momento che l'impiego di paracetamolo o ibuprofene in bambini febbrili non previene le convulsioni febbrili, essi non devono essere utilizzati per questa finalità.

### Utilizzo dei FANS in corso di infezioni respiratorie

• In corso di infezione delle vie respiratorie (IR) del bambino l'eventuale utilizzo dei FANS dovrebbe essere previsto con il solo obiettivo terapeutico di alleviare la sintomatologia dolorosa (nella maggioranza dei casi di breve

durata e autolimitante) che in alcuni casi di IR può essere presente (farinoginomia, otalgia).

• Non vi è alcuno studio pubblicato in letteratura che abbia dimostrato l'efficacia dei FANS nell'abbreviare la durata della sintomatologia in corso di IR. Pertanto **il loro impiego, con un presunto obiettivo curativo antinfiammatorio, in corso di queste specifiche e autolimitanti condizioni, è fortemente sconsigliato.**

**Conflitto di interesse:** nessuno

### Indirizzo per corrispondenza:

Francesca Rocchi  
e-mail: [f.rocchi@aifa.gov.it](mailto:f.rocchi@aifa.gov.it)

### Bibliografia di riferimento

- AAVV. Il dolore nel bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia. Ministero della Salute, 2010; [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1256\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1256_allegato.pdf).
- Clavenna A, Bonati M. Una "Dear Doctor Letter" per razionalizzare l'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nei bam-

bini? *Giorn Ital Farm Clin* 2001;15:36-7.

- De Martino M, Principi N (coordinatori). Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria, 2009, febbraio; <http://www2.sip.it/lineeguida/home/IsComitati/1>.
- Grimaldi-Bensouda L, Abenheim L, Michaud L, et al. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66:831-7.
- Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104:39-44.
- Marchetti F, Bua J, Maschio M, Barbi E. Il trattamento sintomatico della febbre e del dolore nella pratica ambulatoriale. *Medico e Bambino* 2004;24:47-54.
- Menniti-Ippolito F, Saggiocca L, Da Cas R, et al. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. *Arch Dis Child* 2001;84:430-1.
- Moghal NE, Hegde S, Eastham KM. Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. *Arch Dis Child* 2004;89:276-7.
- Perrot DA, Pira T, Goodenoguh B, Champion D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain and fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158: 521-6.
- Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 2004;163:148-50.
- Zaffanello M, Brugnara M, Angeli S, Cuzzolin L. Acute non-oliguric kidney failure and cholestatic hepatitis induced by ibuprofen and acetaminophen: a case report. *Acta Paediatr* 2009;98:903-5.

### WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA

Paola Baiardi	<i>Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Pavia</i>
Ignazio Barbieri	<i>Nucleo di Valutazione Aziendale, AOU "G. Martino", Messina</i>
Domenico Del Principe	<i>Pediatria Generale, Università Tor Vergata, Roma</i>
Pasquale Di Pietro	<i>DEA Pediatrico, Istituto "G. Gaslini", Genova (Coordinatore WGP)</i>
Paolo Manzoni	<i>Azienda Ospedaliera OIRM - Sant'Anna, Torino</i>
Federico Marchetti	<i>Clinica Pediatrica Universitaria, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste</i>
Ettore Napoleone	<i>Pediatra di famiglia, Azienda Sanitaria Regionale del Molise</i>
Francesca Rocchi	<i>Ufficio Assessment Europeo, AIFA (Segreteria Scientifica)</i>
Paolo Rossi	<i>DPUO Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma (Rappresentante in CTS)</i>
Rossella Rossi	<i>Farmacista ospedaliera, Istituto "G. Gaslini", Genova</i>
Carmela Santuccio	<i>Ufficio Farmacovigilanza, AIFA</i>
Gian Vincenzo Zuccotti	<i>Clinica Pediatrica, Ospedale "L. Sacco", Università di Milano</i>