

Digest

EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO ANTIFEBRILE REALIZZATO CON DUE FARMACI ALTERNATI

ACETAMINOPHEN, IBUPROFEN, OR BOTH ALTERNATING IN A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY

SARREL EM, WIELUNSKY E, COHEN HA

Arch Pediatric Adolesc Med 2006;160:197-202

Lo studio, un RCT realizzato in Israele presso tre centri di cure primarie, 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 a una terapia con entrambi i farmaci somministrati alternativamente ogni 4 ore. 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).

Sono stati arruolati bambini di 6-36 mesi, giunti all'osservazione con una temperatura uguale o superiore a 38,4 °C retali. Sono stati esclusi i bambini che non frequentavano l'asilo nido, quelli che nei 10 giorni precedenti avevano assunto antibiotici o farmaci che potessero alterare la temperatura, e quelli con problemi epatici o renali. I bambini arruolati sono stati randomizzati in tre gruppi: il gruppo A riceveva ogni 6 ore paracetamolo (12,5 mg/kg/dose, max 50 mg/kg/die); il gruppo B riceveva ogni 8 ore ibuprofene (5 mg/kg/dose, max 20 mg/kg/die); 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 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 effettuati per 3 giorni. 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. È stato effettuato 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 effettuate al 5° e al 10° giorno. Test di funzionalità renale ed epatica e ricerca di sangue occulto nelle feci sono stati eseguiti 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%).

Sono stati randomizzati 480 bambini (160 per gruppo). I tre

gruppi sono 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). 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 °C vs 39,3 °C del gruppo paracetamolo e 39,6 °C del gruppo ibuprofene). Non ci sono invece differenze nella temperatura media di partenza (in tutti i tre gruppi superiore a 40 °C!). Non ci sono stati effetti collaterali importanti e in particolare non è stata messa in evidenza tossicità epatica o renale.

Gli Autori concludono che un trattamento alternato con paracetamolo e ibuprofene della durata di 3 giorni sembra essere più efficace e altrettanto sicuro della monoterapia con uno dei due farmaci.

Commento

Abbiamo deciso di segnalare lo studio in quanto nel nostro lavoro quotidiano ci è capitato, in casi particolarmente difficili, di dover utilizzare un'associazione tra i due farmaci antipiretici descritti ed è confortante che ne vengano confermate l'efficacia e soprattutto la sicurezza. A questo proposito vanno messi in evidenza due punti critici: lo studio dimostra la sicurezza dell'associazione tra i due farmaci solo nel breve periodo (3 giorni di trattamento); se 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 degli 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 elementi 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 glutazione, che detossifica i metaboliti 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 sulla numerosità del campione reclutato.

Digest

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 a un uso che contempli l'alternanza come regola (per approfondire il trattamento sintomatico 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 (a ogni febbre) e per periodi superiori ai 3 giorni.

Tratto da: Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra 2006;4:33-4

Per informazioni: www.acp.it; www.csbonlus.org (sezione "Risorse")

È DAVVERO UTILE LA PROFILASSI ANTIBIOTICA DOPO PIELONEFRITE NEI PAZIENTI CON RVU?

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PRIMARY VESICoureTERAL REFLUX AND URINARY ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS AFTER ACUTE PYELONEPHRITIS: A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY

GARIN EH, OLAVARRIA F, GARCIA NIETO V, ET AL.
Pediatrics 2006;117:626-32

Pediatrics pubblica un importante lavoro sul ruolo della profilassi antibiotica nella prevenzione delle recidive di infezione delle vie urinarie. Lo studio si pone come obiettivi quello di valutare il ruolo del reflusso vescico-ureterale (RVU) nell'aumentare frequenza e gravità delle infezioni delle vie urinarie (IVU) e del danno parenchimale renale tra i pazienti con pielonefrite acuta, e quello di determinare se la profilassi antibiotica riduce la frequenza e/o la gravità delle IVU e/o previene il danno parenchimale renale tra i pazienti con RVU lieve o moderato. Lo studio, multicentrico (ha coinvolto 4 centri in USA, Cile e Spagna), è un RCT, senza cecità. I metodi riportano poche informazioni utili a valutarne la qualità metodologica, che comunque non è soddisfacente. Viene riportato un accenno alla randomizzazione, effettuata a livello centralizzato. L'assegnazione dei pazienti ai gruppi avveniva dopo la realizzazione della cistouretrografia minzionale, che determinava la presenza o meno del RVU. Non è chiaro però se siano stati attuati dei meccanismi di nascondimento della sequenza generata. Anche le informazioni sui persi al follow-up sono scarse. Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 3 mesi e 18 anni con un episodio documentato di pielonefrite. Sono stati esclusi i pazienti con RVU di IV e V grado, vescica neurologica, valvole uretrali posteriori, ureterocele, insufficienza renale, gravidanza. Uscivano dallo studio i pazienti con 2 episodi di

pielonefrite durante l'anno di studio e con mancata aderenza alla terapia.

