

Reumatismo articolare acuto: il nodo del dolore nella profilassi intramuscolare

LORENZO DONNA¹, MARCO SUTERA¹, EGIDIO BARBI^{1,2}, DAVIDE ZANON²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

²IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

L'aggiunta di lidocaina alla benzilpenicillina benzatinica riduce il dolore e migliora l'aderenza alla terapia, ma in Italia resta una strategia poco accessibile. Anche le segnalazioni pervenute alla redazione da parte delle famiglie di bambini in profilassi (lettera pag. 14) a lungo termine per RAA richiamano il peso del dolore, del setting assistenziale e delle difficoltà di accesso al farmaco sulla continuità terapeutica e sulla qualità dell'esperienza di cura.

Il reumatismo articolare acuto (RAA) è una malattia infiammatoria immunomediata che si sviluppa come complicanza di un'infezione faringea da streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEA). Colpisce prevalentemente bambini e adolescenti tra i 5 e i 15 anni e, se non trattato adeguatamente, può evolvere in cardiopatia reumatica cronica, con danni valvolari permanenti.

Nei Paesi industrializzati la prevalenza di RAA è inferiore a 2 casi per 100.000 persone, mentre nei Paesi in via di sviluppo può superare i 50 casi per 100.000 persone. In Italia, come negli altri Paesi industrializzati, il calo dell'incidenza del RAA si è verificato principalmente per il miglioramento delle condizioni igieniche, sociali e sanitarie, con un ulteriore contributo dall'introduzione e dall'uso diffuso degli antibiotici.

PROFILASSI ANTIBIOTICA NEL RAA

Sebbene la profilassi con penicillina sia storicamente considerata il cardine per la prevenzione delle recidive di RAA, alcuni studi recenti condotti in contesti ad alto reddito hanno sollevato dubbi sulla sua effettiva utilità, evidenziando che l'aderenza non sempre si associa a una riduzione significativa della cardiopatia reumatica.

ACUTE RHEUMATIC FEVER: THE CORE ISSUE OF PAIN IN INTRAMUSCULAR PROPHYLAXIS
(*Medico e Bambino* 2026;45(1):36-38. doi: 10.53126/MEB45036)

Key words

Acute Rheumatic Fever (ARF), Group A streptococcus, Lidocaine, Benzathine penicillin

Summary

Acute Rheumatic Fever (ARF) is an autoimmune inflammatory disease resulting from a Group A streptococcus throat infection, primarily affecting children aged 5 to 15. While prophylaxis with benzathine penicillin is crucial for preventing recurrences and associated chronic rheumatic heart disease, its intramuscular administration is often painful and leads to poor compliance among patients. The addition of lidocaine to the benzathine penicillin formulation has shown to reduce injection pain and improve treatment adherence. However, in Italy, a commercially available formulation of benzathine penicillin with lidocaine is currently lacking, thus accessibility and potential benefits for paediatric patients are limited. There is a pressing need to introduce the formulation to enhance prophylaxis quality and ensure equitable treatment throughout the country.

Tuttavia, in assenza di dati prospettici solidi, le raccomandazioni delle principali Società scientifiche restano al momento invariate, sottolineando l'importanza della profilassi antibiotica laddove indicata e continuando dunque a considerarla un pilastro nella prevenzione delle recidive e delle complicanze del RAA.

In particolare, la benzilpenicillina benzatinica è il farmaco di prima scelta per la profilassi secondaria, in quanto garantisce livelli plasmatici efficaci con somministrazioni distanziate nel tempo. Tuttavia, la modalità di somministrazione preferibile è quella intramuscolare (im) e ciò rappresenta una criticità rilevante: l'iniezione è do-

lorosa e spesso mal tollerata, specialmente dai bambini, compromettendo l'aderenza al trattamento che, per quanto le somministrazioni siano distanziate nel tempo, necessita comunque di essere prolungato.

