

RIFLESSIONI

Universo *Pediatria*

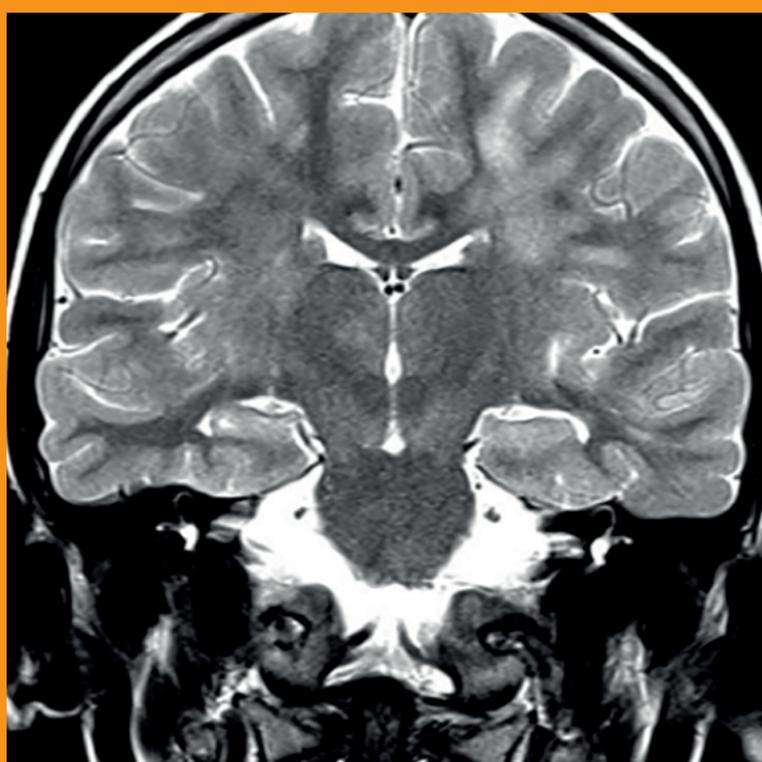
TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XIX - N. 2 - Giugno 2024

ISSN 2039-8344

www.riflessionipediatria.com

Diagnosi a colpo d'occhio



LEADING ARTICLE

Gestione del dolore in pazienti sottoposti a tonsillectomia e con disturbi otorinolaringoiatrici

Sicurezza ed efficacia di FANS e steroidi

Interpretazione veloce dell'ECG per il Pediatra

Uno strumento fondamentale anche in ambulatorio

Allergia alle farine animali

Sfide regolatorie e rischi allergologici della farina di insetti

Diagnosi e terapia della febbre reumatica nel nuovo millennio

Conoscere, per riconoscere e trattare tempestivamente

L'Encefalomielite Acuta Disseminata (ADEM)

Indicazioni per la diagnosi e il trattamento

Allergia alle proteine del latte: quale formula scegliere?

L'aggiornamento delle linee guida DRACMA

Terzo settore e sanità: tra prospettive e nuove opportunità

Una collaborazione fattiva con i professionisti sanitari

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile

Mauro Rissa

Responsabile scientifico pediatria

Gian Luigi Marseglia
Direttore Clinica Pediatrica
Università di Pavia Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo
Direttore Scuola di Specializzazione
Università degli Studi di Pavia

Comitato scientifico

Giovanni Di Nardo	Roma
Gregorio Milani	Milano
Michele Miraglia del Giudice	Napoli
Jacopo Pagani	Roma
Angelo Ravelli	Genova

Redazione scientifica

Thomas Foadelli	Pavia
Chiara Trabatti	Pavia

Redazione

MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Copyright ©2024 MEDIABOUT S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Presentazione

Cari Lettori,

In un'epoca di rapidi cambiamenti climatici, diventa sempre più urgente riflettere su come i nostri stili di vita, inclusa la dieta, possano mitigare i rischi che questi cambiamenti comportano, specialmente per le fasce più fragili della popolazione. La salute dei nostri bambini e adolescenti è strettamente legata alla qualità dell'ambiente in cui vivono, e il cambiamento climatico rappresenta una minaccia crescente con impatti su malattie respiratorie, cardiovascolari e infettive. Ridurre il consumo di carne e considerare alternative proteiche più sostenibili, come le farine animali o quelle a base di insetti, può avere significativi benefici per la salute e l'ambiente. Queste alternative non solo offrono un profilo nutrizionale valido, ma anche un minore impatto ecologico rispetto all'allevamento tradizionale, contribuendo così alla riduzione delle emissioni di gas serra e alla preservazione delle risorse naturali. È fondamentale superare le barriere culturali e i pregiudizi che spesso ci allontanano da soluzioni pratiche e sicure come l'assunzione di farine animali. Come pediatri, abbiamo il compito di guidare e informare le famiglie verso scelte alimentari più sostenibili, proteggendo la salute dei nostri bambini e il futuro del nostro pianeta. Riflettiamo su come possiamo essere promotori di questo cambiamento, educando le famiglie sui benefici di una dieta diversificata e sostenibile. Solo attraverso un impegno collettivo potremo garantire un futuro più sano e sostenibile per le nuove generazioni.

Buona Lettura!

La Redazione

Sommario

Gestione del dolore in pazienti sottoposti a tonsillectomia e con disturbi otorinolaringoiatrici	3
Interpretazione veloce dell'ECG per il Pediatra	9
Allergia alle farine animali	14
Diagnosi e terapia della febbre reumatica nel nuovo millennio	19
L'Encefalomielite Acuta Disseminata (ADEM)	25
Allergia alle proteine del latte: quale formula scegliere?	31
Terzo settore e sanità: tra prospettive e nuove opportunità	36

Gestione del dolore in pazienti sottoposti a tonsillectomia e con disturbi otorinolaringoiatrici

Il trattamento delle faringotonsilliti richiede una terapia analgesica ed antinfiammatoria, associata a terapia antibiotica in caso di infezione batterica e, nei casi ricorrenti o complicati, un approccio chirurgico. L'ibuprofene è risultato efficace, in maggior misura rispetto al paracetamolo, per il trattamento del dolore più intenso, anche post-chirurgico. Promettente è anche l'utilizzo degli steroidi.

Fabio Pagella^{1,2}, Fabio Sovardi², Vera Siragusa², Andrea Luceri², Bogdan Nacu², Sveva Introini², Roberto Sannasardo², Michele Demaria²

¹ Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia, Pavia, Italia

² UOC di Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

ABSTRACT

Tonsils play a pivotal role in the safeguard of the respiratory system, as they represent the primary defence barrier against viruses and bacteria, particularly in children. Tonsillitis, which is the inflammatory state of tonsillar tissue, can result from various infectious agents, requiring tailored treatment approaches. The aetiology of tonsillitis, whether viral or bacterial, will be explored, considering that they may have similar presentations, even though being of different severities. Non-surgical management of ear, nose, and throat infections relies on analgesics and anti-inflammatories, especially utilizing ibuprofen and paracetamol for paediatric cases. However, it is fundamental to promptly identify bacterial tonsillitis to start an appropriate antibiotic therapy. Tonsillectomy is reserved for the most severe cases, guided by specific indications and through the careful assessment of risks and benefits. Post-operative pain is primarily managed

with non-opioid analgesics and steroids. In conclusion, the treatment of pharyngo-tonsillitis requires analgesic and anti-inflammatory therapies, associated with antibiotic therapy in case of bacterial infection, and, in recurrent or complicated cases a surgical approach.

ABSTRACT

Le tonsille svolgono un ruolo essenziale nella difesa immunitaria delle vie respiratorie, agendo in prima linea contro virus e batteri, soprattutto nell'infanzia. La tonsillite, che è lo stato infiammatorio del tessuto tonsillare, può essere causata da diversi agenti infettivi, richiedendo un trattamento differenziato. Verrà quindi esaminata l'eziologia delle tonsilliti, che possono avere origine virale o batterica, con sintomi simili ma di gravità variabile. Il trattamento dello stato infiammatorio del tessuto tonsillare e dell'algia che ne deriva, si basa sull'uso di analgesici ed antinfiammatori, con

Leading article

un'attenzione particolare nei bambini all'ibuprofene e al paracetamolo. Tuttavia, è di importanza primaria identificare le tonsilliti batteriche, al fine di associare un'eventuale terapia antibiotica. La tonsillectomia è un intervento eseguito solo quando strettamente necessario, con indicazioni specifiche (e.g. storia clinica di tonsilliti ricorrenti o gravi complicanze derivate) e una valutazione attenta dei rischi e dei benefici. Il dolore post-operatorio è gestito principalmente con analgesici non oppioidi e mediante terapia steroidea. In conclusione, il trattamento delle faringotonsilliti richiede una terapia analgesica ed antinfiammatoria, associata a terapia antibiotica in caso di infezione batterica e, nei casi ricorrenti o complicati, un approccio chirurgico.

INTRODUZIONE

Le tonsille, ghiandole linfatiche situate nell'orofaringe tra i pilastri palatini anteriore e posteriore, all'interno dello spazio anatomico definito loggia tonsillare, svolgono il ruolo di prima linea di difesa contro virus e batteri nelle alte vie aero-digestive. Nei bambini sono particolarmente attive, mentre nell'età adulta talvolta vanno incontro ad una progressiva atrofia. La tonsillite è un'infezione acuta delle tonsille che si manifesta con caratteristici segni e sintomi di allarme, come riportato in Tabella 1.

Il sintomo predominante della tonsillite è la faringodinia, spesso così intensa da rendere dolorosa (odinofagia) o difficoltosa (disfagia) la deglutizione, soprattutto di cibi solidi. Nei casi più gravi, il dolore può estendersi al collo o dietro lo sterno. Un altro sintomo associato alla tonsillite è il mal di orecchio (otalgia), sebbene causato da un riflesso infiammatorio della gola (otalgia riflessa da infiammazione del nervo glosso-faringeo) piuttosto che dal coinvolgimento dell'orecchio stesso. La tonsillite può inoltre causare una o più linfadenopatie di natura reattiva laterocervicale (i.e. il gonfiore dei linfonodi del collo) in risposta ad un'infezione (1). Dopo una visita medica, sarà prescritta la terapia appropriata per alleviare i sintomi.

EZIOLOGIA DELLE TONSILLITI

Esistono diverse tipologie di tonsilliti, differenziate a seconda della causa scatenante (Tabella 2) (2). Non è sempre facile distinguere tra tonsillite virale e batterica perché talvolta i sintomi sono i medesimi, ma con severità diversa. La **tonsillite virale** è causata principalmente da virus comuni, come gli *Adenovirus* e i *Rhinovirus*, che trovano nelle tonsille l'*habitat* adatto per replicarsi, causando sintomi meno intensi rispetto all'infezione batterica con faringodinia e febbre generalmente non superiore ai 39°C (1). La **tonsillite batte-**

Segni e sintomi della tonsillite

- Faringodinia ed algie cervicali;
- Odinofagia, disfagia e, nelle forme più severe, dispnea (a causa dell'ipertrofia e della flogosi dei tessuti tonsillari);
- Ootalgia riflessa;
- Iperpiressia;
- Alitosi;
- Cefalea;
- Perdita di appetito e astenia;
- Tonsille iperemiche ed edematose, con possibile comparsa di essudato;
- Linfadenopatie laterocervicali;
- Disfonia;
- Il bambino potrebbe anche presentare algia addominale ed emesi, senza mal di gola.

Elaborazione grafica a cura degli Autori

Tabella 1

Cause scatenanti di tonsillite nei bambini

VIRUS	BATTERI
Rhinovirus	<i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptococco β-emolitico di Gruppo A)
Coronavirus	Streptococchi Gruppi C e G
Adenovirus*	Anaerobi
Herpes virus tipo 1 e 2	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Parainfluenza virus	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Coxsackievirus A	<i>Arcanobacter hemolyticum</i>
Epstein Barr Virus**	<i>Yersinia</i>
Citomegalovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
HIV	<i>Chlamydia</i>
Influenza A e B	

* Più comune nei bambini di età inferiore ai 3 anni;

** Più comune dopo i 3 anni di età.

Modificato da ref. (2)

Tabella 2

rica, invece, è causata principalmente da batteri come lo *Streptococco β-emolitico di Gruppo A* nella popolazione pediatrica. È solitamente associata a febbre alta, superiore ai 39°C, ed essudato tonsillare (1). Un altro elemento distintivo tra le due tipologie di infezioni, oltre all'intensità della sintomatologia, è il tempo di risoluzione: nelle forme virali è di circa 72 ore, mentre nelle forme batteriche si può protrarre anche per diversi giorni. Nei casi in cui viene trascurata l'infezione, o in quelli più severi, vi può essere una complicanza ascessuale, per cui è indicato il ricovero, la terapia antibiotica endovenosa ed eventuale drenaggio chirurgico della stessa.

TRATTAMENTO DEL DOLORE NON-CHIRURGICO NELLE FARINGOTONSILLITI

In caso di tonsillite, è importante supportare il sistema immunitario con alcuni accorgimenti utili in caso di febbre e infezioni (Tabella 3). Se la tonsillite è di origine virale, è importante evitare l'uso di antibiotici, utili invece nel caso di tonsillite batterica. Nel caso di infezioni frequenti, un antibiogramma mediante tampone faringeo può indirizzarci sulla scelta più corretta di antibiotico (4). Oltre a seguire le normali precauzioni, è sempre consigliabile consultare il medico per individuare la terapia più appropriata per trattare il disturbo. In età pediatrica, l'obiettivo principale del trattamento farmacologico delle infezioni all'orecchio, al naso e

alla gola (dall'inglese *Ear, Nose, Throat* o ENT) è quello di alleviare il dolore. La gestione della febbre è secondaria in quanto, di solito, dopo un picco nelle prime 72 ore, tende a regredire spontaneamente fino a risolversi entro pochi giorni (5). Tra le comuni infezioni dell'ENT non complesse, l'otite media acuta e la faringite sono spesso associate ad un'elevata algia della regione anatomica interessata, e, per questo motivo, in queste situazioni possono essere utili farmaci analgesici e antinfiammatori non steroidei (FANS) (Tabella 4) (6). In particolare, l'ibuprofene è il FANS più studiato e prescritto per il suo utilizzo nei bambini, con una dose

Buone pratiche da utilizzare in caso di febbre e infezioni

- Evitare gli sbalzi termici;
- Lavare spesso le mani;
- Arieggiare gli ambienti per evitare il contagio;
- Bere spesso piccoli sorsi di acqua per idratare le mucose; anche il consumo di cibi freschi, oppure bevande non gassate, non acide e senza caffeina né alcol, a base di miele, limone, zenzero, malva ed echinacea, può aiutare a lenire il dolore;
- Utilizzare spray e collutori antinfiammatori.

Elaborazione grafica a cura degli Autori

Tabella 3

Dosaggi e presentazioni dei principali analgesici disponibili per somministrazione orale

MOLECOLA	DOSAGGIO	FORMULAZIONE
Ibuprofene	20-30 mg/kg/die in 3 o 4 dosi (max 400 mg/dose)	Compresse, compresse solubili, sciroppo (in base alla concentrazione, la pipetta eroga 7,5 mg/kg ogni 6 h o 10 mg/kg ogni 8 h)
Paracetamolo	60 mg/kg/die in 3 dosi (max 80 mg/kg/die)	Compresse, compresse solubili, capsule, sciroppo, bustine, fiala per via endovenosa, supposte
Tramadololo	1-2 mg/kg ogni 6-8 h ^a (max. 100 mg/dose)	Gocce e compresse
Morfina	Dose iniziale: 0,2 mg/kg 6 volte al giorno (max 20 mg) ^b o 0,1 mg/kg per dose per bambini sotto l'anno di età. Dose di carico possibile ^c 0,4-0,5 mg/kg (max 20 mg)	Compresse e capsule a rilascio immediato, gocce e pipetta monodose

^a La dose può essere aumentata in base al dolore, fino a 400 mg/giorno. ^b La dose è adattata al dolore con incrementi del 50% ogni 24 ore, senza limite massimo; la dose target dipende dal sollievo dal dolore senza effetti collaterali fastidiosi. ^c La dose di carico è riservata a dolori molto intensi e in base alla situazione clinica.

Modificato da ref. (6)

Tabella 4

Leading article

raccomandata di 20-30 mg/kg/die per ottenere effetti analgesici (6). Dalla letteratura, è emerso che l'ibuprofene risulta superiore rispetto al paracetamolo nel trattamento del dolore intenso, soprattutto in traumatologia pediatrica, effetto principalmente legato alla sua spiccata attività antinfiammatoria, superiore a quella del paracetamolo. Inoltre, l'ibuprofene presenta un profilo di sicurezza paragonabile a quello del paracetamolo, con minori effetti collaterali, come nausea e vomito. Il paracetamolo, invece, viene spesso impiegato per il trattamento di febbre e dolore nei bambini, contribuendo ad alleviare i sintomi delle infezioni dell'ENT non complesse. Tuttavia, potrebbe non risultare efficace nel trattamento del dolore più intenso (7). Ci sono meno evidenze riguardo l'efficacia analgesica dei FANS nel trattamento specifico dell'otite e nella faringite, dove la scelta tra i due dipende principalmente dall'opinione del medico esperto.

TONSILLECTOMIA: QUANDO E COME INTERVENIRE

La tonsillectomia, ovvero l'asportazione chirurgica delle tonsille, viene eseguita solo quando vi sono i criteri di eleggibilità per questa procedura, con l'obiettivo di garantire la massima appropriatezza e sicurezza (8). Tra le indicazioni all'intervento rientrano: l'ipertrofia delle tonsille e/o delle adenoidi nei bambini, che causano ostruzione delle vie respiratorie ed episodi di apnee ostruttive del sonno; episodi di tonsillite recidivanti di grave entità, sia nei bambini che negli adulti, caratterizzate da almeno 5 episodi all'anno, con sintomi invalidanti che compromettono le normali attività quotidiane, sintomi persistenti per almeno un anno (dopo un ulteriore periodo di osservazione di almeno 6 mesi) e che non rispondono adeguatamente alla terapia antibiotica; o in casi specifici (i.e. febbre mediterranea ricorrente, uno o più episodi di ascesso peri-tonsillare, più comuni negli adolescenti e nei giovani adulti, dopo la risoluzione della fase acuta con terapia antibiotica sistemica e drenaggio dell'ascesso) (9). Nonostante ciò, la tonsillectomia è uno degli interventi chirurgici più comuni nei bambini, previo espletamento degli esami preoperatori necessari, inclusa la valutazione anestesiológica e, se richiesto, gli esami della coagulazione. Le tecniche chirurgiche vengono valutate caso per caso dal chirurgo, in base alla propria esperienza e alle esigenze del singolo pa-

ziente. Durante l'intervento chirurgico o il periodo di ricovero ospedaliero, il rischio di complicanze è molto basso e generalmente associato all'anestesia generale e al sanguinamento postoperatorio.

TRATTAMENTO DEL DOLORE IN AMBITO POST-CHIRURGICO

La gestione del dolore post-operatorio nei bambini è responsabilità dei genitori o tutori, ma spesso si verifica una sottostima del livello di dolore e, di conseguenza, una somministrazione insufficiente di analgesici. L'*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNSF) raccomanda la programmazione delle dosi per migliorare il controllo del dolore e sottolinea l'importanza di educare i caregiver sulla gestione del dolore post-operatorio (10). Nel periodo post-operatorio, infatti, è molto comune avvertire dolore: negli adulti può persistere anche per più di una settimana, mentre i bambini hanno tendenzialmente una risoluzione più rapida. Il dolore post-chirurgico è, in genere, particolarmente intenso nelle prime 24-72 ore, ma può persistere per diversi giorni dopo l'intervento. Infatti, nei 5-8 giorni successivi alla tonsillectomia possono manifestarsi comparsa di dolore intenso, disturbi del comportamento, interruzioni del sonno e alterata attività. Le linee guida sul dolore post-operatorio della Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI) sostengono che la regolare somministrazione peri-operatoria di analgesici, come i FANS, è necessaria per il trattamento del dolore post-chirurgico (Grado A) (11).

Nonostante le preoccupazioni iniziali riguardanti il rischio di emorragie post-operatorie associate all'utilizzo dei FANS (12), le linee guida attuali supportano l'uso dell'ibuprofene e raccomandano una dose di 5-10 mg/kg/dose ogni 6-8 ore per il controllo del dolore dopo la tonsillectomia. Alcuni studi hanno dimostrato che l'ibuprofene è efficace nel ridurre il dolore e ha un profilo di sicurezza migliore rispetto ad altri analgesici come la morfina (13). L'ibuprofene intravenoso è stato introdotto come alternativa a partire dal 2015 e, come da recenti evidenze, somministrare ibuprofene per via endovenosa 15 minuti prima della tonsillectomia può ridurre significativamente la necessità di oppioidi per l'analgesia post-operatoria nei bambini, senza aumentare il rischio emorragi-

co (14,15). Anche il paracetamolo è comunemente utilizzato come analgesico dopo la tonsillectomia, ma per raggiungere l'effetto terapeutico desiderato è spesso usato in combinazione con altri farmaci. Gli effetti collaterali sono generalmente lievi, ma un sovradosaggio può causare lesioni epatiche fino ad un grado di entità grave. Per questa ragione, nel 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha limitato la dose massima di paracetamolo a 325 mg nei farmaci combinati e ha richiesto un avvertimento sull'etichetta per i rischi epatici (10). Inoltre, secondo alcuni studi, la sua somministrazione endovenosa durante l'intervento chirurgico non ha comportato miglioramenti sul controllo del dolore nel post-operatorio (16). Secondo le linee guida dell'AAO-HNSF, il paracetamolo dovrebbe essere dosato a 10-15 mg/kg/dose ogni 4-6 ore, con una dose massima di 75 mg/kg al giorno o 4.000 mg, a seconda di quale sia la dose inferiore (17).