I pazienti arruolabili sono stati suddivisi in 2 gruppi in base alla presenza o assenza del RVU, e successivamente randomizzati a ricevere profilassi antibiotica (trimetoprim-sulfametossazolo o nitrofurantoina una volta al giorno) oppure a non ricevere alcun farmaco. Lo studio presenta quindi 4 gruppi: un gruppo "profilassi" e uno "non profilassi" tra i pazienti con RVU; un gruppo "profilassi" e uno "non profilassi" tra i pazienti senza RVU. Gli outcomes di interesse erano la frequenza e tipologia delle IVU e lo sviluppo di scars renali. I pazienti sono stati seguiti per 12 mesi. All'ingresso nello studio venivano effettuati esame urine, urinocoltura, cistouretrografia minzionale, ecografia renale e scintigrafia con DMSA. A 6 mesi dall'arruolamento veniva eseguita una scintigrafia, ripetuta 6 mesi dopo eventuali recidive di pielonefrite. Nel corso del follow-up i pazienti venivano visitati ogni 3 mesi, e comunque ogni qualvolta presentassero sintomi di IVU. A ogni visita venivano effettuati esame urine e urinocoltura. Al termine del follow-up venivano eseguite cistouretrografia e scintigrafia. 18 pazienti (8%) sono stati persi al follow-up, con frequenza maggiore nei 2 gruppi in profilassi a causa della scarsa compliance alla terapia. Dei 236 pazienti arruolati ne sono quindi stati analizzati 218. I 4 gruppi in studio erano sovrapponibili per tipologia di pazienti (sesso, età e grado di reflusso). L'età media era di 2-3 anni (range da 3 mesi a 17 anni). I risultati mostrano che il 20% dei pazienti ha presentato una recidiva, più frequentemente cistite. Solo 12 pazienti (5,5%) hanno presentato una recidiva di pielonefrite: 7 (58%) allocati al gruppo con RVU in profilassi, 1 (8%) al gruppo con RVU senza profilassi, 4 ai due gruppi senza RVU. Gli episodi infettivi nei gruppi in profilassi erano dovuti a batteri che avevano acquisito resistenza agli antibiotici utilizzati. Solo 13 pazienti (5,9% del totale) presentavano scars renali: 7 nel gruppo con RVU (di cui 5 in profilassi) e 6 nel gruppo senza RVU (di cui 2 in profilassi).

Sulla base di questi dati, gli Autori concludono che nei portatori di RVU non c'è nessun vantaggio clinico nell'uso della profilassi per prevenire la pielonefrite acuta. Non vi sono nemmeno evidenze significative che il RVU lieve/moderato aumenti la possibilità di sviluppare scars renali dopo pielonefrite. I dati raccolti quindi non supportano la necessità della profilassi per prevenire ricorrenza di infezioni e sviluppo di scars renali.

Commento

Lo studio è importante perché suggerisce la possibilità di un comportamento diverso da quello al momento attuato nei bambini con RVU che presentano una pielonefrite (profilassi antibiotica). La nefrologia pediatrica sta in questi anni mettendo in discussione molte di quelle che fino a poco tempo fa venivano considerate certezze, e si sta muovendo nella direzione di un sempre minore interventismo. Ne è un esempio la messa in crisi della relazione tra RVU, ricorrenza di pielonefrite e presenza/comparsa di nuove scars renali. La displasia renale associata a RVU di alto grado, tipica dei maschi, sembra avere una sua progressione naturale che è indipendente dalle ri-

cadute di infezione. Rispetto alla profilassi antibiotica nella prevenzione delle pielonefriti nei bambini con RVU dopo il primo episodio, una revisione Cochrane (Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4) ne metteva in evidenza un possibile beneficio. In realtà, nella revisione erano inclusi solo 3 piccoli RCT (complessivamente circa 150 pazienti), di non buona qualità metodologica, realizzati negli anni '70. Tali studi sono molto eterogenei, comprendendo pazienti di età compresa tra 6 mesi e 14 anni, e quindi con un'ampia varietà di condizioni cliniche, solo in piccola percentuale RVU. Gli stessi revisori Cochrane concludevano per la necessità di nuovi studi di migliore qualità metodologica e di più ampia numerosità. Lo studio di Pediatrics risponde solo parzialmente a tali requisiti: la sua qualità metodologica non è adeguata e la popolazione arruolata è eterogenea, essendo costituita da pazienti di età compresa fra i 3 mesi e i 17 anni.