Benché nella comunità scientifica sia acceso il dibattito sulla durata ottimale della profilassi - nonché sulle strategie più idonee per garantirne l'aderenza - le linee guida internazionali, tra cui quelle dell'*American Heart Association* (AHA) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), raccomandano la profilassi con benzilpenicillina benzatinica intramuscolare a cadenza mensile nei pazienti con pregresso RAA.

La durata della profilassi varia in base alla presenza o meno di cardiopatia reumatica:

- RAA senza cardite: almeno 5 anni o fino ai 21 anni di età;
- RAA con cardite senza valvulopatia: almeno 10 anni o fino all'età adulta;
- RAA con cardite e valvulopatia: almeno fino ai 40 anni o, in alcuni casi, per tutta la vita.

Il razionale della profilassi si basa sulla capacità della benzilpenicillina benzatinica di prevenire le infezioni streptococciche faringee, responsabili della riattivazione del processo immunopatologico del RAA. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il rischio di recidiva è massimo nei primi 5 anni dal primo episodio e si riduce progressivamente con l'età, ma resta significativo nei pazienti con danno cardiaco.

Alcuni studi hanno suggerito che una durata prolungata della profilassi potrebbe non essere necessaria nei pazienti senza cardiopatia reumatica. Tuttavia, il rischio di recidive in popolazioni ad alta incidenza di RAA ha portato le Società scientifiche a mantenere raccomandazioni prudenziali valide per ogni contesto, inclusi, come precedentemente riportato, i Paesi ad alto reddito.

Un'altra questione dibattuta riguarda la scelta tra somministrazione im e orale. Sebbene le penicilline orali (amoxicillina, penicillina V) possano rappresentare un'alternativa nei pazienti con bassa tolleranza alle iniezioni, numerosi studi clinici e revisioni sistematiche, tra cui una metanalisi *Cochrane* del 2009, hanno dimostrato che la profilassi con benzilpenicillina benzatinica intramuscolare è più efficace rispetto a quella con penicilline orali nel prevenire le recidive di RAA e le infezioni da streptococco β -emolitico di gruppo A.

La farmacocinetica della benzilpenicillina benzatinica spiega questa superiorità: dopo l'iniezione intramuscolare, il farmaco forma un deposito nel muscolo, da cui viene rilasciato lentamente, garantendo livelli plasmatici terapeutici fino a 3-4 settimane. Al contrario, le penicilline orali richiedono somministrazioni quotidiane per

almeno 10 giorni, aumentando il rischio di scarsa aderenza terapeutica.

Come anticipato, la somministrazione im comporta un problema rilevante di tollerabilità, soprattutto nei bambini.

BENZILPENICILLINA BENZATINICA: PROBLEMI DELLA SOMMINISTRAZIONE INTRAMUSCOLARE

Il fatto che l'evidenza di efficacia faccia ricadere la scelta per la profilassi del RAA sulla benzilpenicillina benzatinica in somministrazione im, apre il problema di una complicata aderenza terapeutica: l'iniezione è notoriamente dolorosa e questa caratteristica rappresenta un problema per pazienti e famiglie. In particolare, le principali cause del dolore sono:

- *viscosità della sospensione*: il farmaco viene formulato come sospensione iniettabile a rilascio lento, con un'elevata concentrazione di principio attivo che lo rende denso e difficile da iniettare;
- *volume dell'iniezione*: la dose terapeutica è relativamente elevata (fino a 2,5 ml), il che può aumentare la tensione muscolare e il dolore durante la somministrazione;
- *aghi di grosso calibro*: per facilitare l'iniezione della sospensione densa, si utilizzano aghi di calibro maggiore, che possono causare disagio;
- *infiammazione locale*: la lenta dissoluzione del farmaco nel muscolo può causare una reazione infiammatoria locale, aumentando il dolore post-iniezione.

Diversi studi riportano che la paura dell'iniezione e il disagio percepito dai bambini e dalle loro famiglie portano spesso all'abbandono del trattamento, con conseguente aumento del rischio di recidive e complicanze cardiache. Per questo motivo, si stanno esplorando strategie per ridurre il fastidio.

