



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2014-2015

USO CONCOMITANTE DI IBUPROFENE E PARACETAMOLO NEL TRATTAMENTO DELLA FEBBRE IN ETÀ PEDIATRICA: UNA COPPIA VINCENTE O UN INUTILE RISCHIO?

Concomitant usage of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of fever in pediatric age: a winning couple or an unnecessary risk?

Silvia Lorenzi, Andrea Oliva¹

Progetto di stage svolto presso ¹Drug Safety - Boehringer Ingelheim Italia SpA

Keywords

Acetaminophen
Ibuprofen
Fever phobia
Medication errors
Children

Abstract

Background: The Italian report on the National Drug Administration “Osservatorio Nazionale sull’Impiego dei Medicinali (OSMED)” related to 2015 shows that ibuprofen and acetaminophen were respectively the second and the third molecule of self-medication that were bought in that year, a trend which was confirmed also in the report of 2014. These data have confirmed once again that they are two of the most administered drugs in Italy. Acetaminophen and ibuprofen have been on the market since decades and they are the only antipyretic and the only Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) to have a pediatric indication for fever and pain treatment. Recently, a new therapeutic treatment appeared in adults, which is the alternated or combined usage of acetaminophen and ibuprofen to treat fever and acute pain. Being a successful combination in adults, and present in every house, these two molecules are often administered off-label also to treat feverish children. Due to the complexity of these therapeutical regimens, parents and HealthCare Professionals (HCPs) often commit medication errors as over dosage. In November 2010, the Italian Competent Authority “Agenzia Italiana del Farmaco” (AIFA) was forced to write a Recommendation about the usage of NSAIDs and acetaminophen in children due to an increase of Adverse Drug Reaction (ADR) reports starting back in 2006, especially for ibuprofen. This trend was confirmed in the OSMED report of 2014 in which ibuprofen and acetaminophen are among the first 14 molecules (in 2014) and 20 molecules (in 2015) with the highest number of reports.

Objective: To characterize and evaluate the efficacy and the safety of alternated or combined use of acetaminophen and ibuprofen compared to monotherapy and to demonstrate, in favour of the monotherapy, that the alternated or combined use of acetaminophen and ibuprofen is not strictly necessary.

Methods: Screening of PubMed and Google Scholar databases was performed by using keywords. Safety data were obtained from the Italian Pharmacovigilance Network (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF) in the period between 1st of January 2013 and 1st July 2015 using the account of Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. (BITSPA). Then the American Early Drug Alert database and Summary of Product Characteristics (SmPC) of most known antipyretics for children were used as other sources of data.

Results: What emerges from the available literature, consisting in clinical trials and systematic reviews, is the higher efficacy of combined or alternated use of acetaminophen and ibuprofen respect to the efficacy of monotherapy; on the other side, however, it is not able to give a clear idea on safety and on the reduction of children discomfort. Due to this nebulous evaluation, the majority of international guidelines are sceptic about the usage of this new treatment and they advise to use acetaminophen or ibuprofen singularly. The four case reports retrieved through the RNF screening seem to confirm this uncertainty by showing an apparent increase in child discomfort and a worsening of children's clinical conditions.

Conclusions: Despite the alternate and combined use of acetaminophen and ibuprofen is widespread, there is the lack of valid scientific evidences that certify their higher efficacy compared to the single use of acetaminophen or ibuprofen to treat feverish children. In addition, initial doubts about the safety of this new treatment are rising. In this confusing situation, where also International Medical guidelines are not able to come to an agreement with each other to decide which the right clinical protocol is, it is advisable to use the monotherapy.

Introduzione

Ricerca del segnale e profilo rischio-beneficio dei farmaci

È ben risaputo che nessun farmaco è sicuro al 100%. Gli studi clinici (*randomized clinical trial*, RCT) possono fornire valide informazioni circa l'efficacia dei farmaci, ma molto poche circa la loro sicurezza, a causa di limitazioni intrinseche. Per questa ragione, la Farmacovigilanza ha il ruolo fondamentale di monitorare l'utilizzo dei farmaci nella popolazione *reale* in cui dominano l'eterogeneità e le comorbidità.

Durante questo processo, la Farmacovigilanza agisce attraverso i seguenti punti:

1. rileva in anticipo le reazioni avverse e le interazioni sconosciute;
2. osserva l'aumento della frequenza di reazioni avverse (note);
3. individua i fattori di rischio e i possibili meccanismi alla base delle reazioni avverse ai farmaci (ADR);
4. quantifica il beneficio all'interno delle analisi effettuate per stimare i rischi connessi ai farmaci e diffonde le informazioni necessarie per migliorarne la prescrizione.

Un aspetto basilare dell'attività di Farmacovigilanza riguarda l'analisi di casi di reazioni avverse (*Individual Case Safety Report*, ICSR). In certe situazioni, uno o più farmaci possono essere collegati all'insorgenza di un evento avverso e il loro studio è fondamentale per la salute pubblica. In tal caso si tratta di un *segnale*, termine con cui viene indicata una possibile relazione causale tra la comparsa di una ADR e la somministrazione di un farmaco o di una associazione di farmaci. La reazione avversa può essere del tutto ignota oppure già riportata nell'RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto), ma apparire con una diversa frequenza di osservazione. Ciononostante, la presenza di un segnale non significa che un farmaco sia effettivamente la causa dello scatenarsi dell'evento avverso; infatti l'evento avverso può essere il sintomo di una patologia sottostante oppure può essere provocato da un farmaco concomitante assunto dal paziente.

Per le ragioni sopra descritte, la Casa Farmaceutica (*Market Authorization Holder*, MAH) in possesso dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un farmaco dovrebbe valutare ogni potenziale segnale per stabilire se esiste una relazione causale tra il proprio prodotto e l'evento avverso riportato.

L'analisi del segnale è fondamentale e fa parte delle attività di routine della Farmacovigilanza poiché il profilo rischio-beneficio di un farmaco può modificarsi durante la sua vita. Ciò significa che, grazie alla Farmacovigilanza, il profilo di ogni farmaco può essere aggiornato con nuove ADR ed è possibile assicurare alle Autorità Regolatorie informazioni il più aggiornate possibile circa i rischi e i benefici dei farmaci. A volte nuove ADR possono essere pericolose per la salute pubblica e il prodotto può perdere così l'aggettivo di "sicuro". In questi casi, le condizioni d'uso del farmaco possono variare attraverso le modifiche del suo RCP. Se la situazione è critica, l'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicine Agency*, EMA) in Europa o la *Food and Drug Administration* (FDA) in America possono sospendere o ritirare dal mercato il prodotto, che tradotto in termini regolatori comporterebbe la revoca dell'AIC.

Se un farmaco è presente sul mercato da decenni e se il suo profilo rischio-beneficio è rimasto positivo in un lungo periodo di utilizzo, i medici prescrittori avranno la tendenza a sottostimare il rischio di sviluppare ADR e il consumatore potrebbe considerare tali prodotti più sicuri di altri. Conseguentemente, questi farmaci “datati” potrebbero essere utilizzati in modo inappropriato. Per esempio, i pazienti potrebbero utilizzare un dosaggio errato, assumere più farmaci allo stesso tempo o usare farmaci per una indicazione terapeutica non registrata nell’RCP. Questa situazione è molto comune nella popolazione pediatrica.

Un problema sottostimato

Durante un’attività di screening giornaliero della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) svolto presso l’industria farmaceutica Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. sono stati presi in considerazione gli ICSR riguardanti il principio attivo ibuprofene. In questi report, bambini di età compresa tra i 2 e 6 anni erano stati trattati con paracetamolo e ibuprofene, concomitanti o alternati, per stati febbrili.

Come è ben noto, ibuprofene e paracetamolo sono medicinali da banco (*over-the-counter*, OTC) tra i più utilizzati nella popolazione pediatrica. Secondo una definizione della FDA, con il termine OTC vengono definiti quei “farmaci che sono sicuri ed efficaci per l’utilizzo da parte del grande pubblico senza la necessità di un trattamento da parte di un *Health Care Professional*”. È importante aggiungere per questi farmaci “*per un breve periodo di tempo*” [1].

L’Osservatorio sull’Impiego dei Medicinali (OSMED) è uno strumento italiano che assicura il monitoraggio dei consumi e dei costi farmaceutici sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per determinare il limite di spesa massimo previsto e adottare misure risolutive. Nei Rapporti del 2014 e del 2015, l’OSMED ha confermato che paracetamolo e ibuprofene sono tra i farmaci di automedicazione (sia OTC che SOP, ovvero senza obbligo di prescrizione) tra i più venduti in Italia in questi due anni (**Tabella 1**) [2, 3].

Tabella 1 I dieci principi attivi più venduti in Italia nel 2014 e 2015 (dati Osmed).

2014							
ATC	Principio attivo	DDD/1000 x ab. die	Spesa (in milioni)	%	Δ% 2014-2013	SOP %	OTC %
M	Diclofenac	8,5	140,8	6,1	13,4	5,1	94,9
M	Ibuprofene	2,4	127,0	5,5	8,3	19,4	80,6
N	Paracetamolo	2,6	108,9	4,7	-3,2	95,9	4,1
A	Microorganismi antidiarroici	2,0	85,7	3,7	9,8	-	100,0
A	Vari	3,8	76,3	3,3	-3,5	4,1	95,9
C	Diosmina	2,9	60,3	2,6	-0,4	100,0	
N	Paracetamolo, in associazione, esclusi psicolettici	1,9	57,1	2,5	6,7	3,2	96,8
R	Ambroxolo	0,9	55,4	2,4	-9,0	70,3	29,7
N	Acido acetilsalicilico, esclusi psicolettici	0,7	47,9	2,1	-6,5	0,1	99,9
R	Carbocisteina	1,9	35,0	1,5	7,8	15,6	84,4

2015							
ATC	Principio attivo	DDD/1000 x ab. die	Spesa (in milioni)	%	Δ% 2014-2013	SOP %	OTC %
M	Diclofenac	8,9	149,5	6,2	6,1	4,4	95,6
M	Ibuprofene	2,3	128,4	5,3	1,1	21,7	78,3
N	Paracetamolo	2,7	116,8	4,8	7,3	95,6	4,4
A	Microorganismi antidiarroici	2,0	93,5	3,9	9,1	-	100,0
A	Vari	3,9	79,8	3,3	4,4	0,8	99,2
C	Diosmina	3,0	62,3	2,6	3,3	100,0	-
N	Paracetamolo, in associazione, esclusi psicolettici	1,9	61,1	2,5	7,0	2,8	97,2
R	Ambroxolo	0,9	58,0	2,4	4,7	72,9	27,1
N	Acido acetilsalicilico, esclusi psicolettici	0,7	51,7	2,1	7,9	0,1	99,9

Il paracetamolo, la cui struttura è rappresentata in **Figura 1**, è un derivato del para-amminofenolo ed è probabilmente un inibitore della ciclo-ossigenasi 3 (COX3). La sua attività, preferenzialmente svolta all'interno del Sistema Nervoso Centrale, comporta l'inibizione della sintesi e del rilascio di prostaglandine, in particolare della prostaglandina E_2 (PEG_2) e l'abbassamento dei livelli di citochine pro-infiammatorie. È assorbito a livello del tratto gastrointestinale; il raggiungimento della massima riduzione di temperatura è raggiunto entro circa due ore dalla somministrazione [4]. L'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico (**Figura 2**). Esso inibisce la sintesi delle prostaglandine interferendo con l'attività di entrambe le isoforme di ciclo-ossigenasi, COX1 e COX2, che catalizzano la conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine (**Figura 3**). Anche l'ibuprofene è assorbito a livello gastro-intestinale con il raggiungimento della massima riduzione di temperatura entro tre ore circa dalla somministrazione [4].

Paracetamolo e ibuprofene hanno circa lo stesso profilo di sicurezza nel trattamento delle febbre nei bambini e sono ben tollerati con trattamenti brevi. La febbre è un meccanismo fisiologico di omeostasi e costituisce la prima linea di difesa del nostro organismo contro i patogeni. Si parla di febbre quando la temperatura corporea interna è $\geq 38^\circ\text{C}$ [1, 5, 6], il che accade grazie al

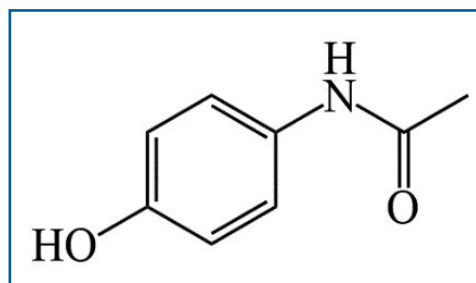


Figura 1 Struttura chimica di paracetamolo.

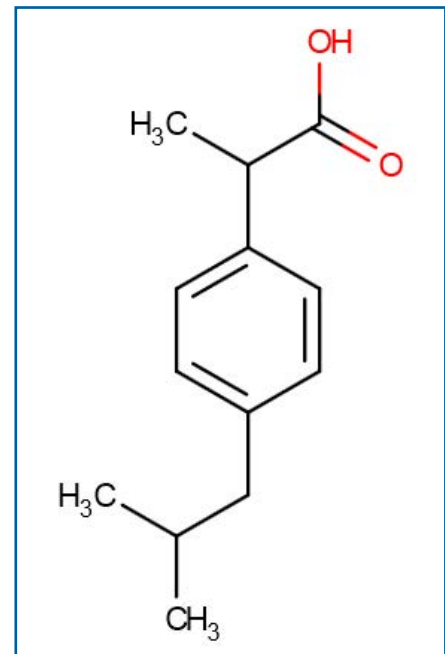


Figura 2 Struttura chimica di ibuprofene.

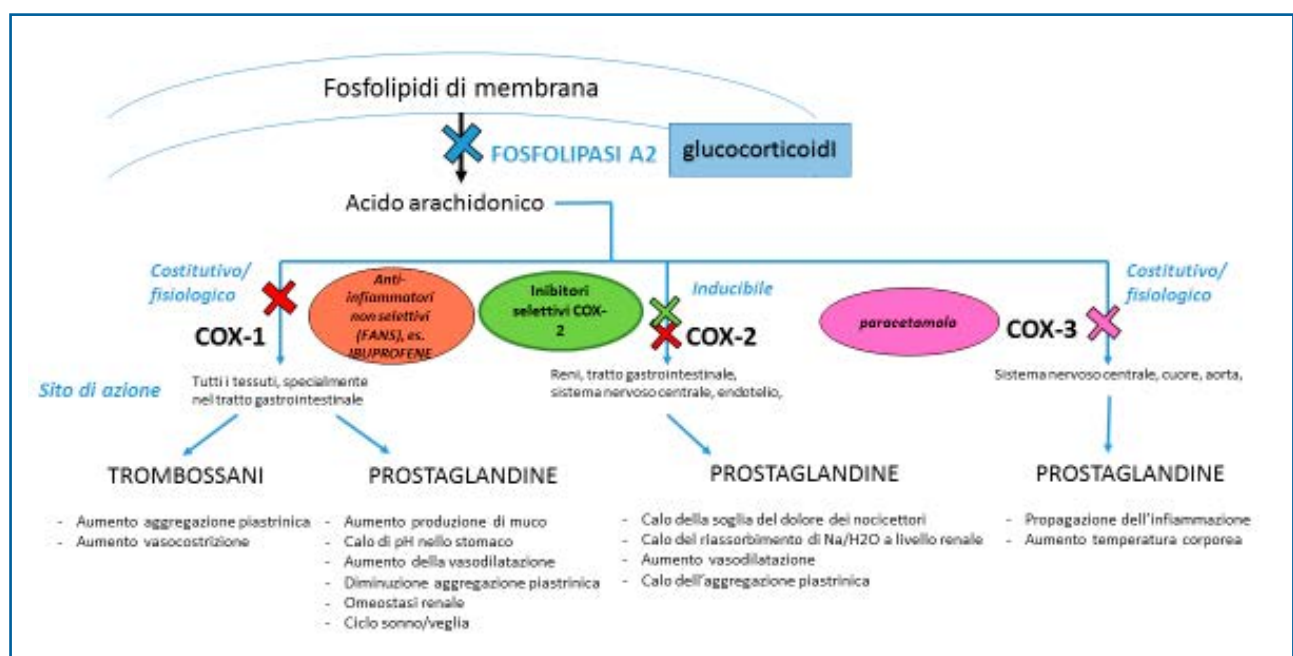


Figura 3 Via biosintetica della prostaglandine e azione degli inibitori delle ciclo-ossigenasi.

rilascio di molecole denominate pirogeni nella regione dell'ipotalamo anteriore, come la IL-1, IL-6, il TNF- α , l'interferone- γ e la PGE₂. Ciò provoca l'aumento controllato del valore-soglia [7]. Lo scopo di questo aumento di temperatura è di attenuare l'attività di alcuni patogeni attraverso il reclutamento e l'ampliamento dell'attività del sistema immunitario. Inoltre questo meccanismo promuove la riparazione dei componenti cellulari danneggiati [4]. In rari casi la febbre può raggiungere temperature molto elevate (*iperpiressia* 41-42°C) divenendo così non più un meccanismo di difesa, ma un rischio per la salute del bambino. Le conseguenze potrebbero essere convulsioni, colpo di calore, coma o danni cerebrali. Comunque, tali condizioni sono molto inusuali e rare, e si verificano in soggetti che hanno patologie al sistema nervoso centrale oppure in casi di errore umano come un sovraccarico o interferenza della dissipazione del calore, per esempio coprendo il bambino con troppi vestiti o coperte [8].

Alcuni dati mostrano che nonostante la sua grande utilità, la febbre è una delle principali cause per cui i genitori chiamano il medico di famiglia o il pediatra [7, 9], il quale prescrive subito per il piccolo paziente un antipiretico.

I profili di sicurezza di paracetamolo e di ibuprofene mostrano tra le ADR più frequenti quelle gastrointestinali, ad esempio irritazioni del tratto gastrointestinale, sanguinamento, diarrea, vomito. Altre ADR possono riguardare reazioni di ipersensibilità immunologicamente mediate oppure, in casi rari, tossicità renale ed epatica e rhabdmiolisi. Questi due principi attivi, però, si distinguono per il fatto che mentre ibuprofene è responsabile delle ADR tipiche dei FANS quindi a livello gastrointestinale, paracetamolo è più pericoloso in caso di sovradosaggio ed è collegato a tossicità epatica. L'overdose di paracetamolo provoca ADR ben più gravi rispetto al FANS, però con frequenze più ridotte. Infatti la letteratura riporta che paracetamolo viene utilizzato preferenzialmente rispetto a ibuprofene, ed è persino somministrato alle donne in gravidanza in quanto considerato più sicuro e meno legato a eventi avversi [1, 4, 10]. Generalmente, queste due molecole sono usate singolarmente in monoterapia.

Molti articoli sostengono che nella popolazione adulta in caso di febbre prolungata, di dolore acuto o di microchirurgia, l'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene possa rappresentare una soluzione vincente. Questo approccio terapeutico viene applicato automaticamente anche ai bambini, in modo *off-label*, senza alcuna evidenza scientifica circa la sicurezza e l'efficacia in tale popolazione. Approfondendo l'analisi della letteratura, è stato possibile individuare una probabile spiegazione circa l'origine di questo non necessario e forse pericoloso doppio trattamento: la negativa (e sbagliata) concezione del ruolo della febbre.

Negli ultimi anni sono stati effettuati molti RCT con il solo scopo di far luce su quale di questi trattamenti farmacologici dati ai bambini potesse dare il maggior beneficio con il minor numero di ADR.

Scopo di questo progetto era di verificare la problematica dell'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene per il trattamento della febbre nei bambini e conseguentemente di dimostrare come tale trattamento non sia strettamente necessario e non più efficace della monoterapia.

L'efficacia del doppio trattamento è stata valutata come la capacità dei due principi attivi di abbassare la febbre e di ridurre il malessere del bambino senza causare eventi avversi, analizzato attraverso lo studio della letteratura. L'aspetto safety è stato studiato mediante analisi degli ICSR scaricati dalla RNF e di quelli pervenuti al database americano FAERS. La problematica dell'uso alternato o combinato e del suo profilo rischio/beneficio è stata invece approfondita e analizzata attraverso una ricerca della letteratura internazionale.

Metodi

Ottenimento degli ICSR dalla RNF

La RNF è un database di segnalazioni nato nel 2001 in Italia; in esso, vengono riversate tutte le segnalazioni di ADR da farmaci provenienti da pazienti/cittadini e professionisti sanitari, oltre a studi osservazionali o ricerche di mercato. L'accesso a questo database è permesso solo alle Autorità Regolatorie e ai MAH che sono titolari di medicinali contenenti il relativo principio attivo.

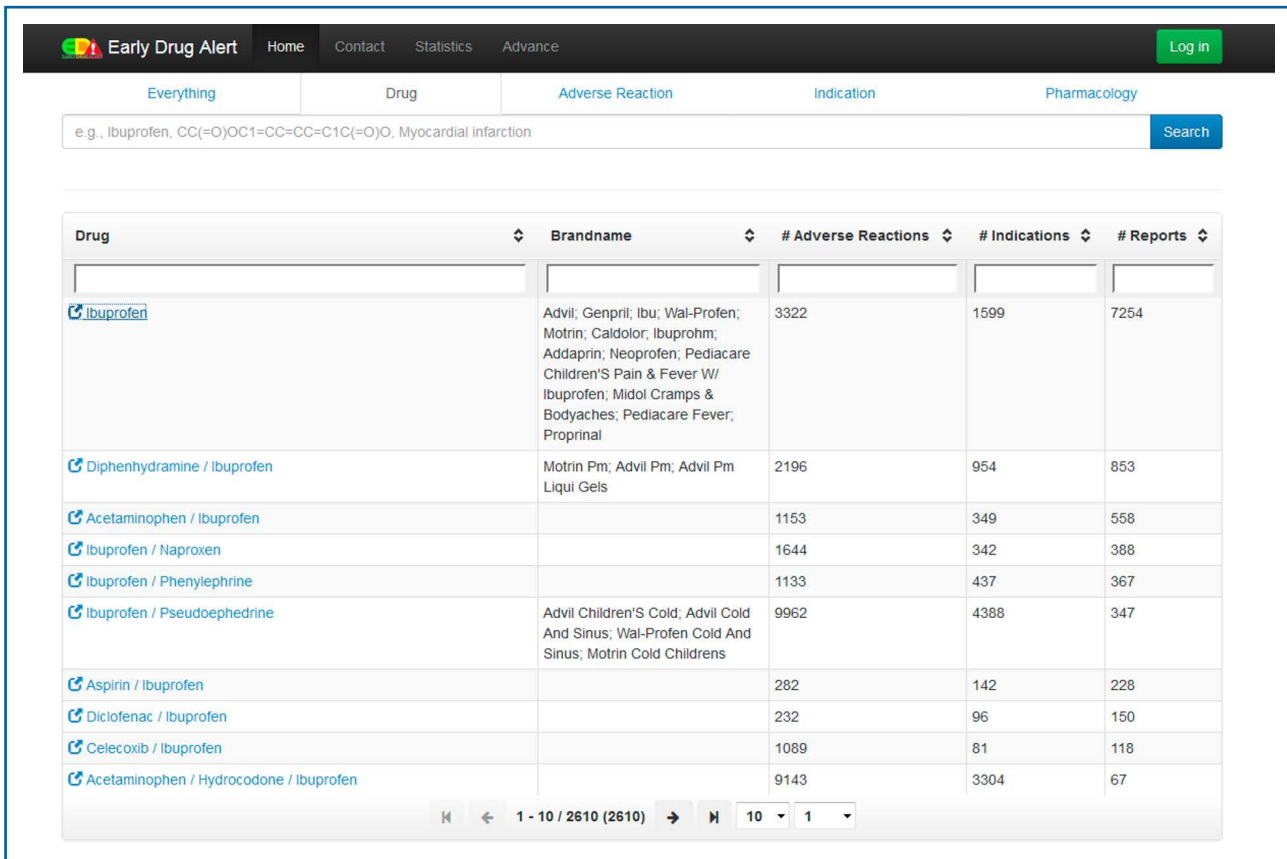
Dopo aver osservato la presenza di casi pediatrici nella RNF nei quali i pazienti erano stati trattati con ibuprofene (il principio attivo di cui Boehringer-Ingelheim Italia o BITSPA detiene un AIC) e paracetamolo per la febbre, si è deciso di ricercare all'interno del database di farmacovigilanza di BITSPA tutti i casi italiani che riguardavano ADR segnalate in pazienti di età pediatrica (0-17 anni) esposti a paracetamolo e ibuprofene come esempi per il progetto. Dall'analisi si è evidenziato solo un caso che soddisfaceva tali criteri. Per tal motivo, la ricerca è stata estesa anche a casi da RNF non gestiti da BITSPA. Poiché i casi con doppio trattamento presenti in RNF dal 2001 erano molto elevati, la ricerca è stata affinata, limitandola al periodo compreso tra il 1 gennaio 2013 e il 1 luglio 2015 così da ottenere una prospettiva recente circa l'uso combinato e alternato. I criteri di selezione adottati sono presenti in **Tabella 2**. Non sono stati selezionati ICSR in cui erano presenti patologie e terapie concomitanti, al fine di semplificare l'analisi dei casi. Da questa ricerca sono emersi altri 3 ICSR, oltre a quello precedentemente individuato tra i casi gestiti da BITSPA.

L'RCP degli antipiretici e FANS contenenti paracetamolo o ibuprofene per uso pediatrico più utilizzati sul territorio nazionale è stato scaricato dal database dei farmaci di AIFA. Questo documento è stato utilizzato per comprendere se i bambini coinvolti nei casi della RNF fossero stati trattati correttamente oppure se erano presenti sovradosaggi o *medication errors*. Il dosaggio teoricamente corretto per ogni bambino coinvolto è stato calcolato e successivamente paragonato al trattamento realmente ricevuto. È stato tenuto in considerazione che il dosaggio approvato per il paracetamolo orale è di 10-15 mg/kg per dose ogni 4h-6h, mentre per ibuprofene orale è di 5-10 mg/kg per dose ogni 6h-8h, come indicato dalle linee guida internazionali [10]. Le specialità più comunemente coinvolte in questo lavoro sono state: Antalfeban®, Fevralt bambini®, Sanipirina®, Tachipirina® e Nurofen®.

Tabella 2 Criteri di selezione degli ICSR.

Età pediatrica (0-17 anni)
Peso del paziente specificato
Uso di paracetamolo e ibuprofene nello stesso periodo
Febbre come indicazione terapeutica
Dosaggio e posologia specificati
Assenza di terapie concomitanti
Data di comparsa delle ADR specificata
Nessun passato di reazioni allergiche/ipersensibilità a farmaci
Solo ADR che non rappresentino reazioni allergiche/ipersensibilità a paracetamolo o ibuprofene
Outcome delle ADR specificato
Dechallenge

Il sito web americano *Early Drug Alert* (EDA) contiene informazioni su tutti i farmaci in commercio negli USA (dal 2004 al 2014) per i quali è possibile accedere, attraverso un sistema di *query* già impostato per argomenti, anche ai dati di sicurezza (ICSR estratti dal DB di farmacovigilanza americana FAERS), dati sulle principali indicazioni, sul profilo farmacocinetico e farmacodinamico e sulla loro farmacoutilizzazione. Il sistema di segnalazione di casi con eventi avversi dell'FDA supporta il programma di sorveglianza post-marketing dell'FDA per tutti i farmaci approvati e per i prodotti biologici. Esso contiene le segnalazioni di reazioni avverse a farmaci che l'FDA ha ricevuto dalle Case Farmaceutiche produttrici come richiesto dalla normativa. Il sito EDA è stato utilizzato per analizzare la frequenza di ADR che hanno coinvolto l'utilizzo di paracetamolo e di ibuprofene, in monoterapia e in uso combinato o alternato, in una popolazione reale (**Figura 4**).



Early Drug Alert Home Contact Statistics Advance Log in

Everything Drug Adverse Reaction Indication Pharmacology

e.g., Ibuprofen, CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O, Myocardial infarction Search

Drug	Brandname	# Adverse Reactions	# Indications	# Reports
Ibuprofen	Advil; Genpril; Ibu; Wal-Profen; Motrin; Caldolor; Ibuprohm; Addaprin; Neoprofen; Pediacare Children'S Pain & Fever W/ Ibuprofen; Midol Cramps & Bodyaches; Pediacare Fever; Propinal	3322	1599	7254
Diphenhydramine / Ibuprofen	Motrin Pm; Advil Pm; Advil Pm Liqui Gels	2196	954	853
Acetaminophen / Ibuprofen		1153	349	558
Ibuprofen / Naproxen		1644	342	388
Ibuprofen / Phenylephrine		1133	437	367
Ibuprofen / Pseudoephedrine	Advil Children'S Cold; Advil Cold And Sinus; Wal-Profen Cold And Sinus; Motrin Cold Childrens	9962	4388	347
Aspirin / Ibuprofen		282	142	228
Diclofenac / Ibuprofen		232	96	150
Celecoxib / Ibuprofen		1089	81	118
Acetaminophen / Hydrocodone / Ibuprofen		9143	3304	67

1 - 10 / 2610 (2610) 10 1

Figura 4 Esempio della schermata del sito <http://earlydrugalert.ucsd.edu/> in risposta alla query “Ibuprofen”.

Screening della letteratura

Lo screening della letteratura è stato eseguito attraverso l'utilizzo di PubMed e di Google Scholar.

In PubMed è stata utilizzata l'opzione *Advanced Research* inserendo le seguenti parole-chiave in inglese, ricercate come *TextWord*:

- pediatric age AND acetaminophen OR ibuprofen
- children AND adverse drug reactions AND acetaminophen OR ibuprofen
- alternated use OR children AND antipyretics
- combined use OR children AND antipyretics
- fever phobia AND antipyretics OR adverse drug reactions
- fever phobia AND adverse drug reactions
- fever phobia AND children OR parents
- mechanism of action AND acetaminophen
- mechanism of action AND ibuprofen
- medication errors AND parents AND antipyretics
- antipyretics AND adverse drug reactions
- antipyretics AND Italy.

Google Scholar è stato utilizzato per eseguire una ricerca utilizzando frasi intere:

- “guidelines of how to treat fever in children”
- “NICE guidelines fever child”
- “WHO guidelines fever child”
- “alternated or combined use of antipyretics”
- “acetaminophen/ibuprofen mechanism of action”
- “acetaminophen ibuprofen drug interactions”.

La bibliografia degli articoli ottenuti dallo screening della letteratura è stata analizzata alla ricerca di articoli utili al progetto che rispettassero certi criteri di selezione come:

- recente anno di pubblicazione (dal 2013 al 2016)
- dati provenienti da RCT/linee guida internazionali
- ulteriori informazioni circa l'uso alternato e combinato.

Risultati

Il proprietario dell'AIC è tenuto a monitorare costantemente la RNF allo scopo di verificare se uno dei suoi prodotti, come principio attivo o come brand, sia stato coinvolto in casi di ADR. Se così fosse, il MAH ha il dovere di scaricare i casi e gestirli. Questa attività ha dato inizio al progetto.

Dalla ricerca effettuata nel DB di farmacovigilanza di BITSPA e nella RNF, sono stati individuati 4 casi, elencati in **Tabella 3** e di seguito descritti.

Caso 1. Il bambino (2 anni) ha la febbre a causa di un'infezione delle vie urinarie. Al piccolo paziente viene somministrato un dosaggio indefinito di ibuprofene e di paracetamolo, 1 unità posologica con frequenza ignota. Nello stesso giorno in cui la terapia è iniziata, insorge vomito. È stato riportato che ibuprofene viene sospeso e il bambino guarisce completamente.

Caso 2. Il bambino (4anni) ha la febbre da 3 giorni a causa dell'influenza. La terapia applicata è composta da 22,5 ml al giorno di sospensione orale di ibuprofene, e allo stesso tempo 40 ml al giorno di sospensione orale di paracetamolo. Il secondo giorno di multi-terapia, il bambino sviluppa dolore addominale, nausea e vomito ematico (due episodi). La famiglia porta il bambino al Pronto Soccorso il quarto giorno dall'inizio della terapia. La terapia con i due farmaci viene sospesa e il bambino inizia a stare meglio.

Caso 3. Il bambino (6 anni) riceve Tachipirina (paracetamolo) al dosaggio di 2,5 ml/die per os e ibuprofene sospensione orale 5 ml/die. Il primo giorno di trattamento compare il vomito. Il bambino viene così portato al Pronto Soccorso il secondo giorno, dopo episodi di vomito post-prandiale.

Caso 4. Il bambino (3 anni) ha la febbre e viene trattato con 1 unità posologica di paracetamolo al bisogno, e con 1 unità posologica di ibuprofene al bisogno. Il terzo giorno di trattamento, il bambino manifesta dolore epigastrico, perdita di appetito, dolori addominali senza miglioramento dei sintomi. In quel giorno, paracetamolo e ibuprofene vengono sospesi e il bambino inizia a migliorare. A causa della febbre ancora presente, due giorni dopo la sospensione dell'antipiretico e del FANS, viene somministrato a casa Bentelan® (betametasone sodico fosfato) al dosaggio di 1 unità posologica orale per due giorni.

Sono stati calcolati i dosaggi teorici che dovevano essere somministrati ai bambini per la loro età e il loro peso corporeo, in base a quanto riportato nei rispettivi RCP, che sono stati poi messi a confronto con le dosi realmente assunti dei farmaci (**Tabella 3**). Ciò è stato possibile solo per quei casi in cui il dosaggio è stato ben descritto, con le relative frequenza, via di somministrazione e formulazione, ovvero per i casi 2 e 3. I farmaci segnalati erano: Tachipirina® sciroppo 120 mg/5 ml e Sanipirina® sciroppo 120 mg/5 ml per il paracetamolo; Antalfeban® sospensione orale 100 mg/5 ml, Fevralt® sospensione orale 100 mg/5 ml e Nurofen® sospensione orale 100 mg/5 ml o 200 mg/5 ml per ibuprofene (**Tabella 4**).

Al bambino di 4 anni di 20 kg (caso 2), sembra sia stata somministrata la giusta posologia per entrambi i farmaci. Al bambino di 6 anni (caso 3), invece, i dosaggi di paracetamolo e di ibuprofene sembrano essere più bassi rispetto alla dose efficace indicata nei rispettivi RCP. Il dato pare strano, forse dovuto alla mancanza di informazioni circa il vero dosaggio somministrato dai genitori.

Da questa analisi dei dosaggi, sembra che il trattamento sia stato eseguito nel modo corretto, o quantomeno non si sono registrati sovradosaggi. È possibile notare che l'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene nei bambini sembra provocare un aumento del malessere piuttosto che una sua riduzione, che si va a sommare a quello della patologia già in atto (influenza, infezione...).

Tabella 3 Riepilogo delle informazioni dei quattro casi analizzati.

Casi	Peso	Età al momento della ADR	Farmaci	Indicazione	ADR	Grave/Non Grave	Dechallenge/Rechallenge	Esito
1	14 Kg	2	Sospetto: ibuprofene (sospensione orale), 1 unità posologica. Concomitante: paracetamolo (sospensione orale), 1 unità posologica	Febbre	Vomito dopo somministrazione di ibuprofene	Non Grave	Ibuprofene dechallenge: SI-POSITIVO	Guarito
2	20 Kg	4	Sospetto: ibuprofene (sospensione orale), 22,5 ml/die. Concomitante: paracetamolo (sospensione orale) 40 ml/die	Febbre	Dolore addominale, vomito ematico, nausea	Grave	Ibuprofene dechallenge: SI-POSITIVO	Migliorato
3	18 Kg	6	Sospetti: tachipirina (sosp. orale) 2,5 ml/die; ibuprofen (sosp. orale) 5 ml/die	Febbre	Vomito post-prandiale	Non Grave	NR	NR
4	14 Kg	3	Sospetti: paracetamolo 1 unità posologica al bisogno; ibuprofene 1 unità posologica al bisogno	Febbre	Epigastralgia, perdita di appetito, dolori addominali	Non Grave	Paracetamolo dechallenge: SI-POSITIVO Ibuprofene dechallenge: SI-POSITIVO	Guarito

Tabella 4 Dosaggi teorici dei farmaci più conosciuti contenenti paracetamolo o ibuprofene calcolati in base alle caratteristiche dei due bambini.

	CASO 2 4 anni, 20 kg	CASO 3 6 anni, 18 kg
<i>Tachipirina</i> 120 mg/5 ml	7.5-10 ml in una dose singola (180-240 mg) da ripetere dopo 6h per un massimo di 4 somministrazioni al giorno	7.5-10 ml in una dose singola (180-240 mg) da ripetere dopo 6h per un massimo di 4 somministrazioni al giorno
<i>Sanipirina</i> 120 mg/5 ml	1 dose da 2.5 ml oppure 1 dose da 5ml ogni 4-6h	1 dose da 5 ml oppure 1 dose da 10 ml ogni 4-6h
<i>Fevralt</i> 100 mg/5 ml	Max 300 mg/die	Max 300 mg/die
<i>Nurofen</i> 100 mg/5 ml	7.5 ml x 3 volte/die	7.5 ml x 3 volte/die
<i>Nurofen</i> 200 mg/5 ml	3.75 ml 3 volte/die	3.75 ml x 3 volte/die
<i>Antalfebal</i> 100 mg/5 ml	Singola dose da 7.5-20 ml x 3 volte/die	Singola dose da 7.5-20 ml x 3 volte/die

Per poter avere una visione più ampia del fenomeno, è stato utilizzato il database americano *Early Drug Alert*. Questa piattaforma ha fornito informazioni circa le ADR in relazione all'utilizzo di paracetamolo e ibuprofene (in monoterapia o in uso combinato/alternato) nella vita reale, in questo caso nella popolazione americana dal 2004 al 2014. I dati aggregati, elaborati dal software in seguito a query, sono rappresentati nelle **Figure 5-9**.

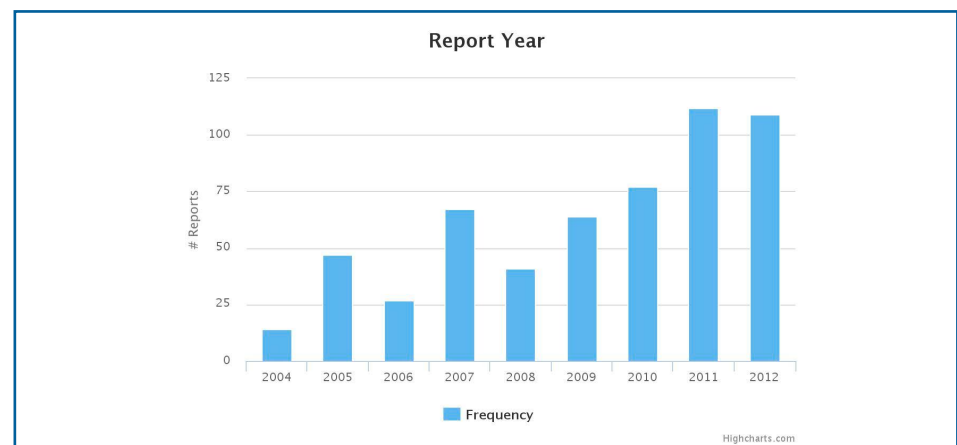
**Figura 5** Andamento annuo degli ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene nel FAERS dal 2004 al 2014.

Figura 6 Stratificazione per età degli ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene nel FAERS dal 2004 al 2014.

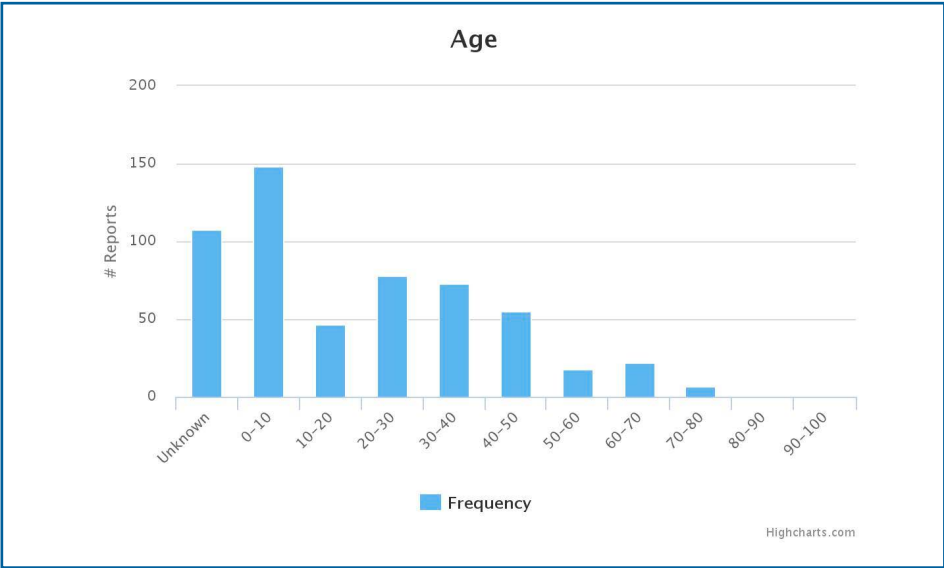


Figura 7 Stratificazione per indicazione degli ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene nel FAERS dal 2004 al 2014.

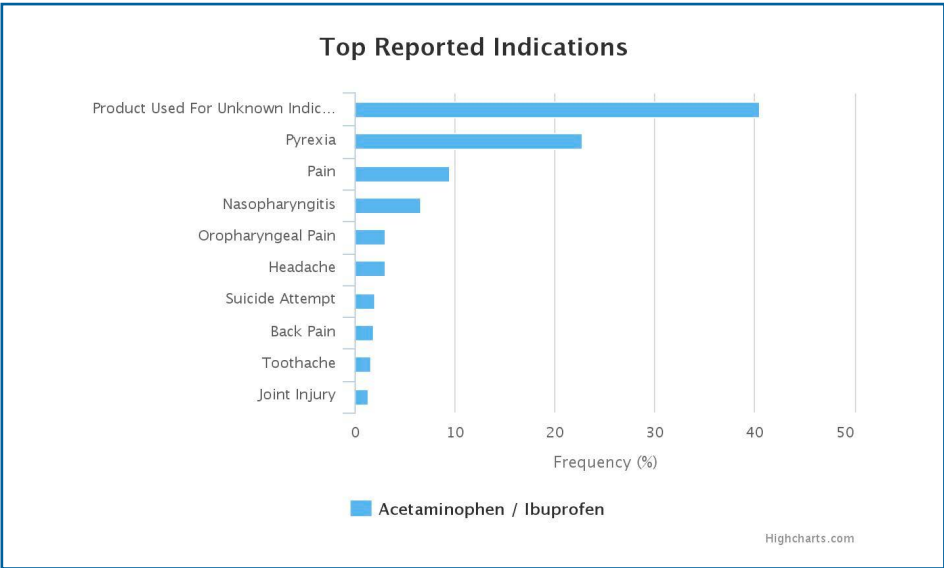


Figura 8 Stratificazione per i farmaci più noti con l'indicazione "Febbre" degli ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene nel FAERS dal 2004 al 2014.

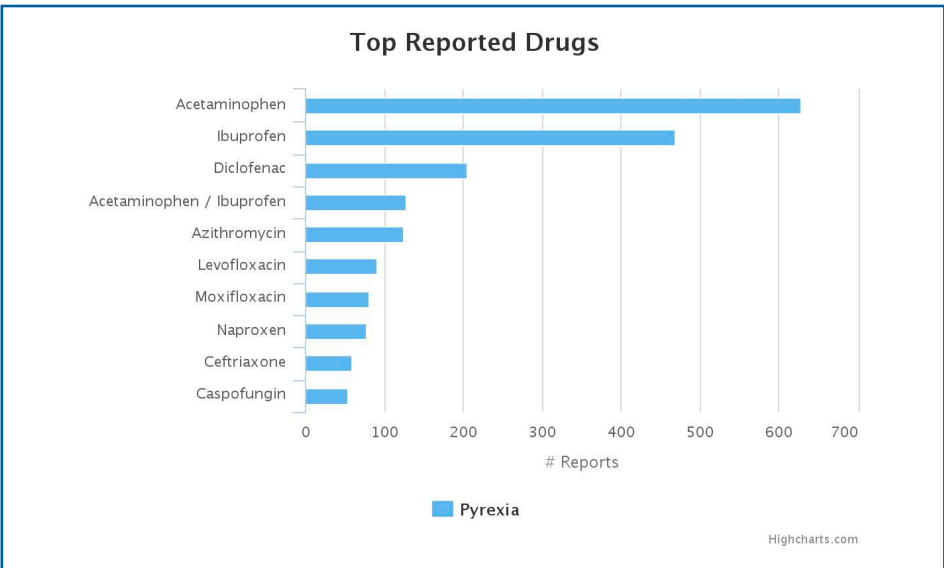
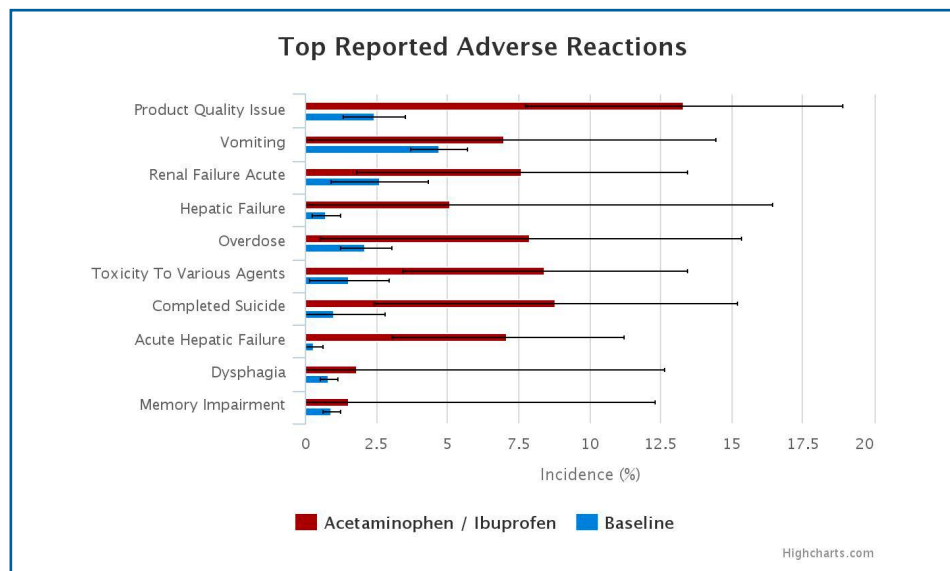


Figura 9 Incidenza di ICSR per l'associazione paracetamolo/ibuprofene rispetto all'incidenza di ICSR per altri farmaci con l'indicazione "Febbre" (baseline), nel FAERS dal 2004 al 2014.



Dai dati emerge che la frequenza di ADR per l'uso alternato o concomitante di paracetamolo e ibuprofene è aumentata nel corso degli anni nella popolazione americana (**Figura 5**). Se si stratifica tale popolazione per età, la fascia in cui la frequenza di ADR è più alta per l'uso combinato o alternato è quella di 0-10 anni, il che fa notare come molto spesso sono i bambini più piccoli ad essere più vulnerabili (**Figura 6**). Dalla **Figura 7** si può notare come la maggior frequenza di ADR per l'uso combinato o alternato si manifesti principalmente per le indicazioni "febbre" e "dolore", il che può essere dovuto al maggior utilizzo dei due principi attivi per queste due indicazioni, anche se è da considerare che una proporzione elevata di ADR non ha esplicitata l'indicazione terapeutica. Concentrando l'attenzione sull'indicazione "febbre", paracetamolo e ibuprofene assunti singolarmente, ma anche in concomitanza o alternanza, in tutta la popolazione americana, producono un numero di ICSR tra i più alti se paragonati ad altri farmaci assunti per la stessa indicazione (**Figura 8**), il che può essere dovuto al fatto che questi due principi attivi siano presenti sul mercato da più tempo rispetto ad altri. In **Figura 9** vengono indicate le più note ADR e la loro incidenza a seguito dell'assunzione di farmaci per il trattamento della febbre, come ad esempio reazioni a livello gastro-intestinale con anche casi di overdose e tossicità epatorenale. In questo grafico emerge come l'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene abbia una incidenza di ADR di questo tipo maggiore rispetto a farmaci assunti per la stessa indicazione. Dopo aver avuto prove che dimostrano come l'utilizzo di questa combinazione sia presente e che sia associato ad alte frequenze e incidenze di ADR anche nella popolazione pediatrica, si è deciso di cercare evidenze scientifiche valide circa l'efficacia di questo trattamento combinato o alternato.

A tale scopo, è stata interrogata la letteratura internazionale alla ricerca di *review* o metanalisi che mettessero a confronto la monoterapia con questi nuovi approcci terapeutici. Nel 2013, è stata pubblicata un'importante metanalisi del gruppo Cochrane, con lo scopo di esaminare il profilo di sicurezza ed efficacia dell'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene nella popolazione pediatrica [4]. In questo studio, Wong e colleghi hanno riesaminato i risultati di 6 RCT nei quali 915 bambini con la febbre, di età comprese tra 0 e 18 anni, erano stati trattati con paracetamolo o ibuprofene o entrambi (**Tabella 5**).

Tabella 5 RCT analizzati da Wong et al. [4].

RCT	N. soggetti	Età	Temperatura	Terapia	Follow-up	Conclusioni
<i>Erlewyn-Lajeunesse et al. [13]</i>	123	6 mesi - 10 anni	≥38°C timpanica	- paracetamolo 15 mg/kg singola dose, n=37; - ibuprofene 5 mg/kg singola dose, n=35 - paracetamolo 15 mg/kg e ibuprofene 5 mg/kg singola dose, n=36	2 ore	L'uso combinato non è migliore dell'uso del solo ibuprofene
<i>Hay et al. [14]</i>	156	6 mesi - 6 anni	37,8-41°C ascellare	- paracetamolo 15 mg/kg 4-6 ore, n=52 - ibuprofene 10 mg/kg 6-8 ore, n=52 - paracetamolo 15 mg/kg 4-6 ore e ibuprofene 10 mg/kg 6-8 ore, n=52	5 giorni	L'uso combinato non è migliore dell'uso del solo ibuprofene
<i>Nabulsi et al. [11]</i>	70	6 mesi - 14 anni	≥38,8°C rettale	- ibuprofene 10 mg/kg, seguito da placebo a 4 h, n=33 - ibuprofene 10 mg/kg, seguito da paracetamolo 15 mg/kg a 4 h, n=36	8 ore	L'uso alternato è superiore all'ibuprofene da solo
<i>Sarrell, et al. [15]</i>	480	6 mesi - 3 anni	≥38,4°C rettale	- paracetamolo 12.5 mg/kg 6 ore, n=154 - ibuprofene 5 mg/kg 8 ore, n=155 - paracetamolo 12.5 mg/kg alternativamente a ibuprofene 5 mg/kg 4 ore, n=155	10 giorni	L'uso alternato è più efficace della monoterapia
<i>Kramer et al. [5]</i>	38	6 mesi - 6 anni	>38°C in bocca (la misurazione rettale si esegue con bambini <2 anni)	- paracetamolo 15 mg/kg seguito da placebo a 3 h e paracetamolo 15 mg/kg a 4 h, n=19 - paracetamolo 15 mg/kg seguito da ibuprofene 10 mg/kg a 3 h e placebo a 4 h, n=19	24 h	L'uso alternato è marginalmente superiore all'uso del solo paracetamolo
<i>Paul et al. [16]</i>	46	6 mesi - 8 anni	≥38,0°C arteria temporale	- ibuprofene 10 mg/kg seguito da paracetamolo 15 mg/kg a 3 h, n=20 - ibuprofene 10 mg/kg - ibuprofene 10 mg/kg e paracetamolo 15 mg/kg	6h	L'uso combinato e alternato dà un miglior effetti antipiretico rispetto all'ibuprofene da solo a 4 e 6 ore

Come criterio di inclusione, i ricercatori avevano considerato i bambini con febbre di origine infettiva. Gli approcci terapeutici da loro analizzati sono stati:

- l'*uso alternato*, inteso come inizio del trattamento con un antipiretico ed eventuale somministrazione del secondo farmaco solo nel caso in cui la febbre non diminuisce entro 1-4h;
- l'*uso combinato*, descritto come la somministrazione contemporanea di paracetamolo e ibuprofene, a intervalli regolari o al bisogno.

Queste due tipologie di trattamento sono state analizzate in diverse combinazioni trattamento vs controllo:

- Uso combinato vs ibuprofene
- Uso combinato vs paracetamolo
- Uso alternato vs ibuprofene
- Uso alternato vs paracetamolo
- Uso combinato vs uso alternato

Sono stati valutati differenti end point:

- *End point* primari: 1) misurazione del malessere del bambino includendo il punteggio di stress come non-communicating children's pain checklist score (o NCCPC); 2) riduzione della temperatura media; 3) proporzione dei bambini con la febbre 1, 4, 6 ore dopo la somministrazione iniziale di antipiretici;

- **End point** secondario: numero di eventi avversi, gravi e non gravi.

In altre parole, i ricercatori hanno misurato l'efficacia di ogni tipologia trattamento considerando il loro effetto sul malessere del bambino, sull'abbassamento della temperatura ed eventuali eventi indesiderati. I risultati sono descritti nelle **Tabelle 6-9**.

L'**end point** primario "misurazione del malessere del bambino" è stato valutato solo per l'uso alternato e la monoterapia (paracetamolo o ibuprofene da soli) (**Tabella 6**). Solamente alcuni degli RCT hanno analizzato questo *outcome* in quanto la sua valutazione è alquanto complessa e difficile. Come i numeri suggeriscono, l'uso alternato sembrava avere la capacità di ridurre il malessere del soggetto (NCCPC basso). Non c'erano però differenze significative tra l'uso in monoterapia di ibuprofene vs paracetamolo.

La "riduzione della temperatura media" sembrava essere maggiormente ridotta con l'uso alternato (**Tabella 6**) e l'uso combinato (**Tabella 7**) rispetto alla monoterapia; dall'altro lato, vi erano leggere differenze tra l'uso alternato e l'uso combinato (**Tabella 8**): la temperatura media era più bassa a seguito dell'applicazione dell'uso combinato dopo 1 ora, nonostante il dato non fosse statisticamente significativo; dopo 4 ore, un'ora dopo che il secondo farmaco era stato somministrato nei soggetti trattati con uso alternato, non c'era alcuna differenza tra i due gruppi. Dopo 6 ore, la temperatura media era più bassa nel gruppo trattato con l'uso alternato.

La "proporzione dei bambini aventi ancora la febbre" era significativamente ridotta nell'uso alternato (**Tabella 6**) e nel combinato (**Tabella 7**) rispetto alla monoterapia, mentre paragonando le due multiterapie a 1,4 e 6 ore, non vi sono differenze significative (**Tabella 8**).

Tabella 6 Uso alternato vs monoterapia. *Risultati provenienti dalla metanalisi di Wong et al. [4].*

End point	Time point	Risultati		Qualità dell'evidenza
		Monoterapia	Uso alternato	
NCCPC Score >7 significa Dolore	Giorno 1	11,38	<2,01	Basso
	Giorno 2	8,85	3,76	Basso
	Giorno 3	7,81	3,63	Basso
Temperatura corporea media	1h	37,6°C	=	Molto Basso
	4h	37,5-38 °C	-0,60°C	Basso
	6h	38,5°C	-1,60°C	Molto Basso
% di soggetti con febbre	1h	20%	20%	Molto Basso
	4h	30%	2%	Molto Basso
	6h	45%	11%	Basso

La qualità dei risultati è stata valutata nella metanalisi come **Alta**: è difficile che altre ricerche vadano a modificare la confidenza nella stima dell'effetto; **Media**: altre ricerche potrebbero avere un impatto importante sulla confidenza della stima dell'effetto ed è possibile che la stima cambi; **Bassa**: molto probabilmente altre ricerche avrebbero un forte impatto sulla confidenza della stima dell'effetto ed è probabile che la stima cambi; **Molto bassa**: la stima ottenuta è incerta.

Tabella 7 Uso combinato vs monoterapia. *Risultati provenienti dalla metanalisi di Wong et al. [4].*

End point	Time point	Risultati		Qualità dell'evidenza
		Monoterapia	Uso combinato	
Temperatura corporea media	1h	37,6-37°C	-0,27°C	Moderata
	4h	36,5-37,5 °C	-0,70°C	Moderata
	6h	38,5°C	-1,30°C	Molto Basso
% di soggetti con febbre	1h	20%	10%	Molto Basso
	4h	23%	2%	Moderata
	6h	50%	5%	Molto Basso

Per la valutazione della qualità degli RCT inclusi nella metanalisi vedi legenda **Tabella 6**.

Tabella 8 Uso combinato vs uso alternato. *Risultati provenienti dalla metanalisi di Wong et al. [4].*

End point	Qualità dell'evidenza	Risultati		Qualità dell'evidenza
		Uso alternato	Uso combinato	
Temperatura corporea media	1h	37,6°C	-0,2	Molto bassa
	4h	36,9°C	Invariato	Molto bassa
	6h	36,9°C	+0,3°C	Molto bassa
% di soggetti con febbre	1h	20%	10%	Molto bassa
	4h	/	/	/
	6h	0%	0%	Molto bassa

Per la valutazione della qualità degli RCT inclusi nella metanalisi vedi legenda **Tabella 6**.

Se la valutazione degli esiti primari aveva dato alcune indicazioni circa una apparente efficacia dell'uso alternato/combinato, la valutazione degli eventi avversi era abbastanza nebulosa. Infatti solo tre RCT avevano analizzato questo aspetto (**Tabella 9**).

Tabella 9 ADR gravi nei confronti multipli tra le cinque le combinazioni di trattamento. *Dati provenienti dalla metanalisi di Wong et al. [4].*

Confronti	Studi	Durata del follow-up	Eventi avversi gravi
Uso combinato vs monoterapia	Erlewyn-Lajeunesse et al. (2006)	2h	Non riportato
	Hay et al. (2008)	5 giorni	5 eventi avversi gravi (ospedalizzazioni) senza differenza tra i due gruppi; Eventi avversi non gravi (di solito diarrea e vomito) distribuiti tra i due gruppi
	Paul et al. (2010)	6h	Non riportato
Uso alternato vs monoterapia	Paul et al. (2010)		Non riportato
	Kramer et al. (2008)	6h	Nessuno osservato ; eventi avversi non gravi sono stati riportati in 8 soggetti su 38 (il 21%) senza alcuna differenza tra i gruppi
	Nabulsi et al. (2009)	8h	Nessuno osservato
	Sarrell et al. (2006)	14 giorni	Nessuno; leggero aumento degli enzimi epatici , n=8, leggera disfunzione renale , n=14, tutti normalizzati dopo 14 dall'inizio del trattamento
Uso combinato vs uso alternato	Paul et al (2010)	6h	Non riportato

Non riportato: l'effetto di dosi multiple o la presenza di eventi avversi non è stato valutato.

Confrontando la monoterapia con le diverse multiterapie si osserva l'insorgenza di eventi avversi gravi, ma senza differenze tra i gruppi. Sfortunatamente nessuno studio aveva sufficiente potere statistico in termini di numero di partecipanti per poter determinare la frequenza di eventi gravi.

Al termine di questa analisi gli studiosi hanno confermato che, seppur con molti dubbi, l'uso alternato o combinato era più efficace rispetto alla monoterapia. Tale affermazione però non era supportata da dati statisticamente significativi. Inoltre non vi erano dati circa l'efficacia nel ridurre il malessere del bambino e le reazioni avverse a medio-lungo termine.

A causa delle risposte confuse ottenute con la *review* del gruppo Cochrane, è stato deciso di interrogare di nuovo la letteratura internazionale alla ricerca di studi indipendenti. Le conclusioni dei lavori analizzati sono riassunte in Tabella 10.

Tabella 10 Opinioni delle review sistematiche indipendenti circa l'uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene in età pediatrica.

Pubblicazione	Commenti riguardo l'uso alternato/combinato
Mayoral et al., 2000 [17]	L'uso alternato o combinato può essere <i>fonte di confusione</i> per gli operatori sanitari. Potrebbe infatti condurre al dosaggio errato di entrambi i prodotti con un rischio di aumento tossicità. Mancano inoltre evidenze scientifiche circa la sicurezza della combinazione paracetamolo-ibuprofene e di una maggior efficacia di tale trattamento rispetto alla monoterapia. Fino a quando gli studi non avranno adeguatamente controllato e valutato il rischio di combinare questi due prodotti, può essere prudente <i>consigliare ai genitori di usare 1 singolo agente durante la gestione della febbre nel bambino</i> .
Nabulsi 2010 [11]	Mancanza di prove scientifiche sulla migliore efficacia dell'uso combinato o alternato, mancanza di informazioni sulla sicurezza, RCT a bassa potenza statistica e ricchi di limiti. <i>Per il momento, la monoterapia rimane la scelta migliore</i> .
Pursell 2011 [12]	Possibile effetto sinergico tra paracetamolo e ibuprofene. Rischio di insufficienza renale/epatica nei bambini disidratati; rischio di <i>medication error</i> da parte dei genitori. <i>Seguire le linee guida NICE</i> .
Sullivan et al., 2011 [18]	Prove insufficienti per sostenere o rifiutare l'uso di routine della combinazione di paracetamolo e ibuprofene. Se gli operatori sanitari vogliono applicarla, devono informare correttamente i genitori circa il dosaggio, la posologia e gli intervalli di dosaggio.
Smith et al., 2012 [19]	Dubbi sulla efficacia e sicurezza dell'uso alternato o combinato. Tuttavia, l'uso a breve termine di un regime alternato può essere considerato per il dolore che non risponde alla monoterapia. È necessario un monitoraggio medico efficiente.
Pereira et al., 2013 [20]	Anche se c'era una tendenza a credere che la riduzione delle temperature medie con l'uso alternato fosse migliore rispetto all'uso di un solo prodotto, non ci sono abbastanza prove per dire che la terapia alternata è più efficace della monoterapia.

Da questa analisi è emerso un pensiero comune tra i vari autori, ovvero la mancanza di evidenze forti circa l'efficacia e la sicurezza del doppio approccio terapeutico. Le misure possibili che vengono consigliate sono l'applicazione della monoterapia oppure l'impiego dell'uso alternato o combinato per breve tempo e sotto stretto monitoraggio medico.

Il passo successivo del progetto è stato di ricercare evidenze e indicazioni nelle linee guida internazionali. I risultati della ricerca sono riportati in **Tabella 11**. È emerso quanto riscontrato negli studi indipendenti, ovvero la presenza di due distinti punti di vista: (1) prediligere la monoterapia, come ha affermato la Società Italiana dei Pediatri, (2) utilizzare i farmaci in modo alternato nel caso in cui la monoterapia non sia efficace. La Società Americana dei Pediatri addirittura si è astenuta, evidenziando ancora l'assenza di prove scientifiche valide per poter valutare l'intera situazione.

Tabella 11 Raccomandazioni dalle Linee-guida internazionali in merito all'uso combinato o alternato di paracetamolo e ibuprofene.

Linea guida	Uso alternato	Uso combinato	Commenti
NICE	SI, ma solo se il malessere del bambino non passa o se ricorrente	NO	Gli antipiretici non devono essere utilizzati al solo scopo di ridurre la temperatura corporea nei bambini con febbre e deve proseguire solo fino a quando il bambino prova malessere
Canadian Pediatric Society	SI	NO	
American Academy of Pediatrics	?	?	Non ci sono prove scientifiche per rifiutare o convalidare l'uso combinato degli antipiretici
Italian Pediatric Society	NO	NO	

Discussione

Dall'analisi dei casi trovati in RNF (**Tabella 3**) è emerso che gli ICSR più recenti che prevedono l'uso concomitante o alternato di ibuprofene e paracetamolo in età pediatrica riguardano pazienti molto piccoli, nella fascia di età compresa tra 2 e 6 anni. Di rilievo è la presenza di un peggioramento delle condizioni del bambino che dovrebbero essere quantomeno migliorate dalla terapia. Quest'ultima appare eseguita correttamente, infatti in tutti i casi è durata tra le 24 e le 72 ore come indicato

nelle linee-guida internazionali, e i dosaggi sembrano rientrare nei *range* terapeutici. Risulta però impossibile stabilire quali dei due trattamenti (combinato o alternato) sia stato applicato. Le ADR manifestate dai piccoli pazienti appartengono, secondo la classificazione MedDRA, al SOC “*Gastrointestinal disorders*”, tra le quali 3 su 4 sono non gravi, mentre 1 su 4 è grave. Nel caso grave appare vomito ematico, che non è certamente correlato alla febbre. Una caratteristica peculiare di questi casi è il *dechallenge* positivo ovvero una volta sospesi i due farmaci, le condizioni del bambino sono migliorate o addirittura si sono risolte del tutto.

Questi dati suggeriscono una possibile responsabilità della terapia alternata o combinata nella comparsa delle ADR insorte nei piccoli soggetti. Un articolo recente ha contribuito a dare maggior peso a queste evidenze. Roberts e colleghi [21] hanno analizzato molti studi osservazionali circa l’uso di paracetamolo e hanno confermato che il suo utilizzo in concomitanza di FANS aumenta significativamente il numero di ospedalizzazioni per problemi gastrointestinali. In secondo luogo, è da ricordare che sono state proposte delle teorie secondo le quali il paracetamolo potrebbe interagire con l’ibuprofene. Tale interazione porterebbe ad un calo del *pool* di glutatione, andando così ad aumentare le concentrazioni del prodotto tossico del metabolismo del paracetamolo, la N-acetil-benzochinone-immina, il cui accumulo a livello epatico porta danni al fegato. A maggior ragione le autorità competenti dovranno vigilare molto attentamente ed evitare che la combinazione dei due principi attivi passi dall’adulto al bambino troppo velocemente, senza forti evidenze scientifiche della sua efficacia e sicurezza.

È importante sottolineare che 4 casi non sono sufficienti a dimostrare che la multiterapia sia poco efficace e rischiosa nella popolazione pediatrica. Sono necessari altri dati e per tal motivo sarebbe interessante negli anni futuri estendere la valutazione di efficacia e sicurezza dell’uso combinato o alternato di paracetamolo e ibuprofene a una popolazione più ampia, andando a valutare anche il ruolo dei farmaci concomitanti e delle comorbidità. I quattro casi della RNF dimostrano quanto sia difficile trovare segnalazioni di buona qualità, specialmente se si tratta di bambini per cui le informazioni dovrebbero essere molto dettagliate, anche in termini di altezza e peso. Questa situazione non è certo migliorata a seguito del calo di segnalazioni da parte dei pediatri che è stato registrato tra il 2013 e il 2014 dal rapporto OSMED del 2014.

La conferma dell’utilizzo di paracetamolo e di ibuprofene in concomitanza o in alternanza in età pediatrica è arrivata anche dall’analisi dei dati del database americano *Early Drug Alert* (**Figure 5-9**). Attraverso l’analisi dei due principi attivi è sorta la domanda sul perché si ritenga necessario somministrare entrambi i farmaci quando sono dimostrate la loro efficacia e sicurezza in monoterapia. Per rispondere a questo interrogativo è stata eseguita una ricerca di letteratura. È emerso che i due principi attivi vengono utilizzati insieme a causa di una errata applicazione nei bambini di una terapia che si è dimostrata efficace nell’adulto, senza alcuna indicazione nell’RCP dei due prodotti, e di una inesatta considerazione della febbre. In particolare, è stato evidenziato come gli stati febbrili nei bambini comportino condizioni di stress e paura per i genitori, soprattutto se i bambini sono troppo piccoli per poter esprimere a parole cosa provano. Si tratta di una paura non realistica e descrive una condizione denominata “*fever phobia*”. Essa fu descritta inizialmente nel 1980 dal dott. Schmitt, un medico americano [17]. Egli la rappresentò come un comportamento mostrato dai genitori e dai sanitari per il quale la *febbre veniva considerata una malattia anziché un sintomo o un segno di malattia*. La diretta conseguenza di questo atteggiamento era la tendenza a *ridurre immediatamente la temperatura corporea trattando il bambino con gli antipiretici*. In particolare, piuttosto che usare la monoterapia, stava affermandosi l’utilizzo dell’uso alternato o combinato di paracetamolo e ibuprofene, specialmente con febbre persistente [17]. Oggigiorno, la situazione non è cambiata. Come riporta una *review* sistematica [12], la *fever phobia* esiste ancora e non ha dato segni di cedimento negli anni. Ciò suggerisce che questo fenomeno sia di natura culturale piuttosto che un tratto del singolo individuo. Questa condizione ha dato vita a approcci medici nuovi e probabilmente pericolosi per trattare la febbre nei bambini.

Per far luce sui più recenti studi circa l'uso alternato o concomitante di ibuprofene e paracetamolo, è stata scelta la review scritta dal gruppo Cochrane [4]. Da questo vasto studio è emersa una maggior efficacia dell'uso alternato/combinato per ridurre la temperatura media corporea rispetto alla monoterapia, ma sfortunatamente senza una forte significatività statistica. Inoltre non vi sono informazioni circa l'effetto della doppia terapia sul malessere del bambino né sulle reazioni avverse a medio-lungo termine. I dati inclusi nella metanalisi derivano da studi di scarsa qualità (**Tabelle 6-8**), il che significa campioni troppo piccoli e presenza di bias. Infatti è possibile notare una grande variabilità nel concetto di febbre, nella sua misurazione e nell'uso dei farmaci (**Tabella 5**). In particolare risulta essere critico il differente uso dei due farmaci. I dosaggi di paracetamolo impiegati variano da 15 a 25 mg/kg, mentre quelli di ibuprofene da 5 a 10 mg/kg. Sfortunatamente il basso numero di studi non ha permesso agli autori di valutare l'impatto di questa variabilità. Inoltre, non è stato possibile misurare l'impatto di altre variabili, come età, eziologia della febbre (virale o batterica), gravità della malattia e comorbidità. Il protocollo dell'uso alternato e dell'uso combinato negli studi analizzati dalla metanalisi rappresenta un'altra fonte di variabilità. A causa della complessità dei protocolli in termini di posologia, Wong e colleghi hanno notato che molti sperimentatori nei RCT hanno somministrato dosaggi errati dei due farmaci. A tutto ciò, vanno aggiunti i limiti intrinseci dei trial clinici. Uno di questi è la condizione ideale nella quale viene condotta la sperimentazione: le terapie sono applicate da medici e l'ambiente è strettamente controllato così da assicurare la massima aderenza al trattamento da parte del paziente. In realtà i genitori non si comportano allo stesso modo causando un altro livello di eterogeneità. Questa situazione limita la validità esterna dei trial e la generalizzabilità delle evidenze ottenute. Tra tutti, la breve durata dei 6 RCT e il basso numero di pazienti rappresentano le maggiori limitazioni perché:

- non è stato possibile rilevare le ADR di medio-lungo termine per i due approcci terapeutici considerati.
- gli studi non avevano la potenza statistica necessaria per determinare se le doppie terapie sono la scelta giusta per trattare bambini con febbre.

L'analisi di studi indipendenti e di linee guida internazionali ha evidenziato la presenza di tre diversi punti di vista (**Tabelle 10 e 11**), portando incertezza tra gli operatori sanitari e di conseguenza confusione tra i genitori.

Approfondendo le ricerche, è emerso che l'uso concomitante o alternato di paracetamolo e ibuprofene è presente anche in Italia. Nel 2009, il numero di ICSR dovuti alla co-somministrazione di ibuprofene e di paracetamolo è stata così alta nei bambini che AIFA ha emanato una raccomandazione nella quale sono state elencate le azioni da applicare nel trattamento della febbre in età pediatrica. Una di queste afferma che *"...l'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo non è raccomandato in base alle scarse evidenze disponibili riguardo alla sicurezza e all'efficacia rispetto alla terapia con un singolo farmaco..."* [22].

Un'analisi più approfondita, ma localizzata alla sola regione Lombardia, è stata condotta dal Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), dell'Università degli Studi di Milano [*comunicazione personale*]. Usando come fonte il database amministrativo che raccoglie le prescrizioni dei farmaci in fascia A dispensati in farmacia, sono stati estratti i dati relativi alla coorte 0-17 anni nel periodo 2006-2010. In **Tabella 12** sono riportati gli indicatori principali relativi alle prescrizioni di farmaci nella coorte considerata.

Tabella 12 Prescrizioni pediatriche in Lombardia nel periodo 2006-2010.

LOMBARDIA	2006	2007	2008	2009	2010	$\Delta 2006-2010$
Utilizzatori, N	743.995	793.271	805.593	860.415	816.201	+9,71%
Prevalenza, %	46,97	49,33	49,22	51,76	48,28	+2,79%
Confezioni, N	3.181.567	3.456.231	3.708.566	3.989.652	3.876.516	+21,84%

Sono stati quindi estrapolati i dati della farmaceutica dei soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di ibuprofene e/o di paracetamolo nel periodo considerato. Nel 2006, sono state dispensate 372 prescrizioni di ibuprofene, mentre solo 85 di paracetamolo. Quest'ultimo dato è sicuramente falsato dal fatto che il principio atti-

vo è presente in farmaci da banco che sfuggono alla archiviazione amministrativa. I suddetti numeri sono aumentati rispettivamente a 815 e 213 nel 2010. Andando a contare le co-prescrizioni di entrambi i principi attivi (cioè il numero di volte in cui la farmacia ha dispensato i due prodotti nello stesso giorno dietro presentazione di ricetta medica) si osserva che il fenomeno è completamente assente negli anni 2006 e 2007, per poi crescere leggermente dal 2008 al 2010 (**Tabella 13**).

Tabella 13 Casi di co-prescrizione riscontrati nel database della farmaceutica nei soggetti di età 0-17 anni, nel periodo 2008-2010.

2008		
	SESSO	ETÀ
Paziente 1	M	13 a
Paziente 2	M	8 a
Paziente 3	M	3 a
		3 a
Paziente 4	M	8 m
		1 a
Paziente 5	F	1 a
Paziente 6	M	1 a
Paziente 7	M	16 a

2009		
	SESSO	ETÀ
Paziente 3	M	4 a
		4 a
		5 a
Paziente 5	F	2 a
Paziente 8	M	12 a
Paziente 9	F	5 m
		7 m
		10 m
Paziente 10	F	4 m
		8 m

2010		
	SESSO	ETÀ
Paziente 11	F	16 a
Paziente 12	F	12 a
		12 a
Paziente 13	F	2 a
Paziente 14	M	7 m
Paziente 5	M	5
Paziente 15	M	2 a
Paziente 16	M	11 m
Paziente 17	F	1 a
Paziente 18	F	20 g
		1 a
Paziente 19	M	1 a
Paziente 20	F	6 m

g=giorni; m=mesi; a=anni.

Come si può osservare, solo 20 pazienti hanno ricevuto nei 3 anni una o più co-prescrizioni; non sembrano esserci differenze tra i sessi, mentre è importante sottolineare come il fenomeno sia presente anche nei soggetti molto piccoli (fino a 1 anno). Quanto emerso da questa analisi di farmacoutilizzazione supporta l'evidenza di un uso alternato o combinato nelle intenzioni del pediatra prescrittore, anche se in Lombardia sembra essere molto limitato. Non si esclude una sottostima del dato dovuto alla presenza in tutte le famiglie con bambini di Tachipirina che può essere somministrata anche senza indicazione medica.

Conclusioni

Questo progetto è iniziato con una domanda a cui è stata data una duplice risposta: i trial clinici analizzati da un lato hanno fornito evidenze, seppur di bassa qualità, a supporto di una maggior efficacia della doppia terapia con l'antipiretico e il FANS nel ridurre la temperatura rispetto alla monoterapia; dall'altro, non sono stati in grado di fornire dati di buona qualità e robusti circa la sicurezza del doppio trattamento. L'analisi di popolazioni reali come quella italiana attraverso la RNF e quella americana con i database EDA/FAERS, ha mostrato non solo quanto l'uso alternato o combinato di paracetamolo e di ibuprofene sia diffuso, ma ha sottolineato anche la presenza di reazioni avverse di tipo gastrointestinale con una incidenza di ADR di quella tipologia maggiore rispetto a farmaci assunti per il trattamento della febbre.

Le differenze, in termini di informazioni fornite, tra gli RCT e la *real life* sono implicite nelle loro definizioni: gli RCT sono disegnati in maniera tale da garantire una forte validità interna dello studio, cioè evidenze forti e di qualità sulla *efficacy* dei farmaci in esame in una popolazione omogenea e strettamente selezionata, mentre nella pratica clinica vi sono interazioni con l'ambiente esterno ed eterogeneità nella popolazione che utilizza i farmaci. Per questa ragione la Farmacovigilanza ha il ruolo fondamentale di riempire la falla dei CT in termini di *effectiveness* e *safety* attraverso il continuo monitoraggio della popolazione.

La letteratura e le linee guida internazionali non sono state capaci ad oggi di dare direttive definitive circa questo doppio trattamento e nessun dato scientifico valido è disponibile per far approvare l'indicazione pediatrica di questo approccio. Tutto ciò mette in risalto la necessità di applicare strategie educative al fine di:

- 1) ridurre la paura dei genitori e l'ansia verso il fenomeno della febbre, informandoli circa la sua utilità e i rischi associati all'abuso degli antipiretici;
- 2) stimolare i pediatri a comunicare in modo efficace con i genitori dei loro pazienti, al fine di evitare errori nei dosaggi, e a segnalare alle Autorità eventuali *medication error* e/o ADR.

Applicare una terapia che è efficace nell'adulto ai bambini è un meccanismo molto diffuso e comporta molti rischi (*off label*). Recentemente è stata annunciata la notizia di un farmaco per adulti contenente l'associazione ibuprofene/paracetamolo per il trattamento di dolore, infiammazione e febbre. Ci si potrà dunque aspettare che aumenti nel bambino l'utilizzo dei due farmaci se l'efficacia di tale associazione sarà dimostrata nell'adulto.

Con questo progetto è stata solo sfiorata la punta dell'iceberg della problematica evidenziata. Sono infatti necessari altri RCT per migliorare ed ampliare la nostra conoscenza circa l'efficacia e la sicurezza della associazione di paracetamolo e ibuprofene nella popolazione pediatrica.

I dati sulla sicurezza sono del tutto mancanti. Le autorità competenti e gli operatori sanitari dovranno monitorare molto attentamente come evolverà la situazione. Per questo motivo è consigliabile, in questo panorama di confusione e insicurezza, l'uso della monoterapia in quanto il profilo rischio/beneficio dei singoli ibuprofene e paracetamolo è ben noto.

Ringraziamenti

Si ringraziano Boehringer Ingelheim per l'accesso ai dati di farmacovigilanza riguardanti ibuprofene e il SEFAP per i dati forniti di farmacoutilizzazione e per il prezioso supporto nella stesura di questo articolo.

Bibliografia

- [1] Green R, Jeena P, Wells M. Management of acute fever in children: guideline for community healthcare providers and pharmacists. *S Afr Med J*. 2013; 103:948-954.
- [2] AIFA. OSMED 2014 - L'uso dei farmaci in Italia. Luglio 2015.
- [3] AIFA. OSMED 2015 - L'uso dei farmaci in Italia. Giugno 2016.
- [4] Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 30(10):CD009572.
- [5] Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, et al. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clinical Pediatrics*. 2008; 47:907-911.
- [6] NHS Government. Children and infants with fever - acute management. Clinical practice guidelines. 2010.

- [7] Crocetti M, Moghbeli M, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001; 107:1241-1246.
- [8] Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child*. 1980; 134:176-181.
- [9] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. Clinical guideline. May 2007.
- [10] Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. *Drugs R. D*. 2014; 14:45-55.
- [11] Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ*. 2010; 340:92-99.
- [12] Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child*. 2011.
- [13] Erlewyn-Lajeunesse M, Coppens K, Hunt LP, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child*. 2006; 91:414-416.
- [14] Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 337:a1302.
- [15] Sarrel EM, Wielunsky E and Cohen HA, "Antipyretic treatment in young children with fever - acetaminophen, ibuprofen or both alternating in a randomized double-blind study". *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160 (2): 197-202.
- [16] Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, and Berlin Jr MC. "Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children". *Clin Ther*. 2010 December; 32(14): 2433-2440.
- [17] Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, et al. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics*. 2000; 105:1009-1012.
- [18] Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics, and Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics* 2011; 127:580-587.
- [19] Smith C, Goldman RD. Alternating acetaminophen and ibuprofen for pain in children. *Can Fam Physician*. 2012; 58:645-647.
- [20] Pereira GL, Tavares NU, Mengue SS, et al. Therapeutic procedures and use of alternating antipyretics drugs for fever management in children. *J Pediatr*. 2013; 89:25-32.
- [21] Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:552-559.
- [22] AIFA. Raccomandazioni WGP sull'uso dei FANS nei bambini. Novembre 2010.

Siti web

<http://www.arthritis.org/living-with-arthritis/treatments/medication/safety/acetaminophen-ibuprofen-side-effects.php>
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/>
<https://en.wikipedia.org/wiki/Drug>
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>
<http://earlydrugalert.ucsd.edu/>