I risultati del lavoro mettono comunque in evidenza che anche nel gruppo di bambini con RVU la profilassi antibiotica non sembra apportare alcun vantaggio clinico rispetto alla non profilassi nella prevenzione delle recidive di pielonefrite. Un RCT, realizzato presso alcune Pediatrie del Nord Italia e coordinato dall'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste, al momento in via di pubblicazione, giunge alle stesse conclusioni: in una popo-

lazione più omogenea (bambini con RVU e di età <36 mesi) seguita per 2 anni, la profilassi non è stata utile rispetto alla non profilassi nel prevenire le recidive di pielonefrite. Chi ha eseguito la profilassi ha avuto più ricadute e con germi più resistenti. Se tali evidenze saranno confermate, in futuro non vi sarà più spazio per la profilassi antibiotica nella gestione dei bambini con RVU.

Per approfondire le problematiche (mediche e chirurgiche) nella gestione dei casi di RVU vedasi anche la revisione delle evidenze pubblicata nel gennaio 2005 sulle pagine elettroniche di Medico e Bambino (http://www.medicoebambino.com/index.php?id=IPS0501_20.html).

Tratto da: Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra 2006;4:34-6

Gruppo di lettura ACP Verona: M. Agostini, F. Antoniazzi, M. Baldissera, M. Bolognani, P. Brutti, C. Chiamenti, M. Cipolli, M. Fornaro, M. Gaffuri, M.S. Lonardi, M. Maselli, M. Nardi, M. Previdi, F. Raimo, P. Santuz, M. Tommasi, F. Valletta, S. Zanini (pediatri di famiglia, ospedalieri e universitari, specializzandi); coordinatore: M. Gangemi

Per informazioni: www.acp.it; www.csbonlus.org (sezione "Risorse")



NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA - IV CONVEGNO

**MEDICO
E BAMBINO**

Roma 29-30 settembre 2006
Grand Hotel Palatino - Via Cavour 213

Venerdì 29 settembre - pomeriggio

I PICCOLI DANNI NEUROLOGICI DEL NEONATO. COSA ACCADRÀ? COSA POSSIAMO FARE?

Conducono S. Corbo, F. Panizon

15,00 Lo sviluppo dell'encefalo a fine gravidanza: cause ed esiti dei difetti di maturazione (F. Panizon - Trieste)

15,40 La valutazione motoria nei primi mesi di vita (G. Cioni - Pisa)

16,20 Come si manifestano i piccoli danni neurologici nei primi anni di vita: cosa deve osservare e ricercare il pediatra (E. Mercuri - Roma)

17,00 Il lattante a rischio di disturbi minori. La promozione dello sviluppo neurocomportamentale: teoria e pratica di un intervento preventivo (A. Davidson - Firenze)

17,40 Cosa possiamo fare noi pediatri? Domande, risposte e indicazioni pratiche

Sabato 30 settembre - mattino

DEPRESSIONE: QUANDO LA "MALINCONIA" RICHIEDE UN'ATTENZIONE PARTICOLARE

Conducono V. Sarno, G. Todini

9,00 Depressione genitoriale e psicopatologia della prima infanzia (M. Martelli - Bologna)

9,40 La depressione in età scolare (C. Sogos - Roma)

10,00 La depressione dei bambini fino a 6 anni: un'esperienza di screening (R. Donfrancesco - Roma)

10,40 Caffè, cornetti e pastarelle

11,00 La depressione in adolescenza: indicatori di rischio (G. Masi - Pisa)

11,30 Antidepressivi in età scolare: rischi e benefici (G. Masi - Pisa)

12,00 Cosa possiamo fare noi pediatri? Domande, risposte e indicazioni pratiche

13,00 Pranzo "luculliano" con poco vino, ma buono

Sabato 30 settembre - pomeriggio

DAL RITARDO DEL LINGUAGGIO AL DISTURBO DELL'APPRENDIMENTO: IL CAMMINO DI UNA DISABILITÀ

Conducono M. Orrù, S. Falcone

14,30 Gestì, parole e frasi. Indicatori di rischio per lo sviluppo del linguaggio da 1 a 3 anni (C. Caselli - Roma)

15,20 Il bambino dislessico nello studio del pediatra: prevenzione, sospetto, invio e diagnosi (R. Penge - Roma)

16,10 La riabilitazione logopedica dei bambini con disturbi specifici dell'apprendimento (DSA) (P. Marletta - Roma)

17,00 Bambini con DSA a scuola: aspetti legislativi (S. Rossi - Roma)

17,20 Cosa possiamo fare noi pediatri?

Domande, risposte e indicazioni pratiche

18,00 Cosa abbiamo imparato? (F. Panizon - Trieste, F. Marolla - Roma)

18,30 Consegna dei quiz di verifica ECM

PER QUESTO EVENTO SONO STATI RICHIESTI I CREDITI FORMATIVI ECM