LA FORMULAZIONE CON LIDOCAINA: UN'OPPORTUNITÀ MANCATA IN ITALIA

Una strategia promettente per ridurre il dolore associato alla sommini-

strazione intramuscolare di benzilpenicillina benzatinica è l'aggiunta di lidocaina alla sospensione iniettabile. La lidocaina, infatti, è un anestetico locale di tipo amidico, che agisce bloccando i canali del sodio voltaggio-dipendenti nelle membrane neuronali. Questo impedisce la trasmissione degli impulsi dolorosi nella zona di iniezione, riducendo significativamente il fastidio percepito dal paziente.

In particolare, l'aggiunta di lidocaina alla benzilpenicillina benzatinica permette di:

- diminuire il dolore acuto al momento dell'iniezione;
- ridurre il dolore persistente nelle ore successive alla somministrazione;
- migliorare la *compliance* e l'accettazione della terapia da parte dei piccoli pazienti e delle loro famiglie.

Tale evidenza di riduzione significativa della percezione dolorosa, con conseguente impatto positivo sulla *compliance* terapeutica, è supportata da alcuni lavori internazionali che hanno confrontato le iniezioni di benzilpenicillina benzatinica con e senza miscelazione a una soluzione di lidocaina, utilizzando scale di valutazione del dolore nei pazienti pediatrici.

Inoltre, è dimostrato da studi clinici che l'utilizzo di lidocaina cloridrato in soluzione come eccipiente nella sospensione di benzilpenicillina benzatinica, oltre a ridurre il dolore, non compromette la stabilità della penicillina, non altera la farmacocinetica e non modifica i livelli plasmatici di antibiotico, mantenendo inalterata la sua efficacia nella prevenzione delle recidive di RAA.

Nonostante l'evidente beneficio clinico, attualmente in Italia non esiste una formulazione commerciale di benzilpenicillina benzatinica con lidocaina. Nei Paesi anglosassoni e in alcune nazioni europee, invece, sono disponibili preparati preconfezionati che includono l'anestetico locale, facilitando l'accettazione della terapia da parte dei pazienti.

In Italia, l'unica possibilità per ottenere questa formulazione è attraverso la preparazione galenica ospedaliera:

questo ne limita dunque l'impiego nel contesto clinico quotidiano traducendosi in una ridotta diffusione e scarsa accessibilità per molte famiglie.

DISCUSSIONE

Il RAA continua a rappresentare una sfida clinica, sia per il rischio di complicanze cardiache a lungo termine sia per le difficoltà legate all'aderenza alla profilassi antibiotica. La benzilpenicillina benzatinica intramuscolare è il trattamento di prima scelta per prevenire le recidive, ma il dolore associato alla somministrazione rimane un ostacolo significativo, con il rischio di interruzioni nella terapia e mancata protezione nei pazienti più a rischio.

L'aggiunta di lidocaina alla sospensione iniettabile è una soluzione efficace e documentata in letteratura per ridurre il dolore e migliorare la compliance terapeutica. In Italia attualmente non esiste una formulazione commerciale con lidocaina e la possibilità di utilizzare questa strategia è limitata alla preparazione galenica ospedaliera, non disponibile in tutti i Centri. Un'opportunità concreta per ampliare l'accesso alla formulazione con lidocaina potrebbe essere l'inserimento del farmaco, già disponibile all'estero, tra quelli erogabili ai sensi della Legge 648/96, con specifica indicazione per la profilassi del RAA in età pediatrica: questo permetterebbe di superare le barriere legate alla preparazione galenica, offrendo una via strutturata per garantire equità di trattamento su tutto il territorio nazionale.

In conclusione, l'auspicio è che, alla luce delle evidenze disponibili, possa essere introdotta anche in Italia una formulazione commerciale di benzilpenicillina benzatinica con lidocaina, in linea con quanto già presente in altri Paesi. Questo migliorerebbe significativamente la qualità della profilassi, riducendo il dolore e aumentando l'aderenza terapeutica, con un impatto positivo sulla prevenzione delle complicanze del RAA.

Anche allo stato attuale, tuttavia, il pediatra di famiglia gioca un ruolo chiave, potendo incidere non solo

MESSAGGI CHIAVE

- Il reumatismo articolare acuto (RAA) è una malattia infiammatoria immunomediata che si sviluppa dopo un'infezione da streptococco. Colpisce prevalentemente bambini e adolescenti (5-15 anni) e può portare a cardiopatia reumatica.
- La profilassi con penicillina è importante per prevenire le recidive di RAA. La benzilpenicillina benzatinica è il farmaco di prima scelta, somministrato per via intramuscolare.
- La durata della profilassi è variabile in base alla presenza di cardiopatia reumatica.
- La somministrazione intramuscolare è spesso dolorosa a causa della viscosità della sospensione e del volume dell'iniezione. Ciò porta a scarsa tolleranza e abbandono del trattamento.
- In Italia non esiste una formulazione commerciale con lidocaina in tutti i contesti di assistenza, limitando l'uso pratico. È urgente che sia resa disponibile questa formulazione per migliorare la qualità di vita dei bambini e adolescenti che ne devono fare uso.

informando le famiglie sull'importanza della profilassi e sui rischi legati all'interruzione del trattamento, ma anche considerando le difficoltà legate alla somministrazione im e promuovendo quindi l'uso della formulazione con lidocaina, laddove disponibile come preparazione galenica, nonché il dialogo con i Centri di riferimento per promuovere l'impiego routinario della formulazione con anestetico nei *setting* in cui è indicata.

Indirizzo per corrispondenza:

Lorenzo Donna
donnalorenzo00@gmail.com

Bibliografia di riferimento

- Amir J, Ginat S, Cohen YH, Marcus TE, Keller N, Varsano I. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(10):890-3. doi: 10.1097/00006454-199810000-00008.

- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366(9480):155-68. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66874-2.
- Commerford PJ, Mayosi BM. Acute rheumatic fever. *Medicine* 2006;34(6):239-43. doi: 10.1383/medc.2006.34.6.239.
- Currie BJ, Burt T, Kaplan EL. Penicillin concentrations after increased doses of benzathine penicillin G for prevention of secondary rheumatic fever. *Anti-microb Agents Chemother* 1994;38(5):1203-4. doi: 10.1128/AAC.38.5.1203.
- Danjani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al. Prevention of rheumatic fever. A statement for health professionals by the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Circulation* 1988;78(4):1082-6. doi: 10.1161/01.cir.78.4.1082.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119(11):1541-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959.
- Hassell TA, Stuart KL. Rheumatic fever prophylaxis: a three-year study. *Br Med J* 1974;2(5909):39-40. doi: 10.1136/bmj.2.5909.39.
- Manyemba J, Mayosi BM. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever--a systematic review. *S Afr Med J* 2003;93(3):212-8.
- Pastore S, Marchetti F, Taddio A, Conte MS, Tubaro M, Ventura A. La malattia reumatica nel 2016. *Medico e Bambino* 2016;35(7):429-36.
- Pelone F, Kwok B, Ahmed S, et al. Local anaesthetic to reduce injection pain in patients who are prescribed intramuscular benzathine penicillin G: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2024;76:102817. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102817.
- Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11(6):928-53. doi: 10.1093/clinids/11.6.928.
- Russell K, Nicholson R, Naidu R. Reducing the pain of intramuscular benzathine penicillin injections in the rheumatic fever population of Counties Manukau District Health Board. *J Paediatr Child Health* 2014;50(2):112-7. doi: 10.1111/jpc.12400.
- Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011;3:67-84. doi: 10.2147/CLEP.S12977.
- Taddio A, Pillon R, Pastore S, et al. La profilassi della malattia reumatica in Italia. *Medico e Bambino* 2020;39(4):249-52.