Gli oppioidi, invece, sono stati a lungo impiegati per gestire il dolore post-tonsillectomia, ma l'apprensione circa la sicurezza ed efficacia di codeina ed idrocodone ne hanno limitato l'uso. La variabilità nel metabolismo di questi farmaci può influenzare la risposta individuale, specialmente nei bambini, con potenziali rischi di reazioni avverse. Inoltre, sebbene la morfina sia stata a lungo considerata un'alternativa, recenti studi hanno sollevato dubbi riguardo la sua sicurezza, specialmente nei bambini con disturbi respiratori del sonno (18). Le interazioni farmacologiche e il rischio di abuso aggiungono ulteriori complicazioni. Pertanto, l'uso degli oppioidi dopo la tonsillectomia rimane controverso e richiede una valutazione attenta, specialmente nei pazienti pediatrici suscettibili a reazioni avverse (19). Infine, negli ultimi anni, si è verificata un'evoluzione nell'impiego dei corticosteroidi dopo la tonsillectomia pediatrica. Nonostante le preoccupazioni riguardo i potenziali effetti negativi sulla guarigione delle ferite, gli steroidi sono ora raccomandati dall'AAO-HNSF per la loro comprovata efficacia. Una singola dose di desametasone ha dimostrato, infatti, di ridurre nausea, vomito e dolore post-operatorio, migliorando i tempi di recupero e riducendo il rischio di sanguinamento post-chirurgico, suggerendo possibili applicazioni future degli steroidi per via orale (20).

CONCLUSIONI

Le tonsille sono fondamentali come prima barriera immunitaria delle vie respiratorie nei confronti di virus e batteri, soprattutto nei bambini. La tonsillite, caratterizzata da sintomi come faringodinia, odinofagia e febbre, può avere origini virali o batteriche, richiedendo una gestione differenziata. Igienizzazione e trattamento sintomatico sono essenziali per prevenire complicanze. La tonsillectomia, quando necessaria, mira a risolvere problematiche ricorrenti o complicanze. Il controllo del dolore post-operatorio richiede una valutazione accurata e un approccio preferenziale per l'uso di analgesici non oppioidi come ibuprofene e paracetamolo. Inoltre, con l'impiego crescente dei corticosteroidi, è stata dimostrata la loro efficacia nel controllo del dolore e nella riduzione delle complicanze post-operatorie.

Bibliografia

1. Sidell D, Shapiro NL. Acute tonsillitis. *Infect Disord Drug Targets*. 2012 Aug;12(4):271-6.
2. SihTM, Bricks LF. Optimizing the management of the main acute infections in pediatric ORL: tonsillitis, sinusitis, otitis media. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(5):755-62.
3. Kim E, Do W, Jung YH, Lee J, Baik J. Gradual aggravation of idiopathic glossopharyngeal neuralgia due to chronic tonsillitis: A case report. *Medicine*. 2019 Apr;98(17):e15234.
4. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;273(4):973-87.
5. Coté CJ, Wilson S, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures. *Pediatrics*. 2019 Jun;143(6).
6. Truffert E, Fournier Charrière E, Treluyer JM, Blanchet C, Cohen R, Gardini B, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and pediatric ENT infections. *Short*

Leading article

- version. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Sep;136(4):289–94.
- Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2015 Oct;19(9):1213–23.
 - Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Feb;160(1_suppl):S1–42.
 - Ministero della Salute – Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG). Appropriatelyzza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia. Documento 15 Marzo 2008 (Aggiornato Marzo 2011). https://www.aooi.it/wp-content/uploads/2017/12/LG_Tons_FileUnico_2008.pdf. 2008;
 - Jensen DR. Pharmacologic management of post-tonsillectomy pain in children. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jul;7(3):186–93.
 - Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI), Società Italiana di Chirurgia Pediatrica. Linee guida per la day-surgery pediatrica. [Internet]. 2018 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.sarnepi.it/2018/01/11/linee-guida-sarnepi-sicp-day-surgery/>
 - Losorelli SD, Scheffler P, Qian ZJ, Lin HFC, Truong MT. Post-Tonsillectomy Ibuprofen: Is There a Dose-Dependent Bleeding Risk? *Laryngoscope.* 2022 Jul;132(7):1473–81.
 - Kelly LE, Sommer DD, Ramakrishna J, Hoffbauer S, Arbab-Tafti S, Reid D, et al. Morphine or Ibuprofen for post-tonsillectomy analgesia: a randomized trial. *Pediatrics.* 2015 Feb;135(2):307–13.
 - Pfaff JA, Hsu K, Chennupati SK. The Use of Ibuprofen in Posttonsillectomy Analgesia and Its Effect on Posttonsillectomy Hemorrhage Rate. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Sep;155(3):508–13.
 - Cui X, Zhang J, Gao Z, Sun L, Zhang F. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, single dose analgesic study of preoperative intravenous ibuprofen for tonsillectomy in children. *Front Pediatr.* 2022;10:956660.
 - Subramanyam R, Varughese A, Kurth CD, Eckman MH. Cost-effectiveness of intravenous acetaminophen for pediatric tonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2014 May;24(5):467–75.
 - Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Feb;160(1_suppl):S1–42.
 - Harbaugh CM, Vargas G, Sloss KR, Bohm LA, Cooper KA, Thatcher AL, et al. Association of Opioid Quantity and Caregiver Education with Pain Control after Pediatric Tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 May;162(5):746–53.
 - Adler AC, Mehta DK, Messner AH, Salemi JL, Chandrakantan A. Parental assessment of pain control following pediatric adenotonsillectomy: Do opioids make a difference? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;134:110045.
 - Redmann AJ, Maksimoski M, Brumbaugh C, Ishman SL. The effect of postoperative steroids on post-tonsillectomy pain and need for postoperative physician contact. *Laryngoscope.* 2018 Sep;128(9):2187–92.

Interpretazione veloce dell'ECG per il Pediatra

L'ECG è un esame diagnostico di facile esecuzione e interpretazione, che dovrebbe essere effettuabile anche nell'ambulatorio del Pediatra, per permettere l'identificazione tempestiva di situazioni di emergenza-urgenza che richiedono il trasferimento del paziente in ambiente ospedaliero.

Francesco Letterio De Luca
UOSD di Cardiologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Messina

ABSTRACT

The electrocardiogram (ECG) is an easy-to-perform and straightforward diagnostic test. Even in paediatric care, the ECG holds a significant role in emergency situations, serving as an effective diagnostic tool for the family paediatricians in their clinic. This article summarizes the key information that the paediatricians need to possess to assess the severity of a suffering child, starting with the correct interpretation of the ECG trace on the cardio-monitor.

ABSTRACT

L'elettrocardiogramma (ECG) è un esame diagnostico di facile esecuzione e semplice interpretazione. Anche in età pediatrica l'ECG trova il suo spazio nell'emergenza-urgenza rappresentando un efficace strumento diagnostico anche per il pediatra di famiglia nel suo ambulatorio. Questo articolo sintetizza le principali informazioni che il pediatra deve possedere per fare uno score di gravità nella valutazione del bambino sofferente, a cominciare dalla corretta interpretazione della traccia ECG al cardio-monitor.

INTRODUZIONE

L'elettrocardiografia rappresenta, ancora oggi, una metodica diagnostica di semplice esecuzione e di facile interpretazione che consente di stabilire velocemente lo "stato di salute cardiologico" di un paziente, specialmente in condizioni di emergenza-urgenza. L'elettrocardiogramma (ECG) è la trascrizione grafica (o su monitor) della somma dei vettori elettrici del cuore, espressione della depolarizzazione e ripolarizzazione delle fibrocellule miocardiche. Come è noto, la contrazione del muscolo cardiaco si realizza attraverso l'associazione elettromeccanica tra un impulso elettrico, generato dal sistema di conduzione cardiaco, e l'attivazione della contrazione muscolare, che avviene per lo scorrimento di determinate proteine all'interno della fibrocellula muscolare. L'impulso elettrico che si propaga è determinato dalla variazione di concentrazione degli ioni Sodio (Na^+), Calcio (Ca^{2+}) e Potassio (K^+) all'interno del citoplasma della cellula muscolare. La Figura 1 illustra come avviene lo scambio dei suddetti ioni tra l'interno e l'esterno della cellula attraverso la membrana cellulare e come vengono identificate le onde dell'ECG (1).

L'ECG consiste nella rappresentazione grafica della generazione e trasmissione dell'impulso elettrico all'interno del cuore, può stamparsi su carta (ed in questo caso è la rappresentazione tridimensionale dei vettori elettrici che si formano sul piano frontale e su quello trasverso) oppure essere visibile a monitor, come avviene nelle condizioni di emergenza-urgenza. La prima fase del processo di attivazione della fibrocellula cardiaca è rappresentata graficamente dall'onda P che esprime la depolarizzazione atriale a partire dal nodo seno atriale, posto nell'atrio destro. Successivamente, l'impulso si trasmette, attraverso fibre del sistema di conduzione specifico, all'interno dell'atrio destro, da cui raggiunge l'atrio sinistro ed il nodo atrio-ventricolare. Da qui, attraverso il fascio di His, il sistema di attivazione elettrico si diffonde ai ventricoli dividendosi in due branche, la destra e la sinistra. Quest'ultima a sua volta si biforca in un fascicolo anteriore ed in uno posteriore che conducono l'impulso elettrico al ventricolo sinistro. Il tessuto

di conduzione elettrica si sfocchia in fibre sempre più piccole che innervano ogni fibrocellula muscolare del miocardio comune.

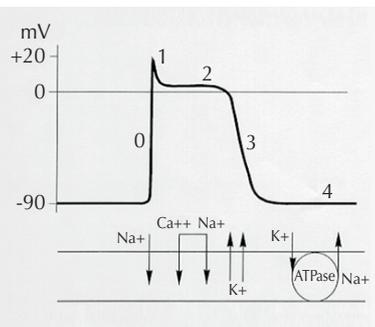
La presenza di un cardio-monitor tra lo strumentario di un Medico di famiglia e, in particolare, di un Pediatra di libera scelta, rappresenta una necessità per la medicina pediatrica moderna. Nella valutazione in urgenza o in emergenza di un bambino, lattante o neonato, la registrazione di una traccia ECG su monitor rappresenta un momento importante per la diagnosi in condizioni di instabilità emodinamica, qualunque ne sia la causa. Pertanto, proveremo a illustrare quali ritmi si possono registrare più frequentemente al cardio-monitor evitando, per brevità, la trattazione dell'ECG su carta e l'approfondimento delle molteplici valutazioni che l'ECG a 12 derivazioni può dare (2).

INTERPRETAZIONE DELL'ECG

Sia una condizione di tachicardia che di bradicardia possono essere determinate da patologie primitive cardiache ma, soprattutto nell'età pediatrica, la genesi secondaria è la più comune. Osservando un monitor è bene sapere che un ritmo caratterizzato dalla successione di onda P, complesso QRS e onda T, rappresenta la normale attivazione cardiaca. La distanza tra onda P e complesso QRS deve essere costante, relativamente piccola, ma con un tratto isoelettrico tra le due onde. Il ritmo sinusale, che origina dal nodo del seno atriale, è rappresentato da un'onda P positiva nella derivazione DII (i.e. quella che deve essere settata nel cardio-monitor), che precede sempre alla stessa distanza il QRS, che a sua volta è seguito da un'onda T. Questi elementi elettrocardiografici, in concomitanza con un polso valido e un paziente cosciente, permettono di escludere la necessità di usare il defibrillatore o attuare le manovre di rianimazione cardiopolmonare (RCP).

La rilevazione della frequenza cardiaca (FC) ci permette di constatare la presenza di un ritmo sinusale alla frequenza che

Attività elettrica cardiaca e tracciato ECG



All'inizio dell'attivazione gli ioni sodio entrano repentinamente nella fibrocellula portando il potenziale da -90mv a +20mv. Raggiunto lo spike si assiste ad una fase di plateau che viene mantenuta dall'ingresso nella cellula di un altro ione positivo, il calcio. Nella fase 3 il potassio fuoriesce per bilanciare le cariche positive entrare e il potenziale torna a -90mv. La pompa Na-K ristabilisce l'equilibrio portando dentro il potassio e fuori il sodio.

Onda P: attivazione atriale; Complesso QRS: depolarizzazione ventricolare; Onda T: ripolarizzazione ventricolare; Tratto PQ: tempo di conduzione atrio-ventricolare; Intervallo ST: tempo di ripolarizzazione ventricolare.

Modificata da ref. (1)

Figura 1

indica il monitor (Tabella 1) (3). Si considera normale una frequenza cardiaca che nel lattante raggiunge valori massimi di 220 battiti/min e nel bambino di 180 battiti/min. Il limite inferiore di frequenza cardiaca in età pediatrica è di 80 battiti/min; si tenga sempre in mente che anche una FC al di sotto di 60 battiti/min può essere normale e che, in un paziente stabile e cosciente, non va trattata con manovre di RCP.

La tachicardia sinusale in età pediatrica può essere causata da anemia, febbre, tireotossicosi, emozione o persino stato di shock compensato. La bradicardia sinusale, invece, può orientare verso quadri di altrettanta o maggiore gravità, come ipoventilazione non compensata da ostruzione prolungata delle vie aeree, pneumotorace, anemia grave, malattie metaboliche, avvelenamento o malattie del sistema nervoso centrale. Meno preoccupante, per certi versi, può risultare il riscontro di tachicardia perché una FC elevata può essere data da meccanismi di compenso funzionali a situazioni secondarie (soprattutto patologie respiratorie) e che, se rimosse, portano la frequenza entro valori normali con conseguente miglioramento della clinica. Una bradicardia estrema può, invece, essere espressione di esaurimento delle riserve di compenso ed essere preludio di arresto (4). Si parla di tachicardia parossistica (TP) quando la frequenza cardiaca è superiore a 220 battiti/min nel

lattante e a 180 battiti/min nel bambino, ma soprattutto quando, con una frequenza elevata, non riusciamo a identificare sulla traccia ECG la normale *consecutio* di onde P, QRS e T. In questo caso possiamo essere di fronte ad una TP determinata da macro/micro rientri, ovvero circuiti che si instaurano e si perpetuano attraverso la presenza (congenita) di fasci accessori, oppure all'inesco di foci, nelle più disparate sedi, che conducono il ritmo cardiaco sostituendosi a quello sinusale (posto che, nel cuore il ritmo più veloce è solitamente quello che prevale a determinare la frequenza cardiaca). Una condizione di TP o, al contrario, di bradicardia estrema (FC < 40 battiti/min) rappresentano situazioni di emergenza per cui il piccolo paziente va inviato urgentemente in Ospedale in condizioni protette (tenendo sempre presente che una frequenza < 60 battiti/min a paziente incosciente necessita di avviare manovre di RCP) (4).

Tra le patologie aritmiche che possono palesarsi in un lattante o bambino senza storia di patologia cardiovascolare, vi sono le TP a QRS stretto (per lo più a provenienza sopraventricolare). Quest'ultime si generano per la presenza di un macro/micro meccanismo di rientro oppure possono determinarsi per un'attività automatica di un focus che, avendo una frequenza di scarica maggiore del nodo seno atriale, "prende il sopravvento" e conduce il cuore a frequenze che possono arrivare a 300 battiti/min ed oltre. Tale condizione, sebbene ra-

Valori normali dei principali parametri secondo l'American Heart Association

Età	Frequenza cardiaca normale (sveglia)	Frequenza cardiaca normale (in sonno)	Pressione sanguigna normale (sistolica)	Pressione sanguigna normale (diastolica)	Ipotensione della pressione sanguigna (sistolica)
Neonato	85-190	80-160	60-75	30-45	<60
1 mese	85-190	80-160	70-95	35-55	<70
2 mesi	85-190	80-160	70-95	40-60	<70
3 mesi	100-190	75-160	80-100	45-65	<70
6 mesi	100-190	75-160	85-105	45-70	<70
1 anno	100-190	75-160	85-105	40-60	<72
2 anni	100-140	60-90	85-105	40-65	<74
Infanzia (da 2 a 10 anni)	60-140	60-90	95-115	55-75	<70 + (età x 2)
Adolescenza (da 10 anni)	60-100	50-90	110-130	65-85	<90

Modificato da ref. (3)

Tabella 1

ramente pericolosa per la vita, può costituire un pericolo se misconosciuta (specie nel neonato/lattante per i sintomi aspecifici che presenta) e portare a scompenso cardiaco, instaurando una tachicardiomiopatia. La traccia ECG mostrerà un QRS stretto non preceduto da onda P. Quest'ultima si troverà tra il complesso QRS e l'onda T oppure all'interno del QRS stesso e pertanto non visibile (Figura 2) (4).

CONCLUSIONI

In conclusione, possiamo affermare che la valutazione del ritmo e della frequenza cardiaca attraverso un cardio-monitor rappresenta un completamento necessario alla valutazione dei parametri vitali in un ambulatorio pediatrico e neonatale, considerato, tra l'altro, che la va-

lutazione ECGgrafica è entrata a far parte del diagramma di flusso della gestione del neonato in sala parto. Il Pediatra di libera scelta, nel suo ambulatorio, può e deve saper interpretare una traccia ECG per stabilire, oltre alla frequenza cardiaca, anche il ritmo del cuore del piccolo paziente. Questi semplici elementi elettrocardiografici, adeguatamente rapportati alle condizioni cliniche del bambino, sono indispensabili per poter identificare quelle situazioni che necessitano l'attivazione della catena della sopravvivenza ed il trasferimento protetto del paziente al più vicino Ospedale in maniera sicura. La tabella che segue illustra quali possono essere le situazioni cliniche che, con l'aiuto di una traccia ECG al monitor, possono essere screenate già nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia (Tabella 2).

Tracciato di una tachicardia parossistica a QRS stretti



La traccia superiore rappresenta una tachicardia parossistica a QRS stretti nella quale non è visibile un'onda P davanti al QRS. La traccia inferiore rappresenta un ritmo sinusale, tachicardico a seconda dell'età ma con una chiara onda P che precede il QRS. A destra un esempio con onda P tra QRS e T.

Figura 2

Screening mediante ECG di situazioni cliniche riscontrabili già nell'ambulatorio del Pediatra

Clinica	ECG	Diagnosi probabile	Trattamento
Paziente stabile con tachicardia o bradicardia	Onde P davanti ai QRS	Bradicardia o tachicardia sinusale	Cercare causa secondaria
Paziente stabile con frequenza cardiaca > 180 bpm (se bambino), > 220 bpm (se lattante) oppure < 60 bpm	Onde P non presenti o lontane dal QRS e con rapporto sempre variabile	Bradicardia o tachicardia patologiche	Trasferimento in Ospedale
Paziente instabile con frequenza cardiaca > 180 bpm (se bambino), > 220 bpm (se lattante) oppure < 60 bpm	RCP con eventuale uso di defibrillatore (come cardioverter o pacing)	Tachicardia parossistica o bradicardia estrema scompenstate	Trasferimento in Ospedale

Rappresentazione grafica a cura dell'Autore

Tabella 2

Quanto detto rappresenta una trattazione semplice che evidenzia l'utilità del cardio-monitor nell'ambulatorio pediatrico. Questa, ovviamente, va completata da alcune competenze irrinunciabili per il Pediatra moderno, qualunque sia la sua sede di lavoro, ossia la conoscenza del *Basic Life Support-early Defibrillation* (BLS-D) e, quindi, dell'uso del defibrillatore.

Bibliografia

1. Giuseppe Oreto. I disordini del ritmo cardiaco. Diagnosi delle aritmie cardiache all'elettrocardiogramma di superficie. 2° edizione. Centro Scientifico Editore, editor. 1997.
2. Giuseppe Oreto. Elettrocardiogramma: un mosaico a 12 tessere (Vol. I + Vol. II). Centro Scientifico Editore, editor. 2009.
3. Karl Disque. Pediatric Advanced Life Support (PALS). Satori Continuum Publishing, editor. 2016.
4. Gabriele Bronzetti. L'ECG dell'età evolutiva. Normali e varianti, aritmie, cardiopatie congenite, atleti. Il Pensiero Scientifico Editore, editor. 2015.

Allergia alle farine animali

L'introduzione della farina di insetti in Italia rappresenta una promettente opportunità per favorire un sistema alimentare sostenibile ed equilibrato. È necessario tuttavia affrontare una serie di sfide regolatorie e i rischi allergologici devono essere attentamente considerati.

Michele Miraglia del Giudice¹, Angela Klain², Cristiana Indolfi²

¹ 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

² Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

ABSTRACT

The growing global interest in using insect flour as an alternative protein source reflects the urgent need for sustainable solutions to mitigate the environmental impact of traditional agriculture. While insects are already incorporated into numerous food and cosmetic products and boast a wide range of health benefits, the adoption of insect flour in Italy is hindered by regulatory, cultural, and significant allergology challenges. Despite these hurdles, embracing insect flour present a promising opportunity for fostering a sustainable food system. Overcoming these challenges requires collaboration between regulatory bodies, producers, researchers, and consumers, along with the development of awareness campaigns to clarify both the benefits and risks associated with insect flour. Additional research and proactive measures are imperative to ensure its widespread acceptance as a sustainable protein source in the global food landscape of the future.

ABSTRACT

L'interesse globale crescente nell'utilizzo della farina animale come fonte proteica alternativa riflette l'urgente necessità di soluzioni sostenibili per mitigare

l'impatto ambientale dell'agricoltura tradizionale. Sebbene gli insetti siano già utilizzati in numerosi prodotti alimentari e cosmetici e vantino una vasta gamma di benefici per la salute umana, l'adozione della farina di insetti in Italia è ostacolata da sfide regolatorie, culturali e rischi allergologici significativi. Nonostante questi ostacoli, il consumo della farina di insetti rappresenta un'opportunità promettente per favorire un sistema alimentare sostenibile. Superare queste sfide richiede la collaborazione tra enti regolatori, produttori, ricercatori e consumatori, insieme allo sviluppo di campagne di sensibilizzazione per chiarire sia i benefici che i rischi associati alla farina di insetti. Ulteriori ricerche e misure proattive sono necessarie per garantirne l'accettazione diffusa come fonte proteica sostenibile nel panorama alimentare globale del futuro.

INTRODUZIONE

L'uso della farina di insetti come fonte proteica alternativa sta guadagnando crescente attenzione a livello globale, e l'Italia non fa eccezione. Questo interesse è alimentato dalla necessità di trovare soluzioni sostenibili per soddisfare la crescente domanda di

alimenti proteici, riducendo al contempo l'impatto ambientale dell'agricoltura tradizionale. Gli insetti vengono consumati inconsapevolmente in una quantità di circa 500 grammi all'anno per persona. Numerosi alimenti e prodotti cosmetici presenti sul mercato contengono ingredienti derivati dagli insetti, come la cocciniglia, ricavata dall'omonimo insetto appartenente all'ordine dei *Rhynchota*, indicata sulle etichette come E120 e comunemente utilizzata come colorante per succhi, yogurt e rossetti (1). Altri additivi alimentari di origine animale includono la gommalacca (sulle etichette E904), una resina naturale ottenuta dalla secrezione dell'insetto *Kerria lacca* e utilizzata come agente lucidante per caramelle, pillole e frutta (2), e la chitina, presente nell'esoscheletro degli insetti, che viene trasformata in chitosano, un biopolimero utilizzato in vari settori, tra cui la produzione di alimenti, cosmetici e materiali biomedicali (3). Gli ingredienti attivi pre-

sentì negli insetti commestibili offrono una vasta gamma di effetti benefici per la salute umana, tra cui la soppressione delle cellule tumorali, la modulazione del sistema immunitario, proprietà antibatteriche, antiossidanti e antinfiammatorie, la regolazione dei livelli di glicemia e lipidi, la riduzione della pressione sanguigna, il mantenimento dell'equilibrio della flora batterica intestinale e la protezione del sistema cardiovascolare (Figura 1) (4). Tuttavia, l'introduzione della farina di insetti nel mercato italiano presenta una serie di sfide regolatorie, problemi emergenti e rischi allergologici che devono essere attentamente considerati. Infatti, i prodotti derivati dagli insetti possono causare reazioni allergiche in individui sensibili.

REGOLAMENTAZIONE

In Europa, l'uso di insetti come alimento è disciplinato dal Regolamento (UE) 2015/2283 sui nuovi ali-

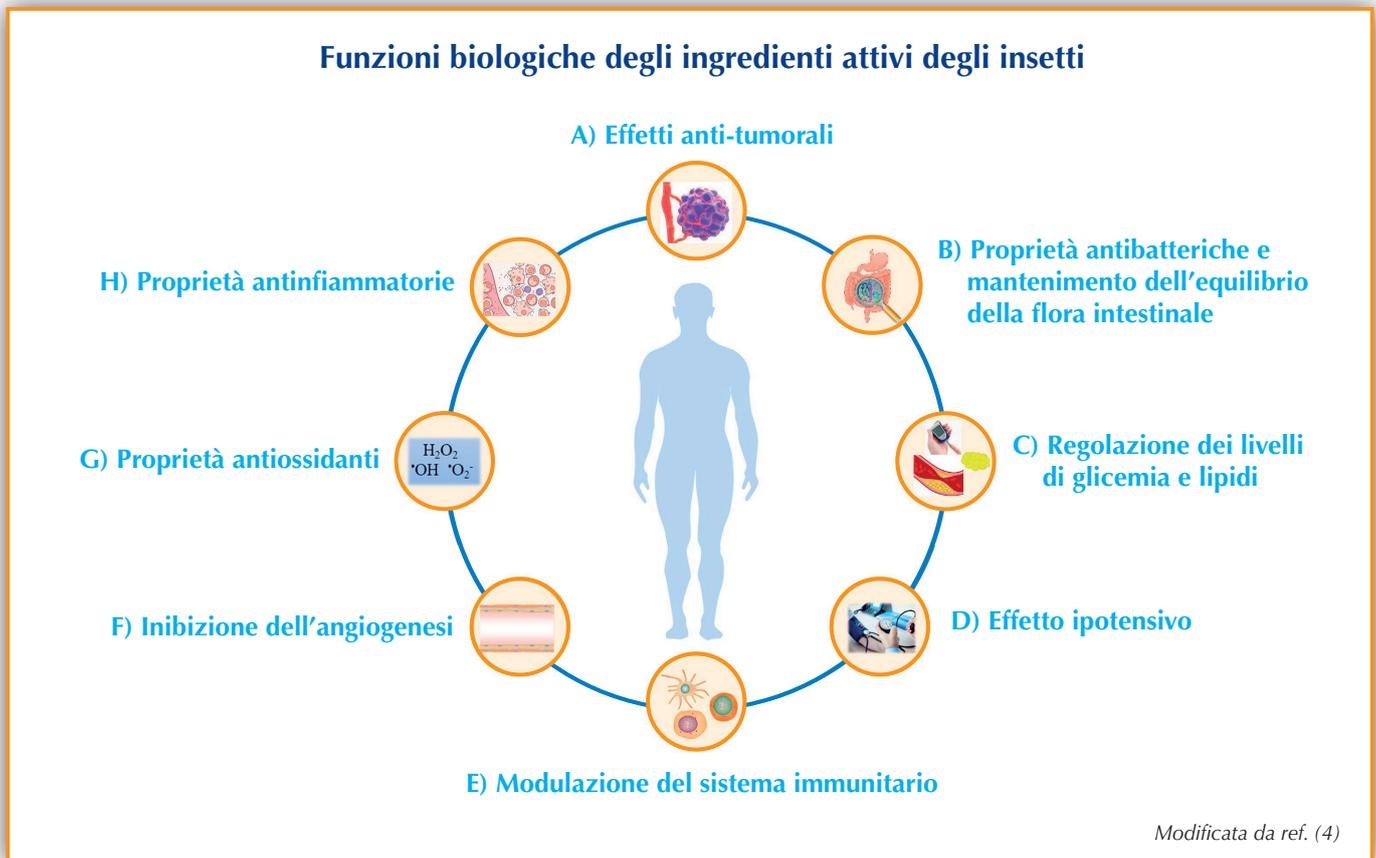


Figura 1

menti ("novel foods") (5). Questa normativa richiede che qualsiasi nuovo alimento, inclusi gli insetti e i prodotti derivati come la farina, debba essere sottoposto a un rigoroso processo di valutazione della sicurezza prima di poter essere commercializzato. In Italia, l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) svolge un ruolo cruciale in questo processo, fornendo valutazioni scientifiche che guidano le decisioni della Commissione Europea. Nel gennaio 2021, l'EFSA ha approvato il primo insetto, la larva della tarma della farina (*Tenebrio molitor*), come alimento sicuro. Da allora, altri insetti, come il grillo domestico (*Acheta domesticus*) e la locusta (*Locusta migratoria*), hanno ricevuto valutazioni positive. Con la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n. 302 del 6 aprile 2023, sono entrate in vigore le disposizioni sull'utilizzo e sull'etichettatura degli alimenti contenenti queste farine (6).

PROBLEMATICHE LEGATE AL CONSUMO DI FARINA ANIMALE

Nonostante l'approvazione a livello europeo ed i notevoli benefici nutrizionali (in termini di valore nutrizionale, la farina di insetti è ricca di proteine, vitamine, minerali e grassi insaturi, posizionandosi come un'alternativa nutriente e sostenibile alle fonti proteiche tradizionali) e i vantaggi in termini di economia e sostenibilità, esistono diversi problemi associati al consumo di farina animale.

Uno dei principali problemi emergenti legati all'uso della farina di insetti, in Italia, riguarda l'accettazione da parte dei consumatori. La cultura alimentare italiana è profondamente radicata nelle tradizioni culinarie e l'introduzione di alimenti innovativi, come la farina di insetti, incontra forti resistenze culturali tra i tradizionalisti. Inoltre, ci sono preoccupazioni legate alla sicurezza alimentare e alla qualità dei prodotti derivati dagli insetti. Gli insetti, infatti, possono accumulare contaminanti dall'ambiente, come metalli pesanti e pesticidi, e possono essere vettori di patogeni se non allevati e processati correttamente.

In aggiunta, un altro rischio da considerare è quello allergologico: è importante tenere presente che gli insetti possono scatenare reazioni allergiche in individui sensibili, soprattutto in coloro che manifestano allergie ai crostacei. Questa associazione deriva dal

fatto che insetti e crostacei appartengono allo stesso *phylum*, noto come *Arthropoda*, e condividono alcune similitudini nel loro profilo proteico. Di conseguenza, le persone che reagiscono agli allergeni presenti nei crostacei potrebbero anche sviluppare una sensibilità agli allergeni presenti negli insetti (7).

REAZIONI ALLERGICHE

Sono stati descritti vari casi clinici che riportano reazioni allergiche alimentari a diversi insetti, ad esempio larve di coleotteri (i.e. *Tenebrio molitor*, *Rhynchophorus ferrugineus*, *Bruchus signaticornis*), larve di falene (i.e. *Bombyx mori*, *Imbrasia belina*, *Thaumetopoea pityocampa*, *Pyrrharctia isabella*, *Clanis bilineata*), e altri insetti come locuste, grilli, cavallette, cicale e api (8). Sono anche stati segnalati casi di reazione allergica a seguito dell'ingestione di cocciniglia del carminio (E120), un additivo colorante, ottenuto dalla femmina di *Dactylopius coccus* Costa (8). Gli insetti contengono una proteina, la tropomiosina, che è un panallergene che può causare cross-reazioni in persone allergiche all'acaro della polvere e/o ai crostacei (9,10). È fondamentale evidenziare che non tutti i pazienti allergici agli acari della polvere o ai crostacei sono a rischio, ma solo quelli sensibilizzati ai panallergeni cross-reattivi (i.e. Der p10 per gli acari della polvere o Pen a1 per i crostacei) (11,12), che andrebbero testati di routine negli ambulatori allergologici. È importante che i prodotti a base di farina di insetti siano chiaramente etichettati e che vi sia una consapevolezza diffusa riguardo a questi potenziali rischi allergici (13).

In particolare, la tropomiosina appartiene alle proteine leganti l'actina che sono coinvolte nella contrazione muscolare. La tropomiosina è stata trovata legata all'immunoglobulina E (IgE) in una percentuale compresa tra il 72% e il 98% dei pazienti allergici ai crostacei (14). Le tropomiosine di vari crostacei mostrano un'omologia di sequenza molto alta, compresa tra il 90% e il 100%, contribuendo ad una significativa cross-reattività nei test molecolari delle IgE (15). Inoltre, la tropomiosina è stata individuata anche in molluschi, blatte, nematodi e acari della polvere (Figura 2) (11). La cross-sensibilizzazione tra crostacei e acari della polvere domestica è attribuita principalmente all'IgE Pen a1 (12).

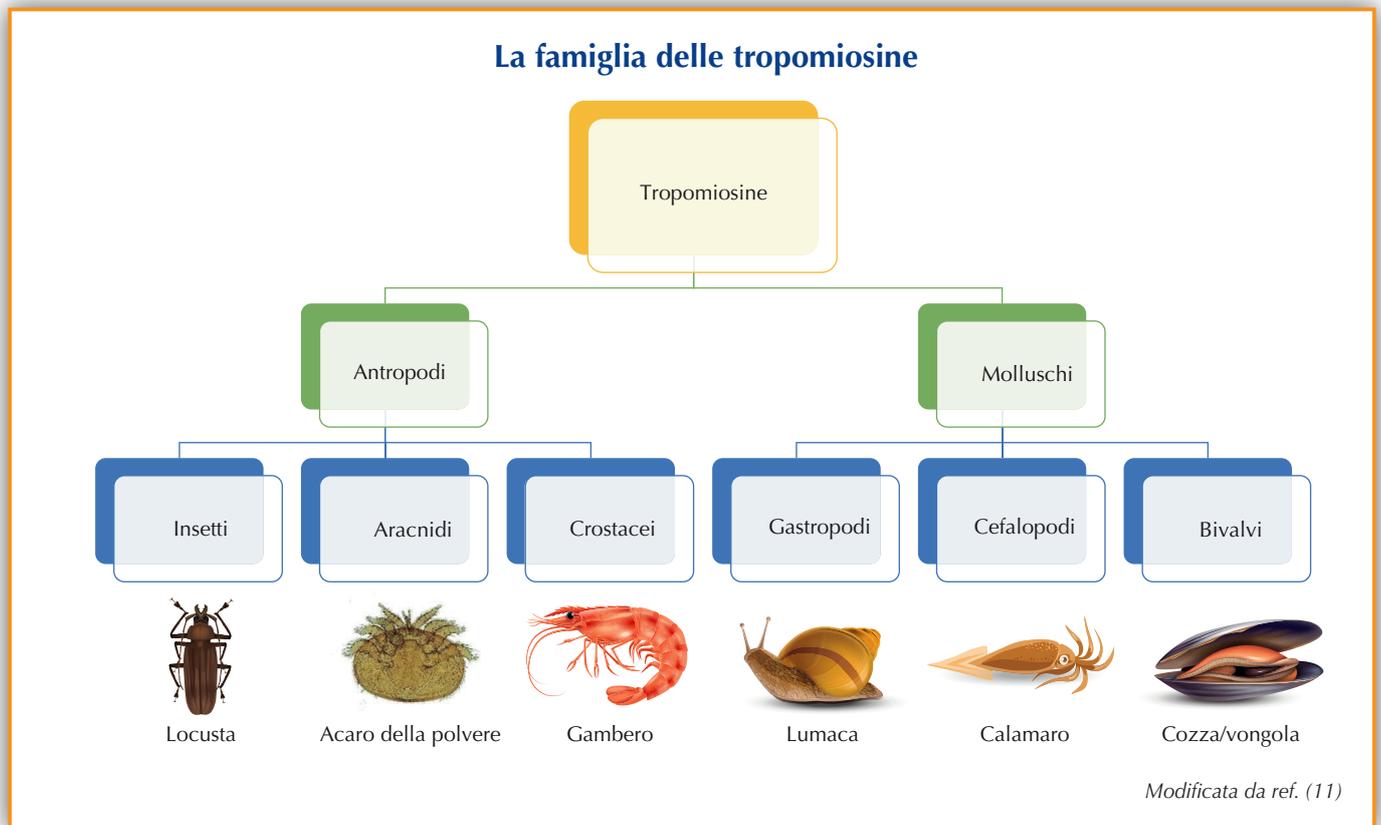


Figura 2

CONCLUSIONI

L'introduzione della farina di insetti in Italia rappresenta una promettente opportunità per creare un sistema alimentare più sostenibile e nutrizionalmente equilibrato. Tuttavia, per realizzare pienamente il potenziale di questa innovazione, è necessario affrontare una serie di sfide regolatorie, culturali e tecniche. La collaborazione tra enti regolatori, produttori, ricercatori e consumatori sarà cruciale per superare questi ostacoli e promuovere l'accettazione e l'adozione della farina di insetti nella pratica quotidiana. È essenziale lo sviluppo di campagne di sensibilizzazione e di educazione per informare il pubblico sulle proprietà nutrizionali, ambientali ed allergologiche della farina di insetti, per creare maggior consapevolezza e ridurre i rischi legati ad un consumo inconsueto. Ulteriori ricerche e misure preventive sono fondamentali per promuovere una più ampia accettazione degli insetti come fonte proteica sostenibile nel futuro alimentare globale.

Bibliografia

1. Takeo N, Nakamura M, Nakayama S, Okamoto O, Sugimoto N, Sugiura S, et al. Cochineal dye-induced immediate allergy: Review of Japanese cases and proposed new diagnostic chart. *Allergol Int.* 2018 Oct;67(4):496–505.
2. Thombare N, Kumar S, Kumari U, Sakare P, Yogi RK, Prasad N, et al. Shellac as a multifunctional biopolymer: A review on properties, applications and future potential. *Int J Biol Macromol.* 2022 Aug 31;215:203–23.
3. Khayrova A, Lopatin S, Varlamov V. Obtaining chitin, chitosan and their melanin complexes from insects. *Int J Biol Macromol.* 2021 Jan 15;167:1319–28.
4. Zhou Y, Wang D, Zhou S, Duan H, Guo J, Yan W. Nutritional Composition, Health Benefits, and Application Value of Edible Insects: A Review. *Foods.* 2022 Dec 7;11(24).
5. Ververis E, Ackerl R, Azzollini D, Colombo PA,

- de Sesmaisons A, Dumas C, et al. Novel foods in the European Union: Scientific requirements and challenges of the risk assessment process by the European Food Safety Authority. *Food Res Int.* 2020 Nov;137:109515.
- Decreto 6 aprile 2023, n. 302, "Alimenti e preparati, destinati al consumo umano, ottenuti mediante l'utilizzo della Locusta migratoria, congelata, essiccata e in polvere". [Internet]. Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/12/29/23A07041/sg>
 - He W, Li S, He K, Sun F, Mu L, Li Q, et al. Identification of potential allergens in larva, pupa, moth, silk, slough and feces of domestic silkworm (*Bombyx mori*). *Food Chem.* 2021 Nov 15;362:130231.
 - Dramburg S, Hilger C, Santos AF, de Las Vecillas L, Aalberse RC, Acevedo N, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023 Mar;34 Suppl 28:e13854.
 - Papia F, Bellia C, Uasuf CG. Tropomyosin: A panallergen that causes a worldwide allergic problem. *Allergy Asthma Proc.* 2021 Sep 1;42(5):e145–51.
 - Broekman H, Verhoeckx KC, den Hartog Jager CF, Kruizinga AG, Pronk-Kleinjan M, Remington BC, et al. Majority of shrimp-allergic patients are allergic to mealworm. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1261–3.
 - Indolfi C, Dinardo G, Klain A, Salvatori A, Esposito M, Vela V, et al. Evaluation of Der p 10 in a Cohort of European Children: Role of Molecular Diagnostics and Clinical Features. *J Immunol Res.* 2023;2023:5551305.
 - Ayuso R, Lehrer SB, Reese G. Identification of continuous, allergenic regions of the major shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Int Arch Allergy Immunol.* 2002 Jan;127(1):27–37.
 - Dinardo G, Fierro V, del Giudice MM, Urbani S, Fiocchi A. Food-labeling issues for severe food-allergic consumers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023 Jun;23(3):233–8.
 - Giannetti A, Pession A, Bettini I, Ricci G, Gianni G, Caffarelli C. IgE Mediated Shellfish Allergy in Children-A Review. *Nutrients.* 2023 Jul 12;15(14).
 - Pali-Schöll I, Meinschmidt P, Larenas-Linnemann D, Purschke B, Hofstetter G, Rodríguez-Monroy FA, et al. Edible insects: Cross-recognition of IgE from crustacean- and house dust mite allergic patients, and reduction of allergenicity by food processing. *World Allergy Organ J.* 2019;12(1):100006.

Diagnosi e terapia della febbre reumatica nel nuovo millennio

La revisione del 2015 dei criteri di Jones e le nuove raccomandazioni per la profilassi secondaria della febbre reumatica costituiscono un importante progresso nella diagnostica e trattamento di tale condizione.

Angelo Ravelli

Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini e Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova

ABSTRACT

In the past 30 years, the prevalence of rheumatic fever (RF) has markedly declined in developed countries, but it remains the leading cause of acquired heart disease in the lower-resource regions worldwide. In response to evolving epidemiological trends, the American Heart Association (AHA) introduced in 2015 a further revision of Jones criteria, tailored to distinguish between areas with low or moderate-high prevalence of the disease. Notably, the guidelines now recognize the potential diagnosis of carditis based solely on echocardiographic evidence of valvular involvement, even in the absence of clinical evidence of a cardiac murmur. Additionally, in 2009, the AHA issued the recommendations for the secondary prophylaxis of RF, outlining the optimal duration depending on the risk level and recognizing the possibility to extend benzatin-penicillin injection intervals from 3 to 4 weeks in patients with a lower risk of recurrence.

ABSTRACT

Negli ultimi 30 anni la prevalenza della febbre reumatica (FR) è notevolmente diminuita nelle nazioni industrializzate, ma questa condizione continua a rappresentare la causa principale di cardiopatia acquisita nei paesi in via di sviluppo. Con l'obiettivo di adeguare l'approccio diagnostico ai recenti mutamenti epidemiologici, l'American Heart Association (AHA) ha promulgato nel 2015 una ulteriore revisione dei criteri di Jones, differenziandoli tra le aree a bassa prevalenza e le aree a prevalenza moderata/elevata. È stata, inoltre, ammessa la possibilità di diagnosticare la cardite soltanto sulla base del riscontro ecocardiografico di interessamento valvolare, in assenza di un soffio cardiaco all'auscultazione clinica. Nel 2009 l'AHA ha pubblicato le raccomandazioni per la profilassi secondaria della FR, stabilendone la durata ottimale nelle diverse categorie di rischio e riconoscendo la possibilità di allontanare le iniezioni di benzatin-penicillina da 3 a 4 settimane nei soggetti con bassa probabilità di recidiva.

INTRODUZIONE

La febbre reumatica (FR) è una delle poche malattie reumatiche di cui sia nota l'eziologia. È causata dalla risposta autoimmune, in soggetti geneticamente predisposti, a una infezione da streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEGA), generalmente una faringo-tonsillite, più raramente una infezione cutanea (1). L'infezione streptococcica e l'insorgenza dei sintomi della FR sono separate da una latenza di 2 o 3 settimane, durante la quale il paziente è asintomatico. La malattia è principalmente connotata dallo sviluppo di infiammazione a carico delle articolazioni e del cuore, con conseguente insorgenza di artrite e insufficienza valvolare (2,3). L'interessamento dei gangli basali dell'encefalo è all'origine della corea (4). Manifestazioni cliniche meno frequenti sono rappresentate dall'eritema marginato e dei noduli sottocutanei. Tutti i segni e i sintomi della FR guariscono sempre senza reliquati, ad eccezione della cardite. Le lesioni valvolari cardiache possono, infatti, persistere o progredire dopo la risoluzione della fase acuta determinando la cosiddetta cardite reumatica cronica, una condizione caratterizzata da danno valvolare permanente e potenzialmente responsabile di complicanze gravi, come insufficienza cardiaca o stroke, e mortalità precoce (5). L'incidenza della FR nei paesi sviluppati è drasticamente diminuita negli ultimi decenni, grazie al miglioramento delle condizioni socioeconomiche e delle misure di igiene, alla riduzione dell'affollamento scolastico e familiare, al trattamento antibiotico tempestivo delle infezioni streptococciche e allo sviluppo di nuove strategie per la prevenzione delle recidive (6,7). Ciò nonostante, vengono occasionalmente segnalati in alcuni paesi occidentali focolai epidemici, che rappresentano, tuttavia, fenomeni limitati e non alterano la prevalenza globale della malattia nelle aree coinvolte. Oggigiorno la FR è in massima parte confinata alle regioni più povere del mondo e colpisce soprattutto popolazioni marginalizzate o con accesso limitato alle cure primarie. Su scala mondiale, viene riportato che circa 15,6 milioni di persone sono affette da FR e che l'1% dei bambini che vivono in Africa, Asia e America Latina hanno ricevuto la diagnosi di FR. Si stima che il 95% dei 20 milioni di casi di cardite reumatica cronica in ambito mondiale si manifestino nei paesi in via di sviluppo, dove la malattia provoca 233.000 decessi ogni anno (6,7). Negli ultimi anni vi

sono stati due importanti progressi nella diagnostica e nel trattamento della FR, che sono oggetto del presente articolo: 1) la revisione del 2015 dei criteri di Jones; 2) le nuove raccomandazioni per la profilassi secondaria.

LA REVISIONE 2015 DEI CRITERI DI JONES

La diagnosi di FR è tuttora basata sui criteri clinici descritti originariamente dal Dr. T. Duckett Jones nel 1944 (8). Nei decenni successivi, alla luce delle sopracitate variazioni epidemiologiche, i criteri sono stati modificati in più occasioni, sempre seguendo l'intento iniziale del Dr. Jones di mantenere una specificità elevata per la diagnosi di FR nelle popolazioni a basso rischio. La revisione più recente risale al 2015, quando l'*American Heart Association* (AHA) ha promosso una rettifica sostanziale che tenesse conto della marcata disparità nell'impatto della FR tra le aree a basso rischio e le aree a rischio moderato/elevato (9). Questa scelta è stata dettata dalla considerazione che la performance di un test diagnostico è influenzata dalla prevalenza della malattia nella popolazione in esame e che, conseguentemente, l'utilizzo di un unico insieme di criteri diagnostici per tutte le aree geografiche non fosse più appropriato. Sono stati, pertanto, proposti due diversi set di criteri diagnostici, uno più flessibile che privilegia la sensibilità per le aree a rischio moderato/elevato e un secondo più rigido e mirato a favorire la specificità per le aree a basso rischio (Tabella 1).

Le popolazioni a rischio moderato/elevato sono quelle dove l'incidenza di FR è > 2 per 100.000 per anno nei soggetti di età compresa tra 5 e 14 anni e la prevalenza di cardite in soggetti di tutte le età è > 1 per 1.000 per anno. In questi ambiti la poliartralgia, la monoartrite e la monoartrite sono stati aggiunti al criterio della poliartrite, la soglia della temperatura febbrile è stata abbassata a 38°C e il valore minimo della velocità di eritrosedimentazione è stato diminuito a 30 mm/h.

La seconda modifica maggiore dei criteri è stata promossa dalle crescenti evidenze a sostegno del ruolo dell'ecocardiografia Doppler nella diagnosi di cardite (10). Al criterio cardiologico è stata così aggiunta la dimostrazione ecocardiografica di un rigurgito valvolare patologico delle valvole mitrale e/o aortica, indipendentemente dalla presenza o assenza di un soffio all'auscultazione clinica (cosiddetta "cardite subclinica" o "cardite silente"). Per evitare, tuttavia, diagnosi

Revisione 2015 dei criteri di Jones per la diagnosi di FR

CRITERI MAGGIORI	
Popolazioni a basso rischio [§]	Popolazioni a rischio moderato/elevato [§]
<ul style="list-style-type: none"> • Cardite: clinica o subclinica[£] • Artrite: solo poliarticolare • Corea • Eritema marginato • Noduli sottocutanei 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardite: clinica o subclinica[£] • Artrite: monoartrite o poliartrite, poliartralgia • Corea • Eritema marginato • Noduli sottocutanei
CRITERI MINORI	
Popolazioni a basso rischio [§]	Popolazioni a rischio moderato/elevato
<ul style="list-style-type: none"> • Poliartralgia[§] • Febbre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) • VES ≥ 60 mm/h o PCR $\geq 3,0$ mg/dl • Prolungamento dell'intervallo PR, tenendo conto della variabilità legata all'età (a meno che non vi sia la cardite come criterio maggiore)[#] 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliartralgia[§] • Febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) • VES ≥ 30 mm/h o PCR $\geq 3,0$ mg/dl • Prolungamento dell'intervallo PR, tenendo conto della variabilità legata all'età (a meno che non vi sia la cardite come criterio maggiore)[#]
<p>Diagnosi di attacco iniziale: 2 criteri maggiori oppure 1 criterio maggiore e 2 criteri minori Diagnosi di recidiva: 2 criteri maggiori oppure 1 criterio maggiore e 2 criteri minori oppure 3 criteri minori</p>	
<p>§ Le popolazioni a basso rischio sono quelle con un'incidenza di FR ≤ 2 per 100.000 bambini in età scolare o una prevalenza di cardite reumatica in tutte le età ≤ 1 per 1000 abitanti per anno. £ La cardite subclinica è stabilita attraverso l'esame ecocardiografico in accordo con le definizioni dell'AHA (vedi tabelle 2 e 3). § La poliartralgia deve essere considerata un criterio maggiore soltanto nelle popolazioni a rischio moderato/elevato dopo l'esclusione di altre cause. Analogamente alle versioni precedenti dei criteri di Jones, l'eritema marginato e i noduli sottocutanei rappresentano raramente criteri maggiori isolati. Le manifestazioni articolari possono essere soltanto considerate come criteri maggiori oppure minori, ma non come entrambi i criteri nello stesso paziente. # Il valore della PCR deve essere superiore al limite massimo di normalità del laboratorio. Poiché la VES può modificarsi durante il decorso della FR, si devono utilizzare i valori massimi osservati.</p> <p>Acronimi: FR, febbre reumatica; VES, velocità di sedimentazione eritrocitaria; PCR, proteina C-reattiva; AHA, American Heart Association.</p> <p style="text-align: right;"><i>Modificato da ref. (9)</i></p>	

Tabella 1

improprie o in eccesso di cardite subclinica, l'AHA si è premurata di promulgare precisi criteri ecocardiografici e morfologici di valvulopatia mitralica e aortica (9) (Tabelle 2 e 3).

Una ulteriore variazione rispetto ai criteri del passato è costituita dalla definizione delle combinazioni di criteri maggiori e minori non soltanto per la diagnosi dell'attacco iniziale, ma anche per l'identificazione delle recidive di FR. Rimane imprescindibile la conferma colturale (con il tampone faringeo) o sierologica (attraverso la dimostrazione di una elevazione significativa dei titoli anticorpali anti-streptococco) di una recente infezione da SBEGA. Fa eccezione soltanto la corea, per la quale, in ragione della possibile insorgenza dopo una lunga latenza dall'infezione streptococcica, non è richiesta la dimostrazione della recente infezione.

Criteri ecografici 2D e Doppler per la diagnosi di cardite silente. Tutti i criteri devono essere presenti

RIGURGITO MITRALICO
<ul style="list-style-type: none"> • Visibile in almeno due proiezioni; • Lunghezza ≥ 2 cm in almeno 1 proiezione; • Velocità di picco > 3 m/s; • Rigurgito olosistolico.
RIGURGITO AORTICO
<ul style="list-style-type: none"> • Visibile in almeno due proiezioni; • Lunghezza ≥ 1 cm in almeno 1 proiezione; • Velocità di picco > 3 m/s; • Rigurgito pandiastolico.
<i>Modificato da ref. (13)</i>

Tabella 2

LE NUOVE RACCOMANDAZIONI PER LA PROFILASSI SECONDARIA

Il trattamento della FR dopo la fase acuta è incentrato sulla prevenzione delle recidive e sulla prosecuzione della terapia della malattia cardiaca residua, inclusa la prevenzione dell'endocardite batterica. Il cardine di questo approccio è rappresentato dalla profilassi

antibiotica contro la faringite streptococcica, che si è dimostrata altamente efficace sia nel ridurre le ricorrenze di FR che nel prevenire la progressione del danno valvolare (11,12). Il rationale della profilassi antibiotica si basa sulla nozione che i pazienti con un primo episodio di FR hanno un rischio aumentato (tra il 25-75%) di sviluppare un secondo attacco dopo una nuova infezione da SBEGA e che l'infezione non deve essere necessariamente sintomatica per indurre una recidiva di FR. È noto che il rischio di ricorrenze è più elevato nei primi 5 anni dopo l'attacco iniziale, si riduce nel tempo ed è più basso nell'età più avanzata e nelle popolazioni con minore prevalenza di FR.

Le raccomandazioni pubblicate nel 2009 dall'AHA e approvate dall'*American Academy of Pediatrics* indicano che la profilassi secondaria deve essere iniziata immediatamente dopo l'attacco acuto di FR o in presenza di corea isolata o di cardite reumatica cronica. L'intervento terapeutico preferibile (e più efficace) è rappresentato dall'iniezione intramuscolare di benzatin-penicillina al dosaggio di 600.000 unità nei bambini di peso < 27 kg e di 1.200.000 unità nei bambini di peso ≥ 27 kg (13). Nei soggetti residenti in aree a prevalenza moderata/elevata, a rischio elevato di sviluppare infezioni streptococciche o con cardite severa la benzatin-penicillina deve essere somministrata ogni 3 settimane. L'intervallo tri-settimanale è giustificato dalla nozione che i livelli sierici del farmaco possono scendere al di sotto della soglia protettiva nella quarta settimana dopo la somministrazione. È stato, tuttavia, riportato che nelle popolazioni a basso rischio l'iniezione ogni 28 giorni ha effetto protettivo soddisfacente, purché si rispetti rigorosamente questa scadenza (14,15).

Criteria ecocardiografici morfologici di cardite reumatica

INTERESSAMENTO ACUTO DELLA VALVOLA MITRALE

- Dilatazione dell'*annulus* mitralico;
- Elongazione delle corde tendinee;
- Rottura di una corda tendinea con insufficienza mitralica acuta;
- Prolasso del lembo anteriore e meno frequentemente di quello posteriore;
- Lesioni nodulari dei lembi valvolari.

INTERESSAMENTO CRONICO DELLA VALVOLA MITRALE (NON VISIBILE NELLA FASE ACUTA)

- Ipsessimento dei lembi valvolari;
- Ipsessimento e fusione delle corde tendinee;
- Limitata mobilità dei lembi valvolari;
- Calcificazioni.

INTERESSAMENTO ACUTO E CRONICO DELLA VALVOLA AORTICA

- Ipsessimento focale o simmetrico dei lembi valvolari;
- Alterata chiusura dei lembi valvolari durante la sistole;
- Limitata mobilità dei lembi valvolari;
- Prolasso dei lembi valvolari.

Modificato da ref. (13)

Tabella 3

Durata suggerita della profilassi secondaria

CATEGORIA DI RISCHIO	DURATA DOPO L'ULTIMO ATTACCO DI FEBBRE REUMATICA
Febbre reumatica senza cardite	5 anni o fino all'età di 21 anni, scegliendo il periodo più lungo
Febbre reumatica con cardite, ma senza alterazioni valvolari cardiache residue	10 anni o fino all'età di 21 anni, scegliendo il periodo più lungo
Febbre reumatica con cardite e con alterazioni valvolari cardiache persistenti	10 anni o fino all'età di 40 anni, scegliendo il periodo più lungo, a volte per tutta la vita

Modificato da ref. (13)

Tabella 4

La profilassi penicillinica per via orale è accettabile nei pazienti senza interessamento cardiaco e nei quali sia assicurata una aderenza terapeutica soddisfacente. Un'alternativa alla penicillina orale è offerta dai sulfamidici, che, ancorché privi della capacità di eradicare lo SBEGA, hanno efficacia analoga a quella della penicillina nella profilassi contro le infezioni streptococciche ricorrenti. La profilassi deve essere condotta in tutti i pazienti, indipendentemente dalla presenza o meno di cardite, per un minimo di 5 o 10 anni, a seconda della presenza o meno di cardite, o fino all'età di 21 anni, scegliendo la durata più lunga. I pazienti con cardite cronica e danno valvolare persistente dovrebbero idealmente protrarre la profilassi fino a 40 anni o addirittura a vita (Tabella 4). La profilassi deve essere ripresa dopo l'intervento di riparazione delle lesioni valvolari. In merito ai pazienti il cui quadro clinico non soddisfa i criteri di Jones, ma per i quali il medico curante ha, comunque, il sospetto che si possa trattare di una FR (cosiddetta FR "possibile"), l'AHA suggerisce di prescrivere prudenzialmente una profilassi secondaria per 12 mesi e di rivalutare il paziente al termine di questo periodo con anamnesi, esame clinico e ripetizione dell'ecocardiografia.

CONCLUSIONI

La revisione 2015 dei criteri di Jones ha reso più razionale la diagnosi di FR, riconoscendo il diverso peso delle manifestazioni cliniche in popolazioni con differente prevalenza della malattia. Ha, inoltre, riconosciuto il ruolo dell'ecocardiografia nell'identificazione della cardite, promulgando al tempo stesso definizioni precise delle alterazioni ecocardiografiche specifiche, mirate a evitare eccessi o errori diagnostici. Le nuove raccomandazioni per la profilassi secondaria hanno stabilito con chiarezza la sua durata nelle diverse categorie di rischio, ma hanno anche consentito di allungare a 28 giorni l'intervallo tra le somministrazioni nei soggetti a basso rischio di recidive. È, comunque, importante segnalare che, sebbene la raccomandazione sull'impiego della penicillina nella profilassi abbia basi solide (Classe I = benefici largamente maggiori dei rischi), il livello di evidenza delle raccomandazioni sulla durata della profilassi suggerite dall'AHA è minimo (Livello C = raccomandazioni derivate da opinione degli esperti, studi su popolazioni limitate o *standard*

of care). Sono, quindi, necessari ulteriori studi a lungo termine e su casistiche sufficientemente ampie per stabilire la durata ottimale della profilassi secondaria nei paesi a bassa prevalenza, tra i quali è presumibilmente inclusa l'Italia.

Bibliografia

1. Cunningham MW, 2012, Streptococcus and rheumatic fever, *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 408-16.
2. Ganesan Karthikeyan, Luiza Guilherme. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2018; 392: 161-74.
3. Alsaied K, Uziel Y, Weiss PF. Reactive arthritis. In: Petty RE, Laxer RN, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8th Edition. Elsevier Inc., Philadelphia, 2021, pagg. 613-30.
4. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, and Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 2003; 9: 914-20.
5. Dougherty S, Okello E, Mwangi J, et al. Rheumatic heart disease: JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 81-94.
6. Tibazarwa KB, Volmink JA, and Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008; 94: 1534-1540.
7. Seckeler MD, and Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, *Clin.Epidemiol* 2011; 3: 67-84.
8. Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever, *JAMA* 1944; 126: 481-4.
9. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 1806-18.
10. Roberts K, Colquhoun S, Steer A, et al. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 49-58.
11. Rentta NN, Bennett J, Leung W, et al. Medical

- treatment for rheumatic heart disease: a narrative review. *Heart Lung Circ* 2022; 31: 1463-70.
12. Vervoort D, Yilgwan CS, Ansong A, et al. Tertiary prevention and treatment of rheumatic heart disease: a National Heart, Lung, and Blood Institute working group summary. *BMJ Glob Health* 2023; 8 (Suppl 9): e012355.
 13. 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: 1541-1551.
 14. Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Three- versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics* 1996; 97: 984-8.
 15. Spinetto H, Lennon D, Horsburgh M. Rheumatic fever recurrence prevention: a nurse-led programme of 28-day penicillin in an area of high endemicity. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 228-34.

L'Encefalomielite Acuta Disseminata (ADEM)

Si definisce ADEM una patologia infiammatoria demielinizzante immunomediata del sistema nervoso centrale, acuta e spesso monofasica, caratterizzata da lesioni multifocali a carico della sostanza bianca. La presenza di encefalopatia e il riscontro di specifici autoanticorpi su siero e liquor sono fondamentali per la diagnosi differenziale e l'avvio di un trattamento tempestivo è essenziale per una guarigione completa.

*Ginevra Gargiulo, Francesco Dianin, Chiara Corso, Chiara Ferrari, Giovanni Lepore, Eugenia Spreafico, Thomas Foidelli
Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia*

ABSTRACT

Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) is a monophasic neurological condition, characterized by multifocal demyelinating lesions in the central nervous system. Although its etiopathogenesis is complex and not fully understood, it involves immune-mediated mechanisms that trigger widespread inflammation and damage to the myelin structures. ADEM primarily affects the pediatric population, with a slightly higher prevalence in males than females. The onset of the disease is often preceded by viral infections or, in some cases, vaccinations, although the causal correlation remains a matter of discussion. Diagnosis is based on clinical, radiological, and laboratory criteria, and requires the exclusion of other causes of demyelination. The presence of autoantibodies, like anti-MOG-Abs, is the key to define specific clinical phenotypes and prognostic factors. The treatment focuses on reducing inflammation and acute neurological symptoms, using high-dose corticosteroids as first-line therapy. Despite a good prognosis, some patients may develop long-

term complications, such as persistent neurological deficits or recurrent episodes of demyelination. Therefore, an adequate clinical follow-up is essential to monitor the disease's progression over time and to early identify any complications.

ABSTRACT

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) rappresenta una patologia neurologica monofasica, caratterizzata da lesioni demielinizzanti multifocali nel sistema nervoso centrale. Sebbene la sua eziopatogenesi sia complessa e non completamente compresa, coinvolge meccanismi immunomediati che scatenano un'inflammatione diffusa e danni alle strutture mieliniche.

L'ADEM colpisce principalmente la popolazione pediatrica, con una prevalenza leggermente maggiore nei maschi rispetto alle femmine. L'insorgenza della malattia è spesso preceduta da infezioni virali o, in alcuni casi, da vaccinazioni, anche se la correlazione causale rimane oggetto di discussione.

La diagnosi si basa su criteri clinici, radiologici e di laboratorio, e richiede l'esclusione di altre cause di infiammazione e demielinizzazione. Il riscontro di autoanticorpi, come gli anti-MOG, permette di descrivere fenotipi neurologici peculiari e definire più precisamente la prognosi. Il trattamento si concentra sulla riduzione dell'infiammazione e dei sintomi neurologici acuti, con l'uso di corticosteroidi ad alte dosi come terapia di prima linea. Nonostante la prognosi favorevole, alcuni pazienti possono sviluppare complicanze a lungo termine, come deficit neurologici persistenti o episodi ricorrenti di demielinizzazione. Pertanto, è essenziale un adeguato *follow-up* clinico per monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo e per identificare precocemente eventuali complicanze.

INTRODUZIONE

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) è un'affezione acuta e monofasica, caratterizzata da lesioni demielinizzanti, multifocali, di tipo infiammatorio, prevalentemente a carico della sostanza bianca del sistema nervoso centrale (SNC). L'ADEM ha una patogenesi immunomediata e, insieme ad altre patologie (tra cui, ad esempio, la sclerosi multipla), fa parte del più ampio ventaglio delle sindromi demielinizzanti acquisite dell'età pediatrica (ADS), con le quali condivide analogie e differenze cliniche e prognostiche.

EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA

L'incidenza annua stimata dell'ADEM è di 0,2-0,5/100.000 bambini con un'età media di insorgenza compresa tra i 3 e i 7 anni, con una lieve prevalenza nel sesso maschile (1,2-2,6:1 M:F). Circa il 75% dei casi sono preceduti da sintomi di infezione virale, tipicamente del tratto respiratorio superiore (1,2). L'ADEM è più frequente nei mesi invernali, durante i quali aumenta la prevalenza di diverse malattie infettive virali respiratorie e gastrointestinali. L'incidenza dell'ADEM è di circa 1/1.000 casi di morbillo, 1/10.000 casi di varicella e 1/20.000 casi di infezione da virus della rosolia. Altri agenti infettivi associati a quadri di ADEM sono i virus della famiglia *Herpesviridae* (HSV, HHV-6, CMV, EBV), SARS-CoV-2, o batteri come il *Mycoplasma Pneumoniae*. Quadri patologici compatibili con ADEM sono stati descritti anche come complicanza della neuroborre-

liosi, dell'infezione da HTLV-1, da HIV, da encefalite giapponese B e da malaria (2,4,5,6,7). In rari casi l'insorgenza può essere preceduta o scatenata anche da vaccinazioni, la cui correlazione causale rimane tuttavia controversa (3).

PATOGENESI

La patogenesi dell'ADEM non è ancora completamente nota. Si ipotizza che, durante un'infezione, particolari epitopi del patogeno strutturalmente somiglianti ad antigeni *self* (nello specifico antigeni che costituiscono il rivestimento mielinico, come la proteina basica della mielina MBP, la proteina proteolipidica PLP, o la glicoproteina mielinica oligodendrocitaria MOG), possano attivare una risposta immunitaria aberrante per cui i linfociti T cross-reattivi attraversano la barriera ematoencefalica (BEE), reclutando all'interno del SNC altri linfociti e macrofagi, determinando un'infiammazione nel SNC ed una reazione immunitaria diretta contro la mielina che porta alla demielinizzazione. Le citochine e le chemochine rilasciate in risposta all'infiammazione contribuiscono ulteriormente al danno neurologico (4). Oltre al mimetismo molecolare, sono state avanzate altre ipotesi per spiegare il meccanismo fisiopatologico dell'ADEM:

- una inibizione da parte di alcuni virus dei linfociti T-soppressori, che hanno a loro volta il ruolo di inibire la reazione immune;
- un danno virale diretto degli oligodendrociti o degli astrociti.

QUADRO CLINICO

L'ADEM ha un ampio spettro clinico di manifestazioni. In media, il periodo di latenza che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza dei sintomi è di circa 12 giorni (può variare da alcune ore a circa un mese). La sintomatologia prodromica comprende sintomi del tutto aspecifici quali febbre, cefalea e nausea, per una durata di circa 3-4 giorni prima dell'esordio dei sintomi neurologici. Febbre, mal di testa, vomito e meningismo sono spesso presenti al momento della presentazione iniziale.

La fase acuta di malattia dura da due a quattro settimane: dapprima compare l'encefalopatia, variabilmente associata ad un corteo di deficit neurologici

focali interessanti uno o più distretti (Tabella 1) (1,2). La presenza di encefalopatia è un criterio fondamentale per la diagnosi di ADEM (8), e si manifesta con irritabilità (36%), sonnolenza (50%), confusione (8%), ottundimento (20%) o coma (16%) (9). Nel 25% dei casi di ADEM si rende necessario un trasferimento in un reparto intensivo per encefalopatia severa, convulsioni, paralisi coinvolgente il diaframma (1,10). In assenza di encefalopatia, il quadro clinico neurologico mono- o multifocale andrà classificato come *Clinically Isolated Syndrome* (CIS), e non come ADEM: tale distinzione è prognosticamente importante, perché il rischio di progressione a sclerosi multipla è molto più alto dopo un evento CIS piuttosto che dopo un'ADEM, soprattutto se avviene in soggetti adolescenti e di sesso femminile.

All'encefalopatia tipicamente si associano segni neurologici multifocali, che sono determinati dalla localizzazione spaziale delle lesioni demielinizzanti all'interno del SNC. La progressione dei segni neurologici verso il nadir di solito avviene in quattro-sei giorni. Le manifestazioni neurologiche più comuni della ADEM includono segni piramidali, emiparesi acuta, atassia cerebellare, neuropatie craniche, tra cui neurite ottica e mielite trasversa, i cui sintomi sono paralisi flaccida degli arti inferiori, alterazioni della sensibilità e disfunzione vescicale.

Segni e sintomi neurologici dell'ADEM	
SEGNI E SINTOMI IN FASE ACUTA	PREVALENZA
Encefalopatia	100%
Febbre	12-68%
Cefalea	6-64%
Crisi epilettiche (focali o generalizzate)	12-50%
Deficit dei nervi cranici	18-39%
Disturbi del linguaggio	7-44%
Segni piramidali	18-60%
Deficit sensoriali	0-9%
Atassia cerebellare	36-47%
Neurite ottica	1-15%
Disturbi dell'apparato urinario	6-25%

Modificato da ref. (1)

Tabella 1

APPROCCIO CLINICO E DIAGNOSI

La diagnosi di ADEM è basata sui criteri del 2007 dell'*International Pediatric Multiple Sclerosis Society Group* (IPMSSG), revisionati nel 2013 (Tabella 2) (11,12).

La diagnosi dovrebbe essere sospettata in un bambino che sviluppa anomalie neurologiche multifocali associate ad encefalopatia acuta (i.e. confusione, eccessiva irritabilità o alterazione del livello di coscienza), in particolare se l'esordio avviene entro due settimane dopo un'infezione virale. I bambini con sospetta ADEM dovrebbero essere sottoposti ai seguenti approfondimenti diagnostici e strumentali specifici:

- **Risonanza magnetica (RM) cerebrale con e senza mezzo di contrasto:** i criteri IPMSSG per la diagnosi di ADEM sono in buona misura legati al dato neuroradiologico ed al suo andamento nel corso del tempo. Tipico è il riscontro di ampie lesioni diffuse iper-intense in T2/*Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), scarsamente demarcate e con principalmente il coinvolgimento della sostanza bianca encefalica, con o senza lesioni alla sostanza grigia

Criteri diagnostici dell'ADEM	
CARATTERISTICHE CLINICHE (DEVONO ESSERE TUTTE SODDISFATTE)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Un primo evento multifocale, clinico del SNC con presunta causa infiammatoria demielinizzante; 2. Encefalopatia che non può essere spiegata da febbre, malattia sistemica o sintomi post-ictali; 3. Anomalie tipiche alla risonanza magnetica (RM) cerebrale durante la fase acuta (tre mesi); 4. Assenza di progressione clinica o neuroradiologica (RM) a 3 o più mesi dall'esordio. 	
LESIONI CARATTERISTICHE DI ADEM ALLA RM CEREBRALE	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lesioni diffuse, scarsamente demarcate, di grandi dimensioni (>1 a 2 cm) che coinvolgono principalmente la sostanza bianca; 2. Lesioni della sostanza grigia profonda (ad esempio, coinvolgendo il ganglio basale o il talamo) possono essere presenti; 3. Assenza di lesioni ipo-intense T1 nella sostanza bianca (tipiche di SM). 	

Modificato da ref. (12)

Tabella 2

- profonda (50% dei casi) più spesso simmetriche, raramente ipo-intense in T1 (13) (Figura 1);
- **RM del midollo spinale con e senza mezzo di contrasto:** il coinvolgimento del midollo spinale nell'ADEM si manifesta tipicamente con un quadro di mielite trasversa con vaste lesioni intra-midollari confluenti che si estendono su più metameri contigui (>3) con aspetto rigonfio del midollo spinale (14);
 - **Rachicentesi:** non sussistono riscontri specifici su liquor cefalorachidiano per diagnosi di ADEM. L'esame chimico fisico del liquor, l'esame colturale e la ricerca di acidi nucleici (DNA o RNA) dei principali virus neurotropi tramite tecnica *Polymerase Chain Reaction* (PCR) sono utili in prima istanza per escludere encefalomieliti di origine infettiva. Di frequente riscontro è una modesta pleiocitosi a predominanza linfocitaria. Talvolta si osserva un rialzo delle proteine, mentre la presenza delle bande oligoclonali si manifesta solo nello 0-20% dei casi (15);
 - **Ricerca di autoanticorpi su siero e su liquor:** la ricerca di anticorpi anti-MOG e anti-acquaporina 4 (AQP4) sia su siero che su liquor è indispensabile nella diagnosi

differenziale. L'ADEM può infatti costituire il fenotipo di presentazione di un *MOG-associated disorder* (MOGAD) o di un *neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMO-SD). Gli anticorpi anti-MOG vengono riscontrati fino al 66% dei casi di ADEM pediatriche e sono associati a livello prognostico ad un possibile andamento recidivante della patologia (nel 50% dei casi di persistente positività degli anticorpi anti-MOG). Tuttavia, la presenza di anticorpi anti-MOG rende estremamente improbabile l'evoluzione a sclerosi multipla (1,16).

- **Elettroencefalogramma (EEG):** l'EEG viene spesso registrato in acuto a causa del quadro di encefalopatia e/o degli eventi critici all'esordio. In acuto, la maggior parte degli EEG risultano anormali, in genere con riscontro di un diffuso rallentamento del tracciato. Non è tuttavia presente una chiara associazione tra i riscontri elettroencefalografici e quelli neuroradiologici. L'epilessia costituisce una complicanza possibile dell'ADEM (0-16%) (17), in particolare nei pazienti che esordiscono con crisi convulsive o che presentano episodi di demielinizzazione recidivanti (spesso coincidenti con i pazienti con positività anti-MOG).

Lesioni demielinizzanti della sostanza bianca, diffuse e simmetriche, iper-intense in FLAIR (sinistra) e T2 (centro), ed estese anche al midollo spinale con quadro di mielite trasversa longitudinalmente estesa (destra)

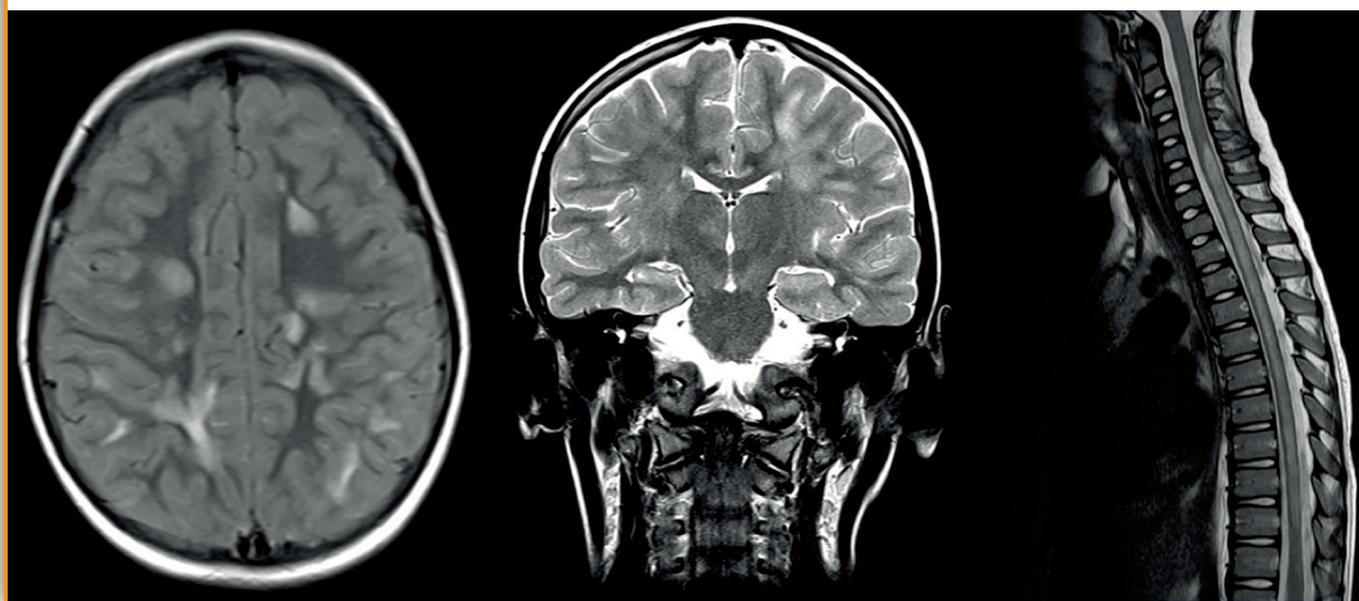


Figura 1

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale è molto ampia, ed include: meningiti, encefaliti e meningoencefaliti infettive, sclerosi multipla, disordini dello spettro delle neuromieliti ottiche (NMO-SD), disordini associati agli anticorpi anti-MOG (MOGAD), leucodistrofia, vasculiti con interessamento centrale, alcune neoplasie cerebrali (i.e. linfomi del SNC) e linfocitocitosi emofagocitica isolata del SNC.

TERAPIA

Il trattamento principale per l'ADEM è rappresentato da glucocorticoidi per via endovenosa ad alte dosi (18,19). La posologia più comunemente utilizzata è metilprednisolone (MPD) a 20-30 mg/kg/die (dose massima 1000 mg/die) per 3-5 giorni, con successivo lento *tapering* per via orale (i.e. con prednisone) in 8-12 settimane (15). Un approccio terapeutico alternativo è costituito dall'uso di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) al dosaggio totale di 1-2 g/kg somministrate in singola dose o suddivisa su 3-5 giorni (generalmente 0.4 g/kg/die per 5 giorni). Il deterioramento continuo o l'assenza di miglioramento significativo a cinque-sette giorni dall'inizio del trattamento dovrebbero segnalare la necessità di un trattamento alternativo e più aggressivo, come ad esempio la plasmaferesi (1,2,20).

PROGNOSI E CONCLUSIONI

Nella maggior parte dei casi la guarigione è completa, con il recupero delle funzioni neurologiche compromesse con tempistiche variabili, in media dopo 30 giorni dalla dimissione. La mortalità correlata all'evento acuto è stimata tra lo 0 ed il 3% (1,9,21). Sebbene l'ADEM sia per definizione una malattia monofasica, in circa un terzo dei casi, l'evento demielinizante può essere ricorrente nel tempo, individuando sottotipi di malattia differenti (ADEM multifasica, tipica delle MOGAD e spesso associata a ricorrenza a carico del nervo ottico – ADEM-ON) o diagnosi alternative (sclerosi multipla). La diagnosi di sclerosi multipla dopo un primo evento di ADEM si osserva nello 0-17% dei casi. Fattori di rischio in tal senso sono la presenza di bande oligoclonali, negatività agli anticorpi anti-MOG e riscontri atipici in RM. Nonostante la prognosi favorevole, alcuni pazienti possono sviluppare complicanze

a lungo termine: ad esempio, nei casi con quadro clinico di mielite trasversa e con neurite ottica possono persistere, rispettivamente, deficit motori o riduzione dell'acuità visiva, come deficit neurologici persistenti o episodi ricorrenti di demielinizzazione. Pertanto, è essenziale un adeguato *follow-up* clinico per monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo e per identificare precocemente eventuali complicanze.

Bibliografia

1. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol*. 2019 Nov;100:26-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017.
2. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S23-36. doi: 10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f.
3. Chen Y, Ma F, Xu Y, Chu X, Zhang J. Vaccines and the risk of acute disseminated encephalomyelitis. *Vaccine*. 2018 Jun 18;36(26):3733-3739. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.063.
4. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child*. 2003 Feb;88(2):122-4. doi: 10.1136/adc.88.2.122.
5. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, Saia GF, Collura F, Colomba C. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2021 Jun 2;47(1):123. doi: 10.1186/s13052-021-01066-9.
6. Stüve O, Zamvil SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol*. 1999 Aug;12(4):395-401. doi: 10.1097/00019052-199908000-00005.
7. Kim SC, Jang HJ, Han DJ. Acute disseminated encephalomyelitis after renal transplantation in patients with positive Epstein-Barr virus antibody. *Transplant Proc*. 1998 Nov;30(7):3139. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00967-1.

8. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8.
9. Fridinger SE, Alper G. Defining encephalopathy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2014 Jun;29(6):751-5. doi: 10.1177/0883073813489732.
10. Absoud M, Parslow RC, Wassmer E, Hemingway C, Duncan HP, Cummins C, Lim MJ; UK & Ireland Childhood CNS Inflammatory Demyelination Working Group and the the Paediatric Intensive Care Audit Network. Severe acute disseminated encephalomyelitis: a paediatric intensive care population-based study. *Mult Scler*. 2011 Oct;17(10):1258-61. doi: 10.1177/1352458510382554.
11. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8.
12. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.
13. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1408-25. doi: 10.1177/0883073812455104. Epub 2012 Aug 21.
14. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1224-31. doi: 10.1212/wnl.59.8.1224.
15. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000 Dec;123 Pt 12:2407-22. doi: 10.1093/brain/123.12.2407.
16. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, Jitrapaikulsan J, Kothapalli N, Tillema JM, Chen J, Weinschenker B, Wingerchuk D, Sagen J, Gadoth A, Lennon VA, Keegan BM, Lucchinetti C, Pittock SJ. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1355-1363. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1814.
17. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1308-12. doi: 10.1212/wnl.56.10.1308.
18. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1408-25. doi: 10.1177/0883073812455104.
19. Gray MP, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Jun;32(6):395-400. doi: 10.1097/PEC.0000000000000825.
20. Stricker RB, Miller RG, Kiproff DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apher*. 1992;7(4):173-9. doi: 10.1002/jca.2920070403.
21. Absoud M, Lim MJ, Chong WK, De Goede CG, Foster K, Gunny R, Hemingway C, Jardine PE, Kneen R, Likeman M, Nischal KK, Pike MG, Sibtain NA, Whitehouse WP, Cummins C, Wassmer E; UK and Ireland Childhood CNS Inflammatory Demyelination Working Group. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler*. 2013 Jan;19(1):76-86. doi: 10.1177/1352458512445944.

Allergia alle proteine del latte: quale formula scegliere?

Le linee guida DRACMA evidenziano l'importanza di un approccio diagnostico accurato per confermare la diagnosi di APLV e si focalizzano sulla scelta della più corretta formula sostitutiva. L'aggiunta di probiotici può avere effetti benefici sulla salute intestinale e sul sistema immunitario, migliorando la tolleranza alimentare e riducendo l'infiammazione.

Maurizio Mennini, Luigi Principessa, Melania Evangelisti, Mariangela Bernabucci, Claudia Pacchiarotti, Cristiana De Felice Ciccoli, Alessandro Ferretti, Pasquale Parisi, Giovanni Di Nardo, Jacopo Pagani
Unità Operativa di Pediatria, Dipartimento di Neuroscienze Salute Mentale ed Organi di Senso (NESMOS) - Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea – Sapienza Università di Roma, Italia

ABSTRACT

Cow's milk protein allergy (CMPA) is one of the most common food allergies in pediatrics, with a prevalence ranging between 1% and 7.5%. Managing CMPA, in the absence of breastfeeding, requires the use of alternative formulas free of cow's milk proteins. This article describes the recommendations of the Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines from the World Allergy Organization (WAO) regarding the choice of substitute formulas for children with CMPA. The guidelines, updated through the rigorous Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach, highlight the importance of accurate diagnosis and appropriate use of allergy testing. Once the diagnosis is confirmed, the recommendations focus on the use of extensively hydrolyzed formulas (EHF), amino acid-based formulas (AAF), or plant-based formulas. Partially hydrolyzed formulas are deemed ineffective. The

inclusion of probiotics in formulas is viewed as a potential intervention to improve immunological tolerance. EHF or ryce formula are recommended as the first line of intervention, followed by AAF in cases of intolerance. Soy-based formulas are an alternative option. Probiotics can modulate the immune system and improve tolerance to milk proteins. However, further research is needed to confirm their long-term efficacy. The choice of formula must be personalized and supervised by healthcare professionals. The WAO recommendations emphasize the importance of continuous medical supervision and parent education to ensure adequate management of CMPA and improve the quality of life for affected children.

ABSTRACT

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è una delle allergie alimentari più comuni in pediatria, con una prevalenza compresa tra l'1% e il 7,5%. La gestione dell'APLV, in assenza di allattamento materno,

richiede l'uso di formule alternative prive di proteine del latte vaccino. Questo articolo descrive le raccomandazioni delle linee guida *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy* (DRACMA) della *World Allergy Organization* (WAO) sulla scelta delle formule sostitutive per i bambini con APLV. Le linee guida, aggiornate attraverso il rigoroso approccio *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), evidenziano l'importanza di una diagnosi accurata e di un uso appropriato dei test allergometrici. Una volta confermata la diagnosi, le raccomandazioni si focalizzano sull'uso di formule idrolizzate estensive (EHF), formule a base di aminoacidi (AAF) o formule di derivazione vegetale. Le formule parzialmente idrolizzate sono considerate inefficaci. L'inclusione di probiotici nelle formule è vista come un intervento potenziale per migliorare la tolleranza immunologica. Le EHF o quelle idrolizzate di riso sono consigliate come prima linea di intervento, seguite dalle AAF nei casi di intolleranza. Le formule derivate dalla soia sono un'opzione alternativa. L'uso di probiotici può modulare il sistema immunitario e migliorare la tolleranza alle proteine del latte. Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie per confermare la loro efficacia a lungo termine. La scelta della formula deve essere personalizzata e supervisionata da professionisti sanitari. Le raccomandazioni della WAO enfatizzano l'importanza della supervisione medica continua e dell'educazione dei genitori per garantire un'adeguata gestione dell'APLV e migliorare la qualità della vita dei bambini affetti.

INTRODUZIONE

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è una delle allergie alimentari più comuni in ambito pediatrico, con una prevalenza compresa tra 1% e 7,5% (1). La gestione dell'APLV, in assenza di allattamento materno, richiede l'uso di formule alternative prive di proteine del latte vaccino.

Questo articolo ha l'obiettivo di descrivere le raccomandazioni delle linee guida DRACMA (in inglese *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*), aggiornate della *World Allergy Organization* (WAO) in merito alla scelta della più corretta formula sostitutiva per i bambini affetti da APLV (2).

LINEE GUIDA WAO: PANORAMICA

L'aggiornamento delle linee guida DRACMA è avvenuto attraverso l'applicazione del rigoroso approccio GRADE (in inglese *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (3,4).

Esse evidenziano l'importanza di un approccio diagnostico accurato, che includa la storia clinica dettagliata, un appropriato impiego di test allergometrici cutanei e del test di provocazione orale, per confermare la diagnosi di APLV.

Una volta che la diagnosi è confermata, le raccomandazioni si focalizzano sull'uso di formule idrolizzate estensive, formule a base di aminoacidi o formule di derivazione vegetale per la gestione dietetica dei bambini con APLV, sottolineando l'inefficacia delle formule parzialmente idrolizzate per questa categoria di pazienti.

Inoltre, le linee guida discutono l'inclusione di probiotici nelle formule come potenziale intervento per migliorare la tolleranza immunologica. La WAO sottolinea anche l'importanza di un monitoraggio continuo e di un *follow-up* regolare per valutare la tolleranza alimentare e adattare la gestione dietetica nel tempo, fornendo un supporto continuo alle famiglie e ai *caregivers*.

FORMULE ARTIFICIALI POTENZIALMENTE UTILIZZABILI PER L'ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE: FORMULE IDROLIZZATE ESTENSIVE, FORMULE AMINOACIDICHE E FORMULE VEGETALI

Le formule idrolizzate estensive (EHF) sono consigliate come prima linea di intervento. Queste formule sono prodotte attraverso l'idrolisi delle proteine del latte vaccino, riducendo così il loro potenziale allergenico. Gli studi dimostrano che le EHF sono efficaci nel gestire la APLV nella maggior parte dei bambini, riducendo le reazioni allergiche e migliorando i sintomi.

Per i bambini che non tollerano le EHF, le formule a base di aminoacidi (AAF) rappresentano un'alternativa valida. Le AAF sono composte da aminoacidi liberi, eliminando completamente il rischio di reazioni allergiche alle proteine del latte. Le AAF sono da lungo tempo raccomandate per i bambini con APLV grave o con multiple allergie alimentari, poiché garantiscono una nutrizione completa e sicura senza il rischio di esposizione a proteine allergeniche.

Le formule vegetali, come quelle a base di riso o soia, possono essere considerate per alcuni bambini con APLV.

La scelta della formula più appropriata deve essere personalizzata in base alle esigenze individuali del bambino e alla gravità dell'APLV, con un monitoraggio regolare da parte dei professionisti sanitari per garantire una crescita e uno sviluppo ottimali.

SUPPLEMENTAZIONE CON PROBIOTICI

Un aspetto innovativo delle linee guida WAO è la considerazione dell'uso di probiotici nelle formule per bambini con APLV. I probiotici possono avere effetti benefici sulla salute intestinale e sul sistema immunitario, potenzialmente migliorando la tolleranza alimentare e riducendo l'infiammazione.

POTENZIALE BENEFICIO DEI PROBIOTICI ALL'INTERNO DELLE FORMULE

L'inclusione di probiotici nelle formule per lattanti e bambini con APLV offre potenziali benefici significativi. I probiotici possono contribuire a modulare il sistema immunitario e migliorare la tolleranza orale alle proteine del latte. I probiotici, attraverso la colonizzazione intestinale, possono ridurre l'infiammazione e rinforzare la barriera intestinale, diminuendo così la permeabilità agli allergeni. Studi clinici hanno mostrato che alcune specie di probiotici, come il *Lactobacillus rhamnosus GG*, possono ridurre i sintomi allergici e migliorare la qualità di vita nei bambini affetti da APLV (5). Inoltre, l'uso di formule con probiotici può promuovere uno sviluppo più equilibrato del microbiota intestinale, che è spesso alterato nei bambini con allergie alimentari (6). Tuttavia, è essenziale scegliere formulazioni specifiche con probiotici clinicamente testati e monitorare attentamente la risposta individuale del bambino, poiché l'efficacia può variare a seconda dei ceppi utilizzati e delle condizioni individuali.

QUALE FORMULA SCEGLIERE: LE RACCOMANDAZIONI

Le raccomandazioni della WAO per la gestione dell'APLV si basano su una distinzione tra le forme IgE-mediate e non IgE-mediate.

Per l'APLV IgE-mediata, nei bambini non allattati esclusivamente al seno, le linee guida suggeriscono come prima scelta l'uso di EHF o in alternativa di formule idrolizzate di riso.

Come seconda scelta, in caso di risposta inadeguata o reazioni severe alle EHF o alle formule di riso, ven-

gono proposte le AAF. Le formule derivate dalla soia vengono invece proposte come terza possibile scelta.

Le EHF sono generalmente sufficienti nella maggior parte dei casi, poiché le proteine del latte vaccino vengono idrolizzate a piccoli peptidi, riducendo significativamente la probabilità di una reazione allergica. Per quanto riguarda l'APLV non IgE-mediata, le raccomandazioni rimangono simili, con l'uso di EHF come prima linea di intervento e formula idrolizzata di riso come alternativa. Tuttavia, nei casi in cui i sintomi persistano o non migliorino, le AAF possono essere considerate in seconda battuta ed in ultima le formule di soia. Questa formula viene raccomandata solo come ultima scelta a causa del rischio di reazioni crociate rispetto alle formule a base di idrolisati di latte vaccino (7).

Le linee guida enfatizzano anche l'importanza della supervisione medica continua nella scelta e nel monitoraggio della risposta alle formule prescritte. La decisione deve essere personalizzata, tenendo conto delle specifiche esigenze nutrizionali del bambino e della gravità dei sintomi allergici. Inoltre, è essenziale educare i genitori sull'uso corretto delle formule e sulla gestione dell'APLV per migliorare la qualità della vita dei bambini affetti da questa condizione.

RACCOMANDAZIONI IN MERITO ALL'USO DI FORMULE CONTENENTI PROBIOTICI

Nelle linee guida WAO viene riconosciuto il potenziale beneficio dei probiotici nelle formule per lattanti e bambini affetti da questa condizione. I probiotici possono contribuire alla modulazione della risposta immunitaria, migliorando la tolleranza e riducendo l'infiammazione intestinale.

I probiotici più studiati in questo contesto includono specie di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, che hanno dimostrato di poter migliorare la sintomatologia e ridurre l'incidenza di reazioni allergiche nei bambini con APLV. Tuttavia, le raccomandazioni WAO evidenziano la necessità di ulteriori ricerche per determinare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di queste formulazioni. Pertanto, l'uso di formule contenenti probiotici deve essere valutato caso per caso, sotto la supervisione di un medico specialista.

In sintesi, mentre i probiotici nelle formule possono offrire benefici aggiuntivi nella gestione dell'APLV, è cruciale che la scelta della formula sia basata sulle specifiche esi-

genze del bambino e sul profilo di tolleranza individuale. Per quanto il pannello di esperti non supporti commercialmente alcuna formula specifica, per la presenza delle evidenze a disposizione, suggerisce sia per l'APLV IgE-mediata che non IgE-mediata, la scelta di una formula senza probiotici o in alternativa di una formula idrolisata estensiva di caseina contenente il *Lactobacillus rhamnosus GG*.

LIMITI E CONSIDERAZIONI

L'uso di probiotici nelle formule per bambini con APLV presenta alcune limitazioni e considerazioni importanti. Innanzitutto, la variabilità nella composizione dei probiotici può influenzare l'efficacia del trattamento, poiché diverse specie e ceppi di probiotici possono avere effetti distinti sull'equilibrio del microbiota intestinale e sulla modulazione del sistema immunitario. Inoltre, la sicurezza a lungo termine dei probiotici nei neonati e nei bambini richiede ulteriori studi. È cruciale monitorare attentamente i pazienti per eventuali effetti avversi o reazioni allergiche ai componenti della formula. Le raccomandazioni devono essere personalizzate, tenen-

do conto delle specifiche esigenze del bambino e delle eventuali comorbidità (immunodeficienze, prematurità, ecc.). Infine, la scelta della formula deve essere basata su un'analisi approfondita delle evidenze scientifiche disponibili e su una stretta collaborazione tra pediatri, allergologi e dietisti, per garantire un approccio sicuro ed efficace nella gestione della APLV.

CONCLUSIONI

La gestione dell'allergia alle proteine del latte vaccino nei bambini richiede un approccio attento e personalizzato. Le raccomandazioni sottolineano l'importanza di distinguere tra APLV IgE-mediata e non IgE-mediata per scegliere la formula più appropriata.

Le EHF rappresentano la prima linea di trattamento insieme alle formule idrolisate di riso per la maggior parte dei casi, grazie alla loro capacità di ridurre significativamente il rischio di reazioni allergiche. In situazioni in cui le EHF non sono efficaci o nei casi di reazioni severe, le AAF offrono un'alternativa sicura e ben tollerata. Le formule derivate dalla soia costituiscono invece una alternativa in circostanze specifiche (Figura 1).

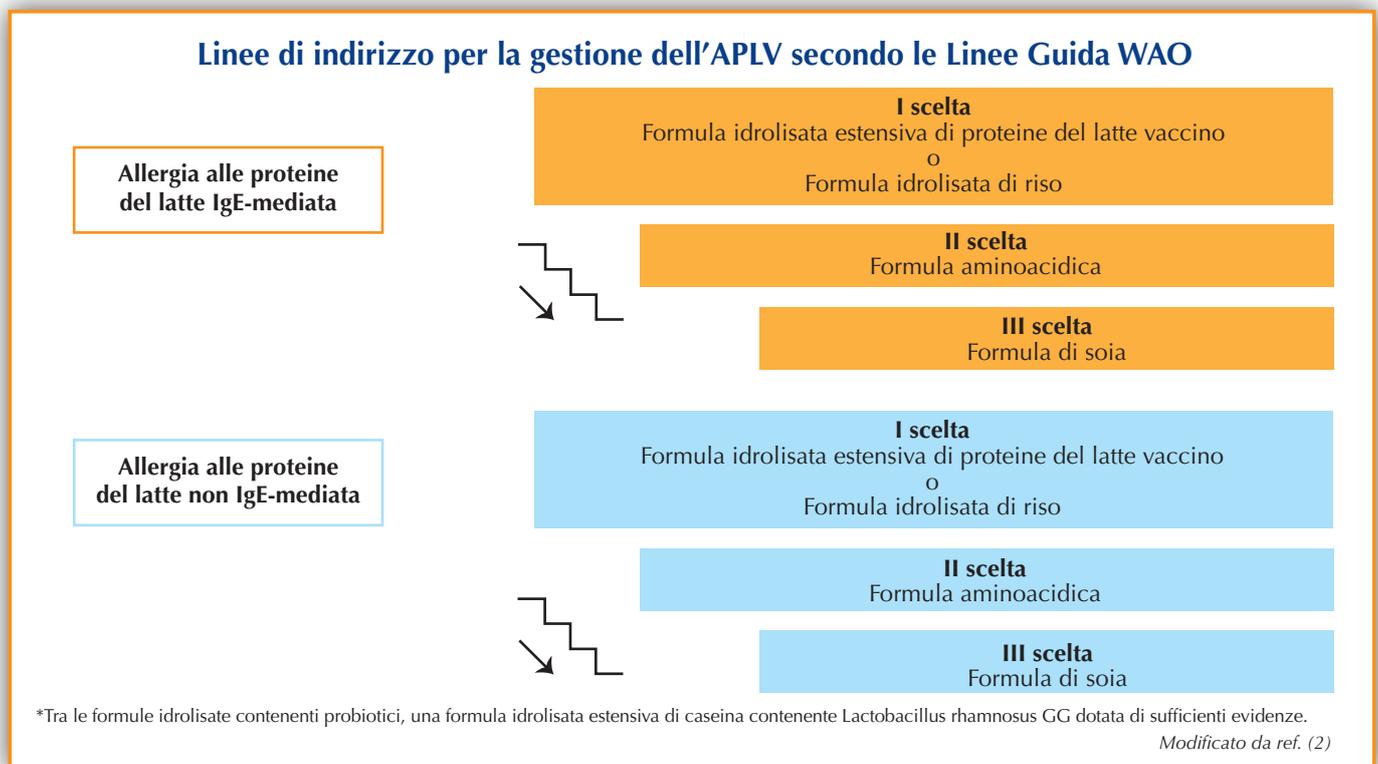


Figura 1

Queste formule, pur rappresentando un'opzione, presentano limitazioni in termini di biodisponibilità di nutrienti e rischio di reazioni crociate.

Le raccomandazioni WAO pongono un forte accento sulla supervisione medica continua e sull'educazione dei genitori per garantire un uso corretto delle formule prescritte e una gestione ottimale dell'APLV.

L'inclusione di probiotici nelle formule potrebbe offrire ulteriori benefici, migliorando la tolleranza e modulando il sistema immunitario. Tuttavia, le evidenze a disposizione attualmente sono ancora a supporto di una sola formula idrolizzata estensiva contenente uno specifico ceppo probiotico.

In conclusione, un approccio informato e guidato dalle linee guida WAO è fondamentale per migliorare la qualità della vita dei bambini affetti da APLV, riducendo i rischi di reazioni allergiche e garantendo un'adeguata nutrizione. L'aggiornamento continuo delle conoscenze mediche e la collaborazione tra specialisti, genitori e operatori sanitari sono essenziali per affrontare efficacemente questa condizione.

Bibliografia

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62-75.
2. Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XII - Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. *World Allergy Organ J*. 2024;17(4):100888.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
5. Paparo L, Nocerino R, Bruno C, et al. Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study [published correction appears in *Sci Rep*. 2019 Jun 26;9(1):9504]. *Sci Rep*. 2019;9(1):2828.
6. Mennini M, Reddel S, Del Chierico F, et al. Gut Microbiota Profile in Children with IgE-Mediated Cow's Milk Allergy and Cow's Milk Sensitization and Probiotic Intestinal Persistence Evaluation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1649.
7. Kattan JD, Cocco RR, Järvinen KM. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):407-x.

Terzo settore e sanità: tra prospettive e nuove opportunità

Nel Codice del Terzo Settore assume rilevanza l'ambito degli interventi e delle prestazioni sanitarie e socio-sanitarie. La necessità di una riorganizzazione e valorizzazione della medicina territoriale si è resa evidente dal momento dell'emergenza sanitaria, e gli enti del Terzo Settore possono svolgere un ruolo attivo di collaborazione con i professionisti sanitari a tale scopo.

Cristiana Mei

Avvocato Cassazionista del Foro di Roma

ABSTRACT

The Third Sector is now a firmly established reality within our legal system and can serve as a catalyst for the development and enhancement of the healthcare sector, as well as a valuable resource for community-based medicine, which will shape the future trajectory of the healthcare system. Understanding its potential can enable healthcare professionals to identify the opportunities it presents, which are now impossible to ignore.

ABSTRACT

Il Terzo Settore è ormai una realtà consolidata nel nostro sistema giuridico e può costituire un elemento di sviluppo ed implementazione del settore sanitario nonché risorsa anche per la medicina di prossimità, che delinerà i prossimi sviluppi del sistema sanitario. Conoscerne le potenzialità può consentire all'operatore sanitario di coglierne gli elementi di opportunità di cui ormai è impossibile non tenere conto.

COS'È IL TERZO SETTORE

C'è un sistema sociale ed economico che si affianca alle istituzioni pubbliche e al mercato e che interagisce con entrambi per l'interesse delle comunità perché presenta alcune caratteristiche comuni con entrambi i settori.

Esso condivide con le istituzioni pubbliche la propria missione, svolgendo attività di interesse generale, ma, nello stesso tempo, condivide con il mercato la caratteristica di essere formato da soggetti privati, pur rimanendo, appunto, "soggetto terzo" rispetto ad entrambi. Il Terzo Settore esiste da decenni, ma è stato riconosciuto giuridicamente in Italia solo nel 2016, con l'avvio della riforma che lo ha interessato, ne ha definito i confini e le regole di funzionamento attraverso l'emanazione di un vero e proprio Codice.

Infatti, è proprio la legge di delega al governo per l'adozione del Codice del Terzo Settore, la n. 106 del 2016, a darci un'esaustiva definizione del Terzo Settore: "Per Terzo Settore si intende il complesso degli

enti privati costituiti per il perseguimento, senza scopo di lucro, di finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale e che, in attuazione del principio di sussidiarietà e in coerenza con i rispettivi statuti o atti costitutivi, promuovono e realizzano attività di interesse generale mediante forme di azione volontaria e gratuita o di mutualità o di produzione e scambio di beni e servizi". Sono enti del Terzo Settore le organizzazioni di volontariato, le associazioni di promozione sociale, gli enti filantropici, le imprese sociali, incluse le cooperative sociali, le reti associative, le società di mutuo soccorso, le associazioni, riconosciute o non riconosciute, le fondazioni e gli altri enti di carattere privato diversi dalle società costituiti per il perseguimento, senza scopo di lucro, di finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale mediante lo svolgimento, in via esclusiva o principale, di una o più attività di interesse generale in forma di azione volontaria o di erogazione gratuita di denaro, beni o servizi, o di mutualità o di produzione o scambio di beni o servizi, ed iscritti nel registro unico nazionale del Terzo Settore.

Non sono esplicitamente enti del Terzo Settore le amministrazioni pubbliche di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, le formazioni e le associazioni politiche, i sindacati, le associazioni professionali e di rappresentanza di categorie economiche, le associazioni di datori di lavoro, nonché gli enti sottoposti a direzione e coordinamento o controllati dai suddetti enti.

Il Codice del Terzo Settore elenca, poi, gli obiettivi generali (art. 1 del d.lgs. 117/2017) alla luce dei quali si può, in prima approssimazione, ritenere che le finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale debbano essere dirette quantomeno a perseguire il bene comune e ad elevare i livelli di cittadinanza attiva, di coesione e di protezione sociale, favorendo la partecipazione, l'inclusione e il pieno sviluppo della persona.

Nel Codice del Terzo Settore prendono vita tutta una serie di principi fondamentali della nostra Carta Costituzionale ovvero la «libertà di associazione» recata dall'art. 18 della Costituzione ma, ancor prima, la tutela delle formazioni sociali prevista dall'art. 2 della Costituzione; l'art.4, a monte del quale il cittadino deve concorrere al progresso materiale e spirituale della società, dando rilievo al valore della partecipazione

e alla valorizzazione del pluralismo sociale; nonché, ancora, l'art. 118 Cost., rispetto al quale emerge che *"lo spazio amministrativo non è più un'area riservata ai soggetti pubblici, ma diventa un luogo in cui devono poter operare anche i soggetti che sono espressione spontanea della società"*.

Sicché si può affermare che i soggetti del Terzo Settore concorrono al perseguimento di interessi generali, pur essendo soggetti diversi dalle pubbliche amministrazioni.

Infatti, è proprio laddove il soggetto, singolo o in formazione sociale che sia, si protende, per sua iniziativa spontanea, verso i consociati, siano essi gli stessi aderenti o altri soggetti esterni della collettività, per soddisfare esigenze di solidarietà, che si rinviene quella solidarietà priva di qualsiasi connotato di obbligatorietà, che contraddistingue la categoria del Terzo Settore.

TERZO SETTORE E SANITÀ

Il Codice del Terzo Settore definisce in maniera tassativa gli ambiti di interesse generale che sono perseguiti dagli Enti del Terzo Settore quale attività esclusiva o principale.

Tra questi, per quanto di nostro interesse, assume rilevanza quanto previsto dall'art. 5 comma 1 lettere b) e c) del Codice ovvero l'ambito degli interventi e delle prestazioni sanitarie e quello delle prestazioni socio-sanitarie.

Nel settore sanitario è di rilievo la riserva che il legislatore ha previsto con riferimento ai servizi di trasporto sanitario di emergenza e urgenza per i quali ha previsto un affidamento diretto e prioritario alle organizzazioni di volontariato quali Enti del Terzo Settore, riconducendolo a quei casi in cui, per la natura specifica del servizio, l'affidamento diretto garantisca l'espletamento del servizio di interesse generale, in un sistema di effettiva contribuzione ad una finalità sociale e di perseguimento degli obiettivi di solidarietà, in condizioni di efficienza economica e adeguatezza, nonché nel rispetto dei principi di trasparenza e non discriminazione.

TERZO SETTORE, SANITÀ E PNRR

Dall'emergenza sanitaria è emerso con forza che le dimensioni di cura e salute, di sanità e benessere sociale devono necessariamente condurre nel nostro

Paese ad una riorganizzazione e ad una valorizzazione della medicina territoriale che tenga insieme aspetti sociali e sanitari, facendo perno sulla persona e sui diritti dei cittadini. Le risorse stanziare dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) rappresentano, in tal senso, un'occasione unica per cercare di riprogrammare e riprogettare l'intera filiera. Non senza però inquadrare correttamente il ruolo di tutti gli attori coinvolti e operanti sul lato dell'offerta, tra cui gli Enti di Terzo Settore incluse le cooperative sociali, che operano nel settore sanitario e socio-assistenziale. Questi attori rappresentano un bacino produttivo ed occupazionale estremamente importante.

Nella sezione dedicata alla sanità, il Terzo Settore può svolgere diversi ruoli chiave: dall'**implementazione di servizi innovativi**, attraverso l'inclusione di progetti pilota per nuovi modelli di assistenza domiciliare, iniziative di telemedicina o programmi di prevenzione e sensibilizzazione; **l'integrazione dei servizi sanitari tradizionali**, offrendo supporto sociale, assistenza psicologica e terapie complementari. Il Terzo Settore appare, inoltre, fondamentale nel **combattere le disuguaglianze in ambito sanitario e promuovere l'inclusione sociale**, focalizzandosi su gruppi vulnerabili o svantaggiati ed offrendo loro servizi specifici per migliorare l'accesso alle cure e ridurre le disparità di salute.

L'apporto del Terzo Settore può contribuire a promuovere **soluzioni sostenibili nel settore sanitario**, riducendo gli sprechi e migliorando l'efficienza delle risorse, attraverso programmi di riutilizzo di attrezzature mediche o iniziative di riduzione dell'impatto ambientale delle strutture sanitarie.

La caratteristica di prossimità degli Enti del Terzo Settore rispetto al proprio territorio favorisce, inoltre, **il coinvolgimento attivo dei cittadini nella progettazione e nella gestione dei servizi sanitari**, promuovendo la partecipazione civica e la democrazia partecipativa nel settore sanitario e migliorando la qualità e l'efficacia delle decisioni e dei servizi, coinvolgendo la comunità nella definizione delle priorità di ricerca e nel processo di sviluppo di soluzioni innovative.

Il Terzo Settore, dunque, con il suo approccio centrato sulle persone e la sua capacità di innovazione

sociale, può contribuire in modo significativo al successo del PNRR nel settore sanitario.

Per quanto di nostro interesse l'implementazione dei servizi sanitari con un focus sulla medicina di base è un aspetto fondamentale in cui il Terzo Settore può svolgere un ruolo cruciale nel contesto del PNRR o in qualsiasi contesto di sviluppo sanitario.

Infatti, la medicina di base è fondamentale per garantire cure accessibili, preventive e coordinate per i pazienti, soprattutto nelle comunità locali, rispetto alle quali il Terzo Settore può accedere alla gestione di centri sanitari di comunità, offrendo servizi di medicina di base, come visite mediche, screening di base, vaccinazioni, cure preventive e gestione delle malattie croniche. Queste strutture sono fondamentali per garantire l'accesso ai servizi sanitari di base, soprattutto nelle aree rurali o svantaggiate.

Il Terzo Settore si sta, via via, affermando anche nell'ambito di programmi di assistenza domiciliare per i pazienti anziani, disabili o cronici. Questi programmi includono visite domiciliari da parte di infermieri o operatori sanitari per monitorare le condizioni dei pazienti, somministrare terapie e fornire supporto emotivo e pratico.

Gli enti del Terzo Settore possono svolgere un ruolo attivo di collaborazione con i professionisti sanitari, quali medici di base, infermieri e altri professionisti sanitari per fornire servizi integrati e coordinati. Questa collaborazione aiuta a ottimizzare le risorse e garantire una migliore gestione dei pazienti, soprattutto per quelli con malattie croniche o complesse.

In ultimo ma non ultimo, le organizzazioni del Terzo Settore possono svolgere un ruolo cruciale nel **monitorare l'efficacia e la qualità dei servizi di medicina di base**. Questo include la raccolta di *feedback* dai pazienti, la valutazione dell'accessibilità e dell'equità dei servizi, nonché il coinvolgimento attivo della comunità nella definizione delle priorità sanitarie locali.

In conclusione, il Terzo Settore può contribuire in modo significativo all'implementazione dei servizi di medicina di base, garantendo cure accessibili, preventive e coordinate per le comunità locali, svolgendo un ruolo catalizzatore nel migliorare l'accesso ai servizi sanitari di base e promuovere il benessere generale della popolazione.

CONCLUSIONI

L'esame della normativa e l'approfondimento delle possibili linee di sviluppo degli Enti del Terzo Settore e dell'apporto che questi possono dare al settore sanitario disvelano al professionista sanitario nuovi interlocutori e nuovi strumenti giuridici con cui pensare un futuro condiviso al fine di aumentare l'impatto dell'opera individuale, realizzando un effetto moltiplicatore della propria azione sui pazienti, cui quotidianamente la prestazione medica ed assistenziale viene prestata.

Bibliografia

- BARILE P., Associazione (diritto di), in Enciclopedia del diritto, III, Milano, 1958, 837, e già in precedenza, Id., Il soggetto privato nella Costituzione italiana, Padova, 1953; Id., Diritti dell'uomo e libertà fondamentali, Bologna, 1984.
- BERTI G., Interpretazione costituzionale, Padova, 1990, p. 381 ss., per il quale nel concetto di formazione sociale coesistono profili pubblici e privati, grazie alla connessione con le disposizioni dell'art. 18 Cost.
- LA PORTA S., L'organizzazione delle libertà sociali, Milano, 2004.
- GIGLIONI F., Sussidiarietà orizzontale e Terzo Settore, in Labsus.org., 19 ottobre 2002 PACE A., Commento all'art. 18 Cost., in G. BRANCA (a cura di) Commentario alla Costituzione, Bologna-Roma, 1977, 191; U. DE SIERVO, Associazione (libertà di), in Digesto delle discipline pubblicistiche, I.
- RIDOLA P., Associazione (libertà di), in Enc. giur. Treccani, IV.
- ROSSI E., Le formazioni sociali nella Costituzione italiana, Padova, 1989.
- Relazione Illustrativa allo Schema di decreto legislativo recante "Codice del Terzo settore, a norma dell'articolo 1, comma 2, lettera b), della legge 6 giugno 2016, n. 106".
- Codice del Terzo Settore d.lgs. 117/2017
- Legge delega n. 106 del 2016



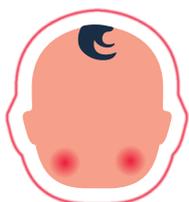
NUROFEN®

FEBBRE E DOLORE

IBUPROFENE



PER IL TRATTAMENTO SINTOMATICO DELLA FEBBRE E DEL DOLORE LIEVE O MODERATO¹



Febbre anche post-vaccinazione



Mal di denti anche da dentizione



Mal di testa



Otite



Mal di gola

VANTAGGI DELL'UTILIZZO DI IBUPROFENE:²

rapidita' d'azione in 15 minuti²

durata d'azione fino a 8 ore²

possiede anche un'azione antinfiammatoria rispetto a paracetamolo²

Due diverse formulazioni per consentire una somministrazione semplice, precisa e sicura nelle diverse fasi dell'eta' evolutiva³

+ 3 mesi
(≥5,6 kg)



SOP, classe C*



Disponibile anche gusto arancia

NUROFEN Febbre e Dolore Bambini
IBUPROFENE 100mg/5ml

+ 2 anni
(≥10 kg)



OTC, classe C-bis*



Disponibile anche gusto arancia

NUROFEN Febbre e Dolore
IBUPROFENE 200mg/5ml

* Ai sensi della Legge 296/2006 il prezzo e' stabilito da ciascun titolare di punto vendita

BIBLIOGRAFIA 1. Nurofen Febbre e Dolore Bambini 100mg/5ml. Nurofen Febbre e Dolore 200mg/5ml. RCP 2. De Martino M et al. Ibuprofene: ruolo nella pratica clinica pediatrica. GdM On-line - Giornale del Medico. Aprile 2017 3. Chiappini E et al. Riflessioni Universo Pediatria - Anno XI - Suppl. 1 al n° 2 - Luglio 2016 ISSN2039-8344



RCP inclusi in formato QR Code

reckitt

NUROFEN®

FEBBRE E DOLORE

IBUPROFENE Bambini



100 mg/5 ml
sospensione orale

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero. NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml Sospensione Orale. Ogni ml di sospensione orale contiene: Principio attivo: ibuprofene 20 mg. Eccipienti con effetti noti: maltitolo liquido, propilene glicole (presente nell'aroma fragola), amido di frumento (presente nell'aroma arancia) e sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Sospensione orale. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Trattamento sintomatico della febbre, inclusa febbre post-vaccinazione, e del dolore lieve o moderato (come ad es. mal di testa, mal di denti, mal di gola, mal d'orecchie). **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia La dose giornaliera è strutturata in base al peso ed all'età del paziente. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4). Nei bambini di età compresa tra 3 e 6 mesi limitare la somministrazione a quelli di peso superiore ai 5,6 kg. Modo di somministrazione La somministrazione orale a lattanti e bambini di età compresa fra 3 mesi e 12 anni dovrebbe avvenire mediante siringa dosatrice o cucchiaino dosatore forniti con il prodotto. I pazienti che soffrono di problemi di stomaco possono assumere il medicinale durante i pasti La dose giornaliera di 20-30 mg/kg di peso corporeo, suddivisa 3 volte al giorno ad intervalli di 6-8 ore, può essere somministrata sulla base dello schema che segue. (non superare le dosi consigliate). La scala graduata presente sul corpo della siringa riporta in evidenza le tacche per i diversi dosaggi; in particolare la tacca da 2,5 ml corrispondente a 50 mg di ibuprofene e la tacca da 5 ml corrispondente a 100 mg di ibuprofene. Il cucchiaino dosatore riporta due tacche per due diversi dosaggi: la tacca da 2,5 ml corrispondente a 50 mg di ibuprofene e la tacca da 5 ml corrispondente a 100 mg di ibuprofene.

Peso	Età indicativa	Dose singola in ml	n° massimo di somministrazioni/giorno
Da 5,6 Kg	3 - 6 mesi	2,5 ml	3 nelle 24 ore
Da 7 Kg	6 - 12 mesi	2,5 ml	
Da 10 Kg	1 - 3 anni	5 ml	
Da 15 Kg	4 - 6 anni	7,5 ml (5 ml + 2,5 ml)	
Da 20 Kg	7 - 9 anni	10 ml	
Da 28 a 43 Kg	10 - 12 anni	15 ml	

Nel caso di febbre post-vaccinazione riferirsi al dosaggio giornaliero raccomandato nello schema sopra riportato. Il prodotto è inteso per trattamenti di breve durata. Nei lattanti di età compresa tra 3 e 5 mesi deve essere consultato il medico qualora i sintomi persistano per un periodo superiore alle 24 ore o nel caso di peggioramento della sintomatologia. Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni nei lattanti e nei bambini di età superiore ai 6 mesi e negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato un medico. Istruzioni per l'utilizzo della siringa dosatrice: 1. Svitare il tappo spingendolo verso il basso e girandolo verso sinistra. 2. Introdurre a fondo la punta della siringa nel foro del sottotappo. 3. Agitare bene. 4. Capovolgere il flacone, quindi, tenendo saldamente la siringa, tirare delicatamente lo stantuffo verso il basso facendo defluire la sospensione nella siringa fino alla tacca corrispondente alla dose desiderata. 5. Rimettere il flacone in posizione verticale e rimuovere la siringa ruotandola delicatamente. 6. Introdurre la punta della siringa nella bocca del bambino, ed esercitare una lieve pressione sullo stantuffo per far defluire la sospensione. 7. Dopo l'uso avvitare il tappo per chiudere il flacone e lavare la siringa con acqua calda. Lasciarla asciugare, tenendola fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. **4.3 Controindicazioni** • Ipersensibilità all'ibuprofene o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. • Bambini di età inferiore a 3 mesi o di peso inferiore a 5,6 kg. • Il medicinale è controindicato in pazienti che mostrano o hanno precedentemente mostrato ipersensibilità (es. asma, rinite, angioedema, orticaria) all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale e asma. • Ulcera peptica attiva. • Grave insufficienza renale o epatica (vedere paragrafo 4.4). • Severa insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4). • Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti terapie a base di FANS storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento). • Uso concomitante di FANS, compresi gli inibitori specifici della COX-2. • Pazienti con storia di sanguinamento cerebrovascolare o altro sanguinamento attivo. • Pazienti con disturbi non chiariti della formazione del sangue. • Pazienti con grave disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi). • Durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari). **Atri FANS:** L'uso di Nurofen Febbre e Dolore deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2. Gli analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci. Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), febbre da fieno, poliposi nasale, patologie respiratorie ostruttive croniche o precedenti episodi di angioedema (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.8). **Effetti gastrointestinali (GI):** Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. Anziani: i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettivi (es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti ed anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (aspirina) (vedere paragrafo 4.5). Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Nurofen Febbre e Dolore, il trattamento deve essere sospeso. I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8). **Effetti dermatologici:** reazioni avverse cutanee severe (SCAR): reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in associazione all'uso di ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro il primo mese. Se compaiono segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi). Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti: Nurofen Febbre e Dolore può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando

Nurofen Febbre e Dolore è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano. La varicella può eccezionalmente essere all'origine di complicazioni infettive gravi alla cute e ai tessuti molli. Ad oggi, non si può escludere il contributo dei FANS nel peggioramento di tali infezioni, pertanto si consiglia di evitare l'utilizzo di Nurofen Febbre e Dolore in caso di varicella. **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:** sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con Nurofen Febbre e Dolore. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari ad una reazione allergica o di ipersensibilità-associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico. Cautela è richiesta (discutere con il proprio medico o farmacista) prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es. ≤ 1200 mg/die) siano associati ad un aumento del rischio di infarto del miocardio. I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo). **Patologie renali:** in generale, l'uso abituale di analgesici, specialmente la combinazione di differenti sostanze analgesiche, può provocare lesioni renali permanenti, con rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Nei bambini e negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3 e 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca, insufficienza renale o epatica, in quelli che assumono diuretici o che hanno subito interventi chirurgici importanti con conseguente disidratazione, deve essere considerato il monitoraggio della diuresi e della funzionalità renale. **Altre considerazioni:** L'uso prolungato di qualsiasi tipo di analgesico per il mal di testa può peggiorarne i sintomi. Se si verifica o si sospetta questa situazione deve essere consultato il medico e il trattamento deve essere sospeso. La diagnosi di cefalea da abuso di medicinali (medication overuse headache -MOH) deve essere sospettata in pazienti che manifestano mal di testa frequenti o giornalieri nonostante o a causa dell'uso regolare di medicinali per il mal di testa. **Fertilità femminile compromessa:** vedere paragrafo 4.6. L'uso di ibuprofene, di acido acetilsalicilico o di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei, richiede particolare cautela: • in caso di asma o malattie allergiche in atto o pregresse: possibile deterioramento della broncocostrizione; in presenza di difetti della coagulazione in quanto l'ibuprofene, il principio attivo di Nurofen Febbre e Dolore, può inibire temporaneamente la funzionalità delle piastrine (aggregazione trombocitica). Pertanto si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con disturbi della coagulazione; • in presenza di malattie renali, cardiache o di ipertensione: possibile riduzione critica della funzione renale (specialmente nei soggetti con funzione renale o epatica compromessa, insufficienza cardiaca o in trattamento con diuretici), nefrotossicità o ritenzione di fluidi; • in presenza di malattie epatiche: possibile epatotossicità; • reidratare il soggetto prima dell'inizio e nel corso del trattamento in caso di disidratazione (ad esempio per febbre, vomito o diarrea); • immediatamente dopo un intervento di chirurgia maggiore; • disturbi congeniti del metabolismo della porfirina (ad esempio, porfiria acuta intermittente). Le seguenti precauzioni assumono rilevanza nel corso di trattamenti prolungati: • sorvegliare i segni o sintomi di ulcerazioni o sanguinamenti gastrointestinali; • sorvegliare i segni o sintomi di epatotossicità; • sorvegliare i segni o sintomi di nefrotossicità; • se insorgono disturbi visivi (vista offuscata o ridotta, scotomi, alterazione della percezione dei colori): interrompere il trattamento e consultare l'oculista; • se insorgono segni o sintomi di meningite: valutare la rara possibilità che essa sia dovuta all'uso di ibuprofene (meningite asettica; più frequente nei soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo o altre collagenopatie) (vedere paragrafo 4.8). Poiché Nurofen Febbre e Dolore contiene **maltitolo liquido**, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Può avere un lieve effetto lassativo. Il valore calorico del maltitolo è di 2,3 kcal/g. Nurofen Febbre e Dolore non contiene zucchero ed è pertanto indicato per quei pazienti che devono controllare l'apporto di zuccheri e calorie. Questo medicinale contiene 9,08 mg di **sodio** per 5 ml equivalente a 0,45% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero contiene 11,75 mg di **propilene glicole** (presente nell'aroma fragola) in 5 ml. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati. NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero contiene solo una piccolissima quantità di glutine (dall'**amido di frumento** presente nell'aroma arancia). Questo medicinale è considerato «senza glutine» ed è molto improbabile che possa causare problemi ad un paziente celiaco. Una dose da 5 ml contiene non più di 0,225 microgrammi di glutine. Se il paziente è allergico al frumento (condizione diversa dalla celiachia) non deve prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione L'ibuprofene deve essere evitato in associazione con: • **Acido acetilsalicilico:** la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento degli effetti indesiderati. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a bassa dose sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative all'applicazione dei dati estrapolati ex vivo alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive sull'uso regolare di ibuprofene; sono improbabili effetti clinicamente rilevanti derivanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1) • **Altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2:** evitare l'uso contemporaneo di due o più analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei: aumento del rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). **L'ibuprofene deve essere utilizzato con cautela in associazione con:** • **corticosteroidi:** aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4); • **antibiotici chinolonici:** dati provenienti dagli studi su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un rischio aumentato di sviluppare convulsioni; • **anticoagulanti, come il warfarin:** i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4); • **agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs):** aumento del rischio di emorragie gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4); • **fenitoina:** L'uso concomitante di Nurofen Febbre e Dolore con la fenitoina può aumentare i livelli sierici di questi medicinali. L'uso corretto dei farmaci (somministrati per un periodo massimo di 3 giorni) non richiede di norma il controllo dei livelli sierici di fenitoina; • **antidiabetici:** è possibile un aumento dell'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree. Nel caso di trattamento simultaneo, si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue; • **antivirali, come ritonavir:** possibile aumento della concentrazione dei FANS; • **ciclosporina:** aumentato rischio di nefrotossicità; • **mifepristone:** i FANS non devono essere somministrati negli 8-12 giorni successivi all'assunzione di mifepristone poiché possono ridurre l'efficacia; • **citotossici, come metotressato:** riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità); • **litio:** riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità); • **tacrolimus:** aumentato rischio di nefrotossicità; • **uricosurici, come probenecid e sulfinpirazone:** rallentano l'escrezione dei FANS (aumento delle concentrazioni plasmatiche); • **metotrexato:** potenziale aumento della concentrazione plasmatica di metotrexato; • **zidovudina:** aumento del rischio di tossicità ematica quando i FANS vengono utilizzati in associazione alla zidovudina. Esistono dimostrazioni di aumentato rischio di ematrosi ed ematomi in emofilici HIV (+) se trattati contemporaneamente con zidovudina e ibuprofene; • **anti-ipertensivi, (ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II) e diuretici:** i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Nurofen Febbre e Dolore in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente; • **diuretici risparmiatori di potassio:** La somministrazione concomitante di Nurofen Febbre e Dolore e diuretici risparmiatori di potassio può portare ad iperpotassiemia; • **inibitori del CYP2C9:** La somministrazione concomitante di ibuprofene e di inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stata dimostrata un'aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene quando si somministrano contemporaneamente forti inibitori del CYP2C9, in particolar modo quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo; • **glicosidi cardiaci (Digossina):** i FANS possono peggiorare l'insufficienza cardiaca, ridurre il VGF (velocità di filtrazione glomerulare) e aumentare i livelli plasmatici di glicosidi. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** È improbabile che soggetti di età inferiore a 12 anni vadano incontro a gravidanza, o allattino al seno. Peraltro, in tali circostanze bisogna tenere presente le seguenti considerazioni. **Gravidanza** L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza

di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ibuprofene potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza l'ibuprofene non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se l'ibuprofene è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione all'ibuprofene per diversi giorni dalla 20^a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con l'ibuprofene deve essere interrotto. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: - tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare); - disfunzione renale (vedere sopra); la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a: - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse; - inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio. Di conseguenza, Nurofen Febbre e Dolore è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). **Allattamento** Esistono dati limitati che dimostrano che l'ibuprofene possa passare in basse concentrazioni nel latte materno ed è improbabile che possa avere effetti indesiderati per i neonati. **Fertilità** Ci sono prove che i medicinali che inibiscono la sintesi di ciclossigenasi/prostaglandine possano causare una compromissione della fertilità femminile per effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile dopo interruzione del trattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non pertinente, considerata l'età del paziente. **4.8 Effetti indesiderati** La lista dei seguenti effetti indesiderati comprende tutti quelli che sono stati riconosciuti durante il trattamento con ibuprofene per brevi periodi di trattamento e per dosi giornaliere fino ad un massimo di 1200 mg. In caso di terapie per patologie croniche o prolungate ad alto dosaggio possono manifestarsi altri effetti indesiderati. Le reazioni avverse associate con la somministrazione di ibuprofene sono elencate a seguire secondo la classificazione per sistemi ed organi ed in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Raro	Cistite, rinite
	Molto raro	Peggioramento di infiammazioni correlate ad infezioni (ad esempio sviluppo di fascite necrotizzante), in casi eccezionali gravi infezioni cutanee e complicazioni ai tessuti molli sono state riscontrate durante un'infezione da varicella
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Disturbi dell'ematopoiesi ¹
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità che si manifestano con orticaria e prurito ²
	Molto raro	Gravi reazioni di ipersensibilità che includono gonfiore del volto, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o shock grave). Esacerbazione dell'asma
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Ritenzione di liquidi e diminuzione dell'appetito ³
Disturbi psichiatrici	Non nota	Irritabilità
	Raro	Depressione, insonnia, difficoltà di concentrazione, labilità emotiva, disturbi uditivi
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, vertigini, sonnolenza, convulsioni, agitazione, stanchezza
	Molto raro	Meningite asettica ⁴
	Raro	Emorragia cerebrovascolare
Patologie dell'occhio	Raro	Secchezza oculare
	Non comune	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Tinnito
Patologie cardiache	Molto raro	Infarto del miocardio
	Non nota	Insufficienza cardiaca ed edema ⁵ , sindrome di Kounis
	Raro	Palpitazioni
Patologie vascolari	Non nota	Ipertensione ⁵ e shock
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Reattività del tratto respiratorio che comprende asma, ostruzione alla laringe, broncospasmo o apnea, dispnea
Patologie gastrointestinali	Non comune	Dolori addominali, nausea e dispepsia ⁶
	Raro	Diarrea, flatulenza, secchezza delle fauci, costipazione e vomito
	Molto raro	Ulcera peptica, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, melena e ematemesi. ⁷ Ulcerazioni della bocca e gastrite
	Non nota	Esacerbazione di colite e del morbo di Crohn ⁸ , pancreatite, duodenite, esofagite
Patologie epatobiliari	Molto raro	Disfunzione epatica, epatite, ittero, sindrome epatorenale, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee varie ²
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica ²)
	Raro	Dermatite esfoliativa, alopecia, dermatite da fotosensibilità
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Patologie renali e urinarie	Raro	Necrosi tubulare, glomerulo nefrite, poliuria, ematuria
	Molto raro	Insufficienza renale acuta ⁹
Esami diagnostici	Raro	Diminuzione dei livelli di ematocrito
	Molto raro	Diminuzione dei livelli di emoglobina

Descrizione di alcune reazioni avverse¹ Disturbi dell'ematopoiesi incluso anemia, anemia aplastica, anemia emolitica (positività al Coombs test), leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (con o senza porpora), eosinofilia, pancitopenia e agranulocitosi. I primi sintomi possono essere: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, marcato affaticamento, epistassi ed emorragia. In questi casi si deve consigliare al paziente di interrompere immediatamente il medicinale, di evitare qualsiasi farmaco di automedicazione contenente analgesici o antipiretici e di consultare il medico. Raramente insufficienza cardiaca congestizia in pazienti con funzioni

cardiache compromesse. ² Reazioni di ipersensibilità: queste reazioni comprendono a) reazioni allergiche non specifiche e anafilassi, febbre, brividi, b) reattività del tratto respiratorio che comprende asma, asma aggravata, broncospasmo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4) o dispnea o c) diverse patologie cutanee che includono varie eruzioni cutanee (anche di natura maculo papulare), prurito, orticaria con o senza angioedema, porpora, angioedema e molto raramente, dermatiti bollose ed esfoliative che includono necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme. ³ Diminuzione dell'appetito: in generale si risolve rapidamente alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). ⁴ Il meccanismo patogenetico della meningite asettica indotta da farmaci non è completamente conosciuto. Tuttavia i dati disponibili sulla meningite asettica correlata alla somministrazione di FANS inducono a pensare ad una reazione immune (dovuta a una relazione temporale con l'assunzione del medicinale e alla scomparsa di sintomi dopo la sospensione del trattamento). Da notare, singoli casi di sintomi di meningite asettica (come torcicollo collo intorpidito, cefalea, nausea, vomito, febbre e disorientamento) sono stati osservati durante il trattamento con ibuprofene in pazienti con patologie autoimmuni (come lupus eritromatoso sistemico, malattia mista del connettivo). ⁵ Insufficienza cardiaca ed edema: Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Insufficienza cardiaca congestizia in pazienti con funzioni cardiache compromesse. ⁶ Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. I disturbi gastrici possono essere ridotti assumendo il medicinale a stomaco pieno. ⁷ Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, melena ed ematemesi a volte fatale. ⁸ Esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). ⁹ Insufficienza renale acuta specialmente in caso di terapie di lunga durata, associata ad aumento dei livelli di urea nel siero ed edema. Può verificarsi necrosi papillare. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio **Tossicità** I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori. L'emivita del farmaco in caso di sovradosaggio è 1.5-3 ore. **Sintomi** La maggior parte dei pazienti che ingeriscono accidentalmente quantitativi clinicamente rilevanti di ibuprofene manifesteranno i sintomi entro 4-6 ore. I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza. Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza. Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio. Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica e un prolungamento del tempo di protrombina (INR), probabilmente causato da un'interferenza con l'azione dei fattori della coagulazione presenti in circolo. In soggetti asmatici si può verificare un'esacerbazione dei sintomi della malattia. **Trattamento** Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene. In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto e deve includere il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il monitoraggio della funzionalità cardiaca e dei segni vitali fino alla stabilizzazione del paziente. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate. Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica. L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam o lorazepam per via endovenosa. Se l'ibuprofene è già stato assorbito si devono somministrare sostanze alcaline per favorire l'escrezione nelle urine dell'ibuprofene acido. Somministrare broncodilatatori in caso di asma. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto. Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE **5.1 Proprietà farmacodinamiche** **Categoria farmacoterapeutica:** farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE01. Ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenil-propionici. L'attività analgesica è di tipo non narcotico. Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi perifericamente. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombosano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

5.2. Proprietà farmacocinetiche **Assorbimento e distribuzione** Ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale ed è distribuito in tutto l'organismo rapidamente. Se assunto a stomaco vuoto, i livelli serici massimi sono raggiunti dopo circa 45 minuti. Quando assunto in concomitanza a cibo, i livelli massimi nel sangue si raggiungono tra 1 e 2 ore. L'intervallo di tempo può variare in relazione alla forma farmaceutica. L'ibuprofene si lega in larga misura alle proteine plasmatiche, si distribuisce a livello tissutale e nel liquido sinoviale. **Eliminazione** L'emivita plasmatica della molecola è di circa due ore. L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immodificato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati. L'eliminazione dal rene è rapida e completa. L'ibuprofene viene escreto nel latte in concentrazioni molto basse. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica sulla popolazione pediatrica, tuttavia i parametri farmacocinetici relativi all'ibuprofene nei bambini sono comparabili con quelli degli adulti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6). **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1**

Elenco degli eccipienti **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero** Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, gomma di xanthan, sodio cloruro, aroma arancia, bromuro di domifene, acqua depurata. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero** Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, gomma di xanthan, sodio cloruro, aroma fragola, bromuro di domifene, acqua depurata. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Periodo di validità dopo la prima apertura: 6 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Nessuna particolare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero** Flacone color ambra in polietilene tereftalato (PET) con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino. Siringa dosatrice con corpo in polipropilene e stantuffo in polietilene. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero** Flacone color ambra in polietilene tereftalato (PET) con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino. Siringa dosatrice con corpo in polipropilene e stantuffo in polietilene o cucchiaino dosatore in polipropilene. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Reckitt Benckiser Healthcare (Italia) S.p.A. - via G. Spadolini, 7 - 20141 Milano. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero**, flacone da 100 ml con siringa dosatrice: A.I.C. n. 034102018. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero**, flacone da 150 ml con siringa dosatrice: A.I.C. n. 034102020. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero**, flacone da 100 ml con siringa dosatrice: A.I.C. n. 034102259. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero**, flacone da 100 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102246. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero**, flacone da 150 ml con siringa dosatrice: A.I.C. n. 034102261. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero**, flacone da 150 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102273.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2000. Data del rinnovo più recente: Agosto 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Giugno 2024.

Classificazione ai fini della fornitura: SOP - Classe C.

Ai sensi della Legge 296/2006 il prezzo è stabilito da ciascun titolare di punto vendita

NUROFEN®

FEBBRE E DOLORE

IBUPROFENE



200 mg/5 ml
sospensione orale

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero. NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml Sospensione Orale. Ogni ml di sospensione orale contiene: Principio attivo: ibuprofene 40 mg. Eccipienti con effetti noti: maltitolo liquido, propilene glicole (presente nell'aroma fragola), amido di frumento (presente nell'aroma arancia) e sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche Trattamento sintomatico della febbre, inclusa febbre post-vaccinazione, e del dolore lieve o moderato (come ad es. mal di testa, mal di denti, mal di gola, mal d'orecchie).
4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4). **Adulti e adolescenti oltre i 12 anni (≥ 43 kg di peso corporeo):** 200-400 mg di ibuprofene (corrispondente a 5-10 ml di sospensione orale), 2-3 volte al giorno. L'intervallo tra le dosi non deve essere inferiore alle 4 ore. Non superare la dose massima di 1200 mg (30 ml) nelle 24 ore. L'uso negli adulti è indicato soprattutto nei pazienti che presentano disfagia.
Anziani: Non sono richieste modificazioni dello schema posologico. **Popolazione pediatrica Bambini tra i 2-12 anni (10-43 Kg di peso corporeo)** La dose giornaliera è strutturata in base al peso ed all'età del paziente. La dose giornaliera di 20-30 mg/kg di peso corporeo, suddivisa 3 volte al giorno ad intervalli di 6-8 ore, può essere somministrata sulla base dello schema che segue (non superare le dosi consigliate).

Peso	Età indicativa	Dose singola in ml	n° massimo di somministrazioni/giorno
Da 10 Kg	2 - 3 anni	2,5 ml	3 nelle 24 ore
Da 15 Kg	4 - 6 anni	3,75 ml	
Da 20 Kg	7 - 9 anni	5 ml	
Da 28 a 43 Kg	10 - 12 anni	7,5 ml	

Nel caso di febbre post-vaccinazione riferirsi al dosaggio giornaliero raccomandato nello schema sopra riportato. Il prodotto è inteso per trattamenti di breve durata. Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni nei bambini di età superiore ai 2 anni, negli adolescenti e negli adulti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato un medico. **Modo di somministrazione** La somministrazione orale dovrebbe avvenire mediante siringa dosatrice o cucchiaino dosatore forniti con il prodotto. La scala graduata presente sul corpo della siringa riporta in evidenza le tacche per i diversi dosaggi: in particolare la tacca da 2,5 ml corrispondente a 100 mg di ibuprofene, la tacca da 3,75 ml corrispondente a 150 mg di ibuprofene e la tacca da 5 ml corrispondente a 200 mg di ibuprofene. Il cucchiaino dosatore presenta due palette concave alle estremità per i diversi dosaggi: la tacca da 1,25 ml corrispondente a 50 mg di ibuprofene, la tacca da 2,5 ml corrispondente a 100 mg di ibuprofene e la tacca da 5 ml corrispondente a 200 mg di ibuprofene. I pazienti che soffrono di problemi di stomaco possono assumere il medicinale durante i pasti. **Istruzioni per l'utilizzo della siringa dosatrice:** 1. Svitare il tappo spingendolo verso il basso e girandolo verso sinistra. 2. Introdurre a fondo la punta della siringa nel foro del sottotappo. 3. Agitare bene. 4. Capovolgere il flacone, quindi, tenendo saldamente la siringa, tirare delicatamente lo stantuffo verso il basso facendo defluire la sospensione nella siringa fino alla tacca corrispondente alla dose desiderata. 5. Rimettere il flacone in posizione verticale e rimuovere la siringa ruotandola delicatamente. 6. Introdurre la punta della siringa in bocca, ed esercitare una lieve pressione sullo stantuffo per far defluire la sospensione. 7. Dopo l'uso avvitare il tappo per chiudere il flacone e lavare la siringa con acqua calda. Lasciarla asciugare, tenendola fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. **4.3 Controindicazioni** • Ipersensibilità all'ibuprofene o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. • Bambini di età inferiore ai 2 anni o di peso inferiore a 10 kg. • La specialità medicinale è controindicata in pazienti che mostrano o hanno precedentemente mostrato ipersensibilità (es. asma, rinite, angioedema, o orticaria) all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale e asma. • Ulcera peptica attiva. • Grave insufficienza renale o epatica (vedere paragrafo 4.4). • Severa insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4). • Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti terapie a base di FANS. • Storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento). • Uso concomitante di FANS, compresi gli inibitori specifici della COX-2. • Durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari). L'uso di Nurofen Febbre e Dolore deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2. Gli analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci. Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), poliposi nasale o precedenti episodi di angioedema (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.8). Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragie gastrointestinali, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. Nei bambini e negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3 e 4.8). Anziani: i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2). Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettivi (es. misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti ed anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico (aspirina) (vedere paragrafo 4.5). Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Nurofen Febbre e Dolore, il trattamento deve essere sospeso. I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8). Reazioni avverse cutanee severe (SCAR): reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusi dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), e casi di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in associazione all'uso di ibuprofene (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro il primo mese. Se compaiono segni e sintomi suggestivi di queste reazioni, ibuprofene deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (a seconda dei casi). Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti: Nurofen Febbre e Dolore può mascherare

i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando Nurofen Febbre e Dolore è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano. La varicella può eccezionalmente essere all'origine di complicazioni infettive gravi alla cute e ai tessuti molli. Ad oggi, non si può escludere il contributo dei FANS nel peggioramento di tali infezioni, pertanto si consiglia di evitare l'utilizzo di Nurofen Febbre e Dolore in caso di varicella. Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari: sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con Nurofen Febbre e Dolore. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari a una reazione allergica o di ipersensibilità-associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico. Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari: sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con Nurofen Febbre e Dolore. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari a una reazione allergica o di ipersensibilità-associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può indurre l'infarto miocardico. Cautela è richiesta (discutere con il proprio medico o farmacista) prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es. ≤ 1200 mg/die) siano associate ad un aumento del rischio di infarto del miocardio. I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo). L'uso di ibuprofene, di acido acetilsalicilico o di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei, richiede particolare cautela: • in caso di asma o malattie allergiche in atto o pregresse: possibile deterioramento della broncocostrizione; • in presenza di difetti della coagulazione: riduzione della coagulabilità; • in presenza di malattie renali, cardiache o di ipertensione: possibile riduzione critica della funzione renale (specialmente nei soggetti con funzione renale o epatica compromessa, insufficienza cardiaca o in trattamento con diuretici), nefrotossicità o ritenzione di liquidi; • in presenza di malattie epatiche: possibile epatotossicità. • reidratare il soggetto prima dell'inizio e nel corso del trattamento in caso di disidratazione (ad esempio per febbre, vomito o diarrea). Le seguenti precauzioni assumono rilevanza nel corso di trattamenti prolungati: • sorvegliare i segni o sintomi di ulcerazioni o sanguinamenti gastrointestinali; • sorvegliare i segni o sintomi di epatotossicità; • sorvegliare i segni o sintomi di nefrotossicità; • se insorgono disturbi visivi (vista offuscata o ridotta, scotomi, alterazione della percezione dei colori): interrompere il trattamento e consultare l'oculista; • se insorgono segni o sintomi di meningite: valutare la rara possibilità che essa sia dovuta all'uso di ibuprofene (meningite asettica; più frequente nei soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo o altre collagenopatie) (vedere paragrafo 4.8). Poiché Nurofen Febbre e Dolore contiene **maltilolo liquido**, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale. Può avere un lieve effetto lassativo. Il valore calorico del maltilolo è di 2,3 kcal/g. Nurofen Febbre e Dolore non contiene zucchero ed è pertanto indicato per quei pazienti che devono controllare l'apporto di zuccheri e calorie. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dosi fino a 12 ml, cioè essenzialmente "senza sodio". Questo medicinale contiene circa 27,6 mg di **sodio** per ogni dose da 15 ml, equivalente circa all'1,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero contiene circa 16,45 mg di **propilene glicole** (presente nell'aroma fragola) per 5 ml. NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero contiene solo una piccolissima quantità di glutine (dall'**amido di frumento** presente nell'aroma arancia). Questo medicinale è considerato «senza glutine» ed è molto improbabile che possa causare problemi ad un paziente celiaco. Una dose da 5 ml contiene non più di 0,315 microgrammi di glutine. Se il paziente è allergico al frumento (condizione diversa dalla celiachia) non deve prendere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione L'ibuprofene deve essere evitato in associazione con:** • Acido acetilsalicilico (aspirina): a meno che l'acido acetilsalicilico a bassa dose (non più di 75 mg al giorno), come per comune pratica clinica, non sia stata consigliata dal medico, poiché può aumentare il rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a bassa dose sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative all'applicazione dei dati estrapolati ex vivo alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive sull'uso regolare di ibuprofene; sono improbabili effetti clinicamente rilevanti derivanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1) • **Altri FANS inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2:** evitare l'uso contemporaneo di due o più analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei: aumento del rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4). **L'ibuprofene deve essere utilizzato con cautela in associazione con:** • corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4) • antibiotici chinolonici: dati provenienti dagli studi su animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un rischio aumentato di sviluppare convulsioni • anticoagulanti, come il warfarin: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4) • agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragie gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4) • antidiabetici: possibile aumento dell'effetto delle sulfaniluree • antivirali, come ritonavir: possibile aumento della concentrazione dei FANS • ciclosporina: aumentato rischio di nefrotossicità • mifepristone: i FANS non devono essere somministrati negli 8-12 giorni successivi all'assunzione di mifepristone poiché possono ridurre l'efficacia • citotossici, come metotressato: riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità) • litio: riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità) • tacrolimus: aumentato rischio di nefrotossicità • uricosurici, come probenecid: rallenta l'escrezione dei FANS (aumento delle concentrazioni plasmatiche) • metotrexato: potenziale aumento della concentrazione plasmatica di metotrexato • zidovudina: aumento del rischio di tossicità ematica quando i FANS vengono utilizzati in associazione alla zidovudina. Esistono dimostrazioni di aumentato rischio di ematrosi ed ematomi in emofilici HIV (+) se trattati contemporaneamente con zidovudina e ibuprofene • diuretici, ACE inibitori e Antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Nurofen Febbre e Dolore in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente • Glicosidi cardiaci: i FANS possono peggiorare l'insufficienza cardiaca, ridurre il VGF (velocità di filtrazione glomerulare) e aumentare i livelli plasmatici di glicosidi. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** È improbabile che soggetti di età inferiore a 12 anni vadano incontro a gravidanza, o allattino al seno. Peraltro, in tali circostanze bisogna tenere presente le seguenti considerazioni. Gravidanza L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. Dalla 20ª settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di ibuprofene potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza l'ibuprofene non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se l'ibuprofene è usato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile. In seguito all'esposizione a ibuprofene per diversi giorni dalla 20ª settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio prenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso. In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con ibuprofene deve essere interrotto. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: - tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/ chiusura del dotto arterioso e ipertensione

polmonare); - disfunzione renale (vedere sopra); la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a: - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse; - inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio. Di conseguenza, Nurofen Febbre e Dolore è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). **Allattamento** Esistono dati limitati che dimostrano che l'ibuprofene possa passare in basse concentrazioni nel latte materno ed è improbabile che possa avere effetti indesiderati per i neonati. **Fertilità** Ci sono dimostrazioni che i prodotti medicinali che inibiscono la sintesi di ciclossigenasi/prostaglandine possono causare un indebolimento della fertilità femminile per effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile dopo interruzione del trattamento. La somministrazione di Nurofen dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Per brevi periodi di trattamento, Nurofen Febbre e Dolore non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** L'elenco dei seguenti effetti indesiderati comprende tutti quelli che sono stati riconosciuti durante il trattamento con ibuprofene per brevi periodi di trattamento e per dosi giornaliere fino ad un massimo di 1200 mg. In caso di terapie per patologie croniche o prolungate ad alto dosaggio possono manifestarsi altri effetti indesiderati. Le reazioni avverse associate con la somministrazione di ibuprofene sono elencate a seguire secondo la classificazione per sistemi ed organi ed in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Raro	Cistite, rinite
	Molto raro	Peggioramento di infiammazioni correlate ad infezioni (ad esempio sviluppo di fascite necrotizzante), in casi eccezionali gravi infezioni cutanee e complicazioni ai tessuti molli sono state riscontrate durante un'infezione da varicella
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Disturbi dell'ematopoiesi ¹
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità che si manifestano con orticaria e prurito ²
	Molto raro	Gravi reazioni di ipersensibilità che includono gonfiore del volto, della lingua e della laringe, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o shock grave)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Ritenzione di liquidi e diminuzione dell'appetito ³
Disturbi psichiatrici	Non nota	Irritabilità
	Raro	Depressione, insonnia, difficoltà di concentrazione, labilità emotiva, disturbi visivi e uditivi
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, vertigini, sonnolenza, convulsioni
	Molto raro	Meningite asettica ⁴
	Raro	Emorragia cerebrovascolare
Patologie dell'occhio	Raro	Secchezza oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Tinnito
Patologie cardiache	Non nota	Insufficienza cardiaca ed edema ⁵ , sindrome di Kounis.
	Raro	Palpitazioni
Patologie vascolari	Non nota	Iperensione ⁵ e shock
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Reattività del tratto respiratorio che comprende asma, ostruzione alla laringe, broncospasmo o apnea, dispnea
Patologie gastrointestinali	Non comune	Dolori addominali, nausea e dispepsia ⁶
	Raro	Diarrea, flatulenza, secchezza delle fauci, costipazione e vomito
	Molto raro	Ulcera peptica, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, melena e ematemesi ⁷ . Ulcerazioni della bocca e gastrite
	Non nota	Esacerbazione di colite e del morbo di Crohn ⁸ , pancreatite, duodenite, esofagite
Patologie epatobiliari	Molto raro	Disfunzione epatica, epatite, ittero, sindrome epatorenale, necrosi epatica, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee varie ²
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (inclusi dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e necrolisi epidermica tossica ²).
	Raro	Dermatite esfoliativa, alopecia, dermatite da fotosensibilità
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).
Patologie renali e urinarie	Raro	Necrosi tubulare, glomerulo nefrite, poliuria, ematuria
	Molto raro	Insufficienza renale acuta ⁹
Esami diagnostici	Raro	Diminuzione dei livelli di ematocrito
	Molto raro	Diminuzione dei livelli di emoglobina

Descrizione di alcