

Febbre e dolore post-vaccinali: mitigare le reazioni avverse senza compromettere la risposta immunitaria

Paracetamolo e ibuprofene sono entrambi efficaci nel ridurre il discomfort post-vaccinale nel bambino, ma in alcuni contesti il paracetamolo sembra ridurre la risposta immunitaria, in modo differente a seconda del vaccino inoculato. Il fenomeno della “pre-medication” è sempre più diffuso, ma non è al momento raccomandato dalle linee guida.

Michele Miraglia del Giudice

Presidente Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

Professore Ordinario di Pediatria Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

Responsabile Struttura Assistenziale di Alta Specializzazione in Malattie dell’Apparato Respiratorio di Interesse Pediatrico e Ambulatorio di Allergologia Pediatrica - A.O.U. Vanvitelli, Napoli

ABSTRACT

Vaccinations are crucial in preventing infectious diseases. However, mild adverse reactions, such as post-vaccination fever and pain, can affect the effectiveness of vaccination programs. The impact of antipyretic and anti-inflammatory drugs, such as acetaminophen and ibuprofen, on immune response and the incidence of adverse reactions in children has been evaluated. The results indicate that both drugs are effective in reducing post-vaccination fever and pain, but in some contexts, acetaminophen appears to compromise the immune response. Furthermore, while the use of antipyretics and analgesics after vaccination is a common practice, it is also important

to consider the phenomenon, not recommended by guidelines, of pre-medication, whereby some parents administer these drugs to their children before vaccination to reduce fever, pain, and other adverse reactions associated with injection.

ABSTRACT

Le vaccinazioni sono fondamentali nella prevenzione delle malattie infettive. Tuttavia, si possono verificare lievi reazioni avverse, come febbre e dolore post-vaccinale. È stato valutato l’impatto dei farmaci antipiretici e antinfiammatori, come paracetamolo e ibuprofene, sulla risposta immunitaria e sull’incidenza delle reazioni avverse nei bambini. I risultati indicano che

entrambi i farmaci sono efficaci nel ridurre febbre e dolore post-vaccinale, ma in alcuni contesti il paracetamolo sembra compromettere la risposta immunitaria. Inoltre, se da una parte l'uso di antipiretici e antidolorifici dopo la vaccinazione è una pratica comune, dall'altra è importante tenere in considerazione anche il fenomeno, non raccomandato dalle linee guida, della *pre-medication*, secondo cui alcuni genitori somministrano questi farmaci ai figli prima di eseguire la vaccinazione con l'intento di ridurre la febbre, il dolore e le altre reazioni avverse associate all'iniezione.

INTRODUZIONE

Le vaccinazioni sono il mezzo più efficace per la prevenzione delle malattie infettive. Infatti, il loro uso estensivo ha permesso di ridurre, e in alcuni casi di eradicare, infezioni che un tempo erano causa di diverse malattie con devastanti conseguenze mediche, sociali ed economiche. L'obiettivo della vaccinazione è quello di simulare un primo contatto con l'agente causale della malattia da prevenire, stimolando il sistema immunitario del soggetto vaccinato a reagire contro gli antigeni specifici del patogeno, garantendo quindi un'immunizzazione attiva alla malattia. Que-

sto consente, in caso di contatto successivo con quel determinato patogeno, di sviluppare una risposta immunitaria specifica impedendo lo sviluppo della malattia o, almeno, limitandone la gravità (Figura 1) (1). È noto che le vaccinazioni possono essere associate a reazioni avverse, in particolare nei bambini, pur considerando che il malessere generico che insorge a seguito dell'inoculazione del vaccino è indice di un'appropriata stimolazione della risposta immunitaria. Dall'osservatorio nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), le reazioni avverse ai vaccini osservate più frequentemente nella popolazione pediatrica comprendono rialzo di temperatura corporea sopra i 38°C, reazioni locali nel sito di inoculazione, irritabilità e malessere generale (2). Dall'ultima analisi condotta da AIFA nel 2021, le reazioni avverse segnalate erano per il 93% dei casi non gravi. Per mitigare queste reazioni, è comune ricorrere all'uso di farmaci antipiretici e analgesici, come il paracetamolo e l'ibuprofene, come profilassi post-vaccinale. Inoltre, oltre all'uso di antipiretici e analgesici dopo la vaccinazione, alcuni genitori praticano la *pre-medication*, che consiste nel somministrare tali farmaci ai figli prima dell'inoculazione per ridurre le reazioni avverse (3).

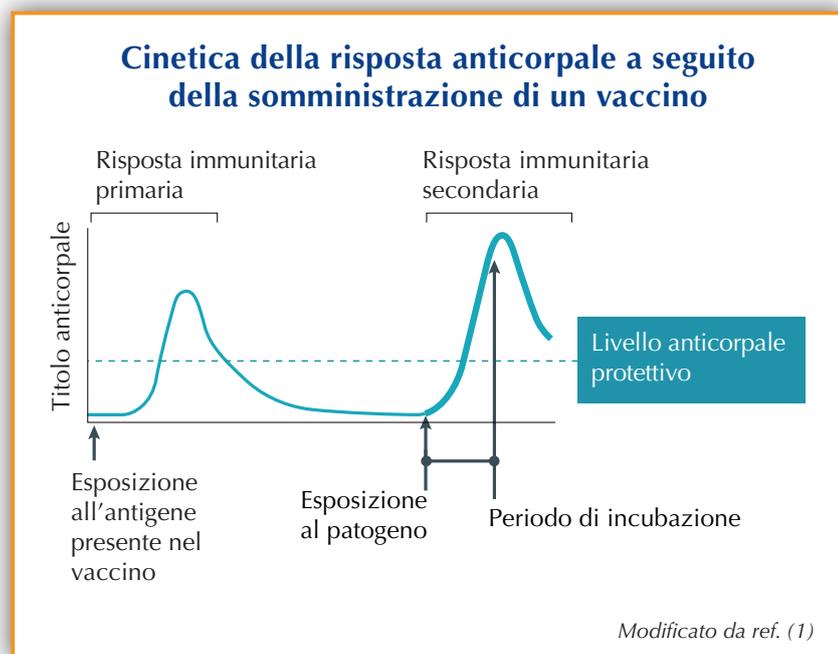


Figura 1

REAZIONI AVVERSE

I vaccini sono composti da elementi che possono causare i sintomi della malattia, come febbre ed esantema, sebbene in forma assai lieve. In particolare, le componenti attive dei vaccini sono costituite da: microrganismi (batteri o virus) opportunamente inattivati o uccisi in maniera tale da stimolare il sistema immunitario senza causare la malattia; antigeni coinvolti direttamente nella risposta immunitaria al patogeno; tossine prodotte dal microrganismo stesso e coinvolte nel meccanismo patogenetico della malattia, rese sicure ed efficaci attraverso il processo di produzione. Inoltre, i vaccini contengono diversi componenti che contribuiscono alla loro efficacia che, in alcuni casi, possono determinare reazioni avverse. Tra questi ci sono gli adiuvanti, che facilitano un'ade-

guata risposta immunitaria consentendo l'impiego di minori quantità di antigene, e gli stabilizzanti e/o conservanti, che mantengono inalterate le caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche dei vaccini. La maggior parte delle reazioni avverse alla vaccinazione sono di lieve entità e transitorie e includono più frequentemente: febbre; tumefazione e iperemia nel sito di iniezione; dolori muscolari/articolari; malessere generale; sonnolenza (Figura 2) (2). In particolare, l'innal-

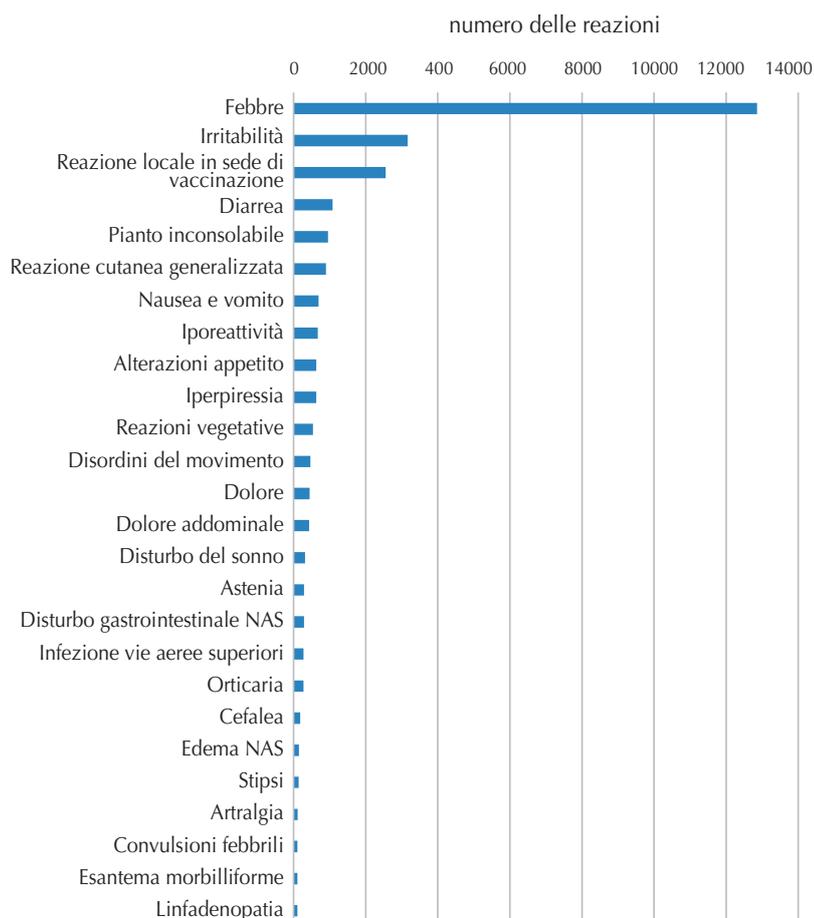
zamento della temperatura corporea può manifestarsi con tempistiche diverse a seconda del tipo di vaccino. Infatti, la febbre che può conseguire alla somministrazione di vaccini inattivati (i.e. vaccino antipoliomielite), può comparire entro 72 ore dalla vaccinazione; invece, nel caso di vaccini vivi attenuati, come il tetraivalente MPRV (morbillo, parotite, rosolia, varicella), la finestra temporale varia tra i 5 e i 14 giorni dopo l'immunizzazione. Tendenzialmente, il rialzo febbrile

post vaccinazione si attesta in media su 38.5°C e si verifica con una frequenza compresa tra l'1% e il 13% dei bambini in Italia (2). Un'altra reazione avversa molto comune è il dolore concentrato intorno al sito di inoculo. Il dolore è dovuto all'attività delle cellule del sistema immunitario che rilevano la presenza di agenti estranei innescando il processo di risposta immunitaria adattativa con produzione di anticorpi. Parallelamente, si attiva anche una risposta immunitaria innata in cui vengono prodotte citochine e chemochine pro-infiammatorie, causando dilatazione dei vasi sanguigni e provocando fenomeni infiammatori che spiegano la reazione dolorifica (4).

TRATTAMENTO DI FEBBRE E DOLORE

Gli effetti avversi minori conseguenti alla somministrazione vaccinale, come rialzo termico e dolore in sede d'inoculo, possono essere trattati con antipiretici e analgesici come ibuprofene e paracetamolo. L'ibuprofene e il paracetamolo sono gli unici farmaci antipiretici raccomandati per l'uso nei bambini. In particolare, il paracetamolo ha azione analgesica e antipiretica. Il suo meccanismo d'azione si basa sull'inibizione della Ciclossigenasi 3 (COX3), implicata a livello neuronale nella regolazione delle concentrazioni di prostaglandina E2 e di bradichinina, molecole coinvolte nella genesi della febbre e nella trasmissione dolorifica (5,6). Invece, l'ibuprofene è dotato di proprietà analgesica, antinfiammatoria e antipire-

Elenco delle reazioni avverse ai vaccini segnalate più frequentemente in Italia dall'ultimo rapporto di sorveglianza vaccinale post-marketing del 2021 elaborato da AIFA



Modificato da ref. (2)

Figura 2

tica. Agisce inibendo non selettivamente le isoforme di Ciclossigenasi 1 e 2 (COX1 e COX2), riducendo quindi la produzione di prostaglandine, molecole coinvolte nei processi infiammatori, a partire dall'acido arachidonico (Figura 3). In parallelo, orienta il metabolismo dell'acido arachidonico verso la sintesi di lipossine, molecole in grado di inibire l'adesione e la chemiotassi leucocitaria, contrastando attivamente il processo flogistico. Può anche agire direttamente sul sistema nervoso centrale bloccando i segnali di dolore trasmessi lungo le vie nervose (7). Ibuprofene e paracetamolo sono gli unici farmaci raccomandati in età pediatrica per il trattamento di febbre e dolore e devono essere utilizzati solo quando la febbre si associa ad un quadro di malessere generale. Dallo studio di Saleh e colleghi è emerso che il paracetamolo viene somministrato più frequentemente dell'ibuprofene e che l'ibuprofene è utilizzato di più nei bambini oltre i 12 mesi di età rispetto ai bambini più piccoli (8). Inoltre, il loro uso combinato o alternato non è raccomandato sulla base delle scarse evidenze disponibili riguardo la sicurezza e l'efficacia rispetto alla terapia con un singolo farmaco (9). Oltre alla somministrazione di antipiretici e antidolorifici per lenire febbre e dolore post-vaccinali, di particolare

interesse è anche il fenomeno per cui alcuni genitori somministrano antipiretici e analgesici ai figli prima di eseguire la vaccinazione. Tale pratica, nota come *pre-medication*, che rappresenta oggetto di dibattito all'interno della comunità medica e genitoriale, è motivata dalla preoccupazione dei genitori per il possibile disagio o dolore che i bambini potrebbero provare durante e dopo l'inoculazione del vaccino (3). Alcuni genitori, infatti, temono che il dolore associato all'iniezione del vaccino possa essere troppo intenso per i bambini, specialmente per quelli più piccoli, e quindi ritengono che somministrare questi farmaci prima della vaccinazione possa ridurre il dolore e le reazioni avverse associate all'iniezione, come rossore, gonfiore o febbre leggera. Ad esempio, Saleh e colleghi hanno intervistato 150 genitori o tutori di bambini, recentemente vaccinati, di età compresa tra i 6 e i 15 mesi, per determinare la prevalenza dell'uso di analgesici e antipiretici con le vaccinazioni: è emerso che l'11% somministrava questi medicinali prima della vaccinazione e un numero maggiore li avrebbe somministrati se fosse stato consapevole della vaccinazione prevista per la visita successiva, mentre la maggior parte dei genitori non si è mostrata d'accordo con il loro utilizzo

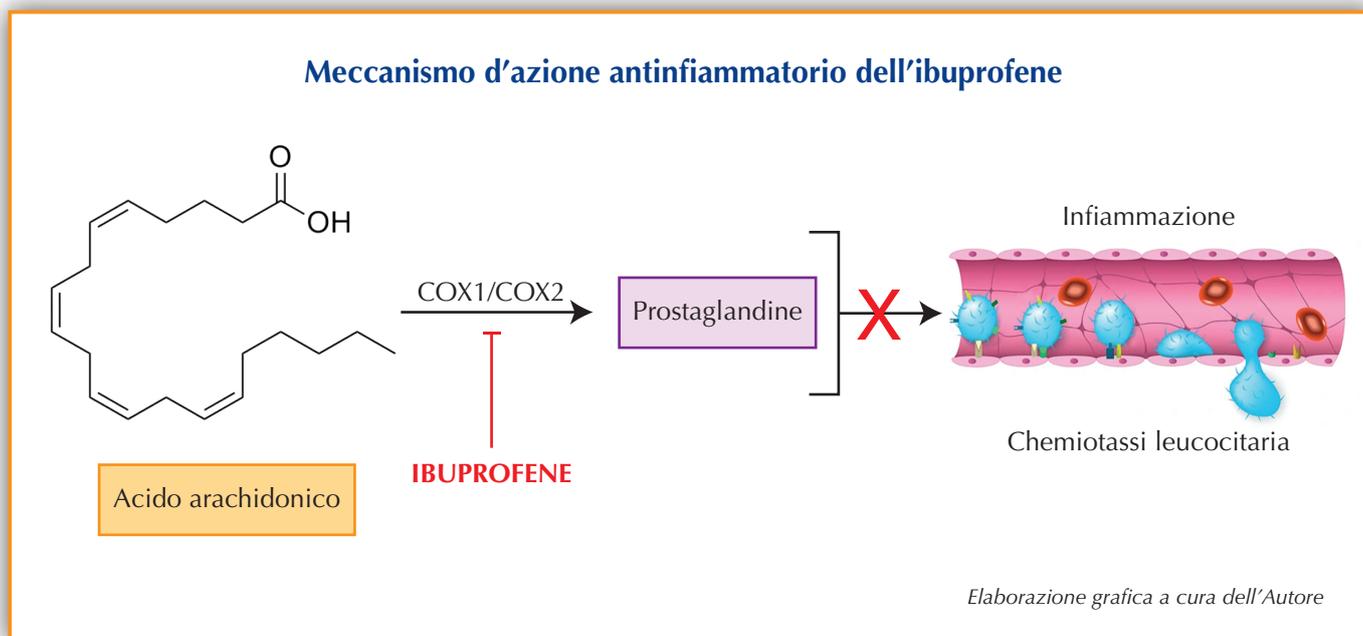


Figura 3

per contrastare la febbre o il dolore (Figura 4) (8). Tuttavia, è importante segnalare che non è raccomandato assumere paracetamolo, ibuprofene o altri FANS nelle 24 ore precedenti la vaccinazione poiché al momento nessuno studio ne ha indagato l'effetto sull'immunogenicità della vaccinazione (10). Infatti, la loro somministrazione prima della vaccinazione potrebbe interferire con la risposta immunitaria compromettendo l'efficacia del vaccino nel fornire protezione contro la malattia oppure mascherare i sintomi di eventuali reazioni avverse, rendendo più difficile il monitoraggio di eventuali problemi o effetti collaterali del vaccino. Inoltre, l'assunzione di FANS prima della vaccinazione potrebbe influenzare l'assorbimento o la distribuzione delle componenti vaccinali a livello sistemico, andando quindi ad alterare la cinetica del vaccino e potenzialmente a ridurne l'efficacia. Pertanto, è sempre consigliabile consultare un medico o

un professionista sanitario prima di prendere qualsiasi decisione riguardante l'assunzione di farmaci prima della vaccinazione (11). Per queste ragioni, le raccomandazioni ufficiali di organizzazioni sanitarie come i CDC e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sconsigliano l'uso della *pre-medication* nell'ambito delle vaccinazioni, a meno che non sia specificatamente prescritto da un medico per altre motivazioni mediche. Invece, si consiglia di seguire le istruzioni del medico o dell'operatore sanitario che amministra il vaccino e di valutare l'uso di antipiretici o analgesici solo se il bambino sperimenta effettivamente disagio o febbre dopo la vaccinazione.

TERAPIA CON PARACETAMOLO

Il paracetamolo è il farmaco comunemente utilizzato nei bambini per abbassare la febbre post vaccinazione, in caso essa superi i 38°C. Alcuni studi hanno valutato

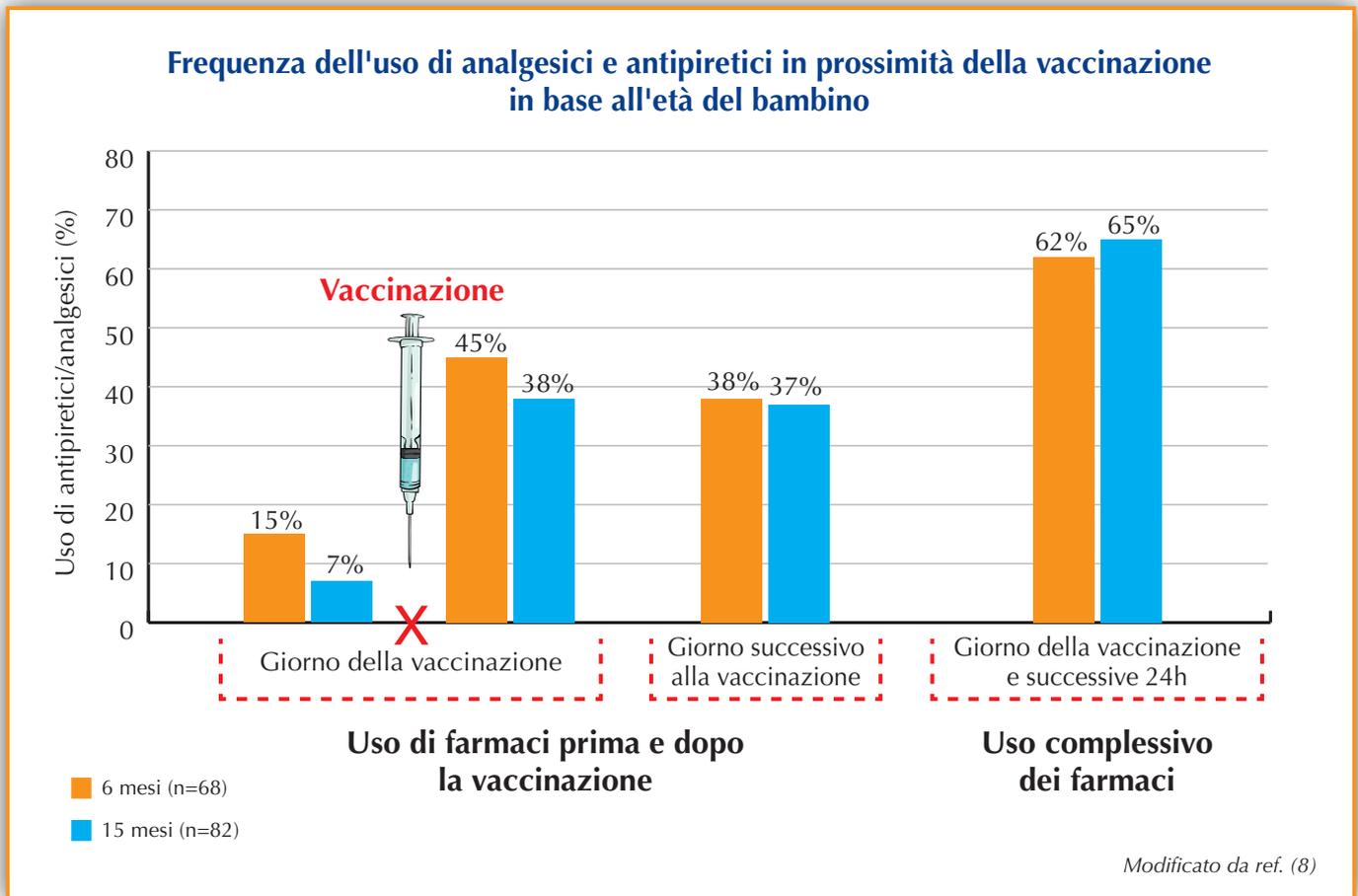


Figura 4

l'effetto della somministrazione profilattica di paracetamolo a seguito della vaccinazione sull'incidenza delle reazioni febbrili e sulla risposta immunitaria al vaccino nei bambini. Prymula e colleghi hanno condotto due studi consecutivi, uno alla dose primaria e uno alla dose di richiamo, in bambini sani che hanno ricevuto in maniera randomizzata 3 dosi profilattiche di paracetamolo ogni 6-8 ore nelle prime 24 ore oppure nessuna terapia profilattica in seguito all'inoculazione di due tipologie di vaccino: il vaccino anti-pneumococcico decavalente coniugato (PHiD-CV) co-somministrato con il vaccino esavalente DTPa/HBV/IPV/Hib oppure il vaccino orale per il rotavirus umano (12). Dai risultati è emerso che la percentuale di bambini con temperatura superiore a 38°C era significativamente più bassa nel gruppo che assumeva paracetamolo come profilassi rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, è emerso che il titolo anticorpale verso alcuni antigeni è risultato considerevolmente più basso nel gruppo che assumeva paracetamolo in profilassi rispetto al gruppo a cui non era stato somministrato dopo la vaccinazione primaria, condizione che è persistita anche dopo l'inoculazione della dose di richiamo, suggerendo che la somministrazione profilattica di paracetamolo al momento della vaccinazione riduce la risposta immunitaria dell'ospite (12). Prymula e colleghi hanno inoltre condotto a distanza di qualche anno uno studio di *follow-up* in cui è stato valutato l'effetto del paracetamolo a lungo termine sul titolo anticorpale: i bambini afferenti al gruppo che aveva ricevuto profilassi con paracetamolo nel precedente studio presentavano titoli anticorpali più bassi, che tuttavia aumentavano in maniera consistente al richiamo somministrato dopo 3-4 anni, suggerendo che l'uso del paracetamolo durante la vaccinazione non sembra compromettere la risposta immunitaria a lungo termine (13). In un altro studio, gli autori hanno valutato l'effetto della profilassi con paracetamolo nei bambini a seguito della somministrazione del vaccino meningococcico di gruppo B a componenti multipli (MenB-4C): in contrasto con gli studi precedenti, l'assunzione di paracetamolo profilattico non ha interferito con la risposta anticorpale per nessuno degli antigeni testati dopo la vaccinazione (14). Si evince quindi che gli effetti del paracetamolo sulla risposta immunitaria a seguito di vaccinazione possono variare a seconda del tipo di vaccino inoculato.

TERAPIA CON IBUPROFENE

L'ibuprofene è l'unico farmaco antinfiammatorio con sufficienti dati su efficacia e sicurezza d'uso nei bambini e può essere somministrato come terapia di profilassi in alternativa al paracetamolo per diminuire il dolore e la febbre post vaccinazione. Da una revisione sistematica sul confronto tra ibuprofene e paracetamolo nel trattamento di febbre e dolore nei bambini di età inferiore ai 2 anni sono state osservate moderate evidenze a supporto di una maggior efficacia dell'ibuprofene come antipiretico dopo 4 ore dall'assunzione e come antipiretico e antidolorifico tra le 4 e le 24 ore dalla somministrazione. È inoltre emerso che l'effetto antipiretico dei due farmaci è comparabile oltre le 24 ore dopo l'inizio del trattamento (15). In aggiunta, Charde e colleghi hanno dimostrato che l'ibuprofene è più efficace nel ridurre la febbre nelle prime 4 ore dalla somministrazione ed è leggermente più valido nell'alleviare il dolore rispetto al paracetamolo (16). Secondo studi *in vitro*, l'ibuprofene agisce sull'infiammazione inibendo la migrazione dei leucociti nel sito di flogosi, riducendone l'adesione all'endotelio vascolare. Ciò è dovuto alla ridotta espressione di due molecole implicate nell'attivazione dell'endotelio durante il processo infiammatorio, la molecola di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM-1) e la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1), indotta dall'ibuprofene (17). Questo dato è stato avvalorato da esperimenti *in vitro* su cellule endoteliali umane che hanno dimostrato in seguito all'esposizione con ibuprofene (2 mM) una ridotta adesione dei linfociti mononucleati periferici, dei basofili e dei mastociti alle cellule endoteliali (17). Falup-Pecurariu e colleghi hanno inoltre dimostrato che la somministrazione profilattica di ibuprofene, sia immediata che ritardata, a seguito delle vaccinazioni primarie o di richiamo, non ha mostrato un impatto clinicamente rilevante sulla risposta immunitaria al vaccino anti-pneumococcico PHiD-CV, in quanto non altera la risposta anticorpale verso nessuno degli antigeni testati nello studio (18). Walter e colleghi hanno poi indagato se l'effetto antipiretico dell'ibuprofene potesse in qualche modo attenuare la risposta immunitaria dopo la somministrazione del vaccino antinfluenzale inattivato in bambini tra i 6 e i 47 mesi: non è emersa una diminuzione significativa della risposta immunitaria agli antigeni dell'influenza

A o B a seguito dell'assunzione di ibuprofene (19). Infine, una review sistematica, che mirava a studiare l'effetto dell'uso di antipiretici e analgesici sulla risposta immunitaria dopo la somministrazione di vaccini coniugati pneumococcici (PCV), ha confermato che il paracetamolo riduce la risposta immunitaria ad alcuni sierotipi di pneumococco con un effetto più evidente dopo la vaccinazione primaria, pur mostrando una robusta risposta dopo la dose di richiamo, e che l'ibuprofene non ha condizionato l'immunogenicità dei PCV (20). Ciò suggerisce che l'ibuprofene può essere considerato un'opzione sicura ed efficace per la gestione della febbre associata alle vaccinazioni pediatriche.

CONCLUSIONI

Le vaccinazioni rimangono uno strumento fondamentale per la prevenzione delle malattie infettive, con un impatto significativo sulla salute pubblica. È importante riconoscere e gestire le reazioni avverse associate alle vaccinazioni, in particolare la febbre e il dolore post-vaccinali. L'uso di farmaci antipiretici e analgesici, come il paracetamolo e l'ibuprofene, può contribuire a mitigare queste reazioni avverse; tuttavia, è essenziale considerare attentamente gli effetti di questi farmaci sulla risposta immunitaria. Si ricorda infine che la somministrazione di antipiretici prima delle vaccinazioni non è mai raccomandata ed è compito del pediatra educare i genitori in tal senso.

Bibliografia

1. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021 Feb;21(2):83–100.
2. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto Vaccini "La sorveglianza postmarketing in Italia dei vaccini non-COVID-19." 2021 [cited 2024 Mar 5]; Available from: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-il-rapporto-vaccini-2021-1>
3. Maneval ML, Vemuri-Reddy S. Does premedication with ibuprofen affect the immunogenicity of childhood vaccinations more than acetaminophen? *Evidence-Based Practice*. 2021 Mar;24(3):22–3.
4. Peng B, Wei M, Zhu FC, Li JX. The vaccines-associated Arthus reaction. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(11):2769–77.
5. Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol - An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021 Jan;48(1):3–19.
6. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): Mechanisms of action. Vol. 18, *Paediatric Anaesthesia*. 2008. p. 915–21.
7. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, et al. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2015 Feb;25(2):96–106.
8. Saleh E, Swamy GK, Moody MA, Walter EB. Parental Approach to the Prevention and Management of Fever and Pain Following Childhood Immunizations: A Survey Study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 May;56(5):435–42.
9. Fever in under 5s: assessment and initial management NICE guideline [Internet]. 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng143
10. Jung J. Preparing for the Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination: Evidence, Plans, and Implications. *J Korean Med Sci*. 2021 Feb 22;36(7):e59.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) General Best Guidance for Immunization [Internet]. Available from: www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf.
12. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1339–50.
13. Prymula R, Habib A, François N, Borys D, Schuerman L. Immunological memory and nasopharyngeal carriage in 4-year-old children previously primed and boosted with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) with or without concomitant prophylactic paracetamol. *Vaccine*. 2013 Apr 12;31(16):2080–8.
14. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):1993–2004.

15. Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, Dalziel SR. Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2022398.
16. Charde V, Sanklecha M, Rajan P, Sangoi R V, A P, Palande A, et al. Comparing the Efficacy of Paracetamol, Ibuprofen, and a Combination of the Two Drugs in Relieving Pain and Fever in the Pediatric Age Group: A Prospective Observational Study. *Cureus*. 2023 Oct;15(10):e46907.
17. Kapiotis S, Sengoelge G, Sperr WR, Baghestanian M, Quehenberger P, Bevec D, et al. Ibuprofen inhibits pyrogen-dependent expression of VCAM-1 and ICAM-1 on human endothelial cells. *Life Sci*. 1996;58(23):2167–81.
18. Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, Chicin G, Baci G, Pitic C, et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Mar 4;13(3):649–60.
19. Walter EB, Hornik CP, Grohskopf L, McGee CE, Todd CA, Museru OI, et al. The effect of antipyretics on immune response and fever following receipt of inactivated influenza vaccine in young children. *Vaccine*. 2017 Dec 4;35(48 Pt B):6664–71.
20. Koufoglou E, Kourlaba G, Michos A. Effect of prophylactic administration of antipyretics on the immune response to pneumococcal conjugate vaccines in children: a systematic review. *Pneumonia*. 2021 Dec 25;13(1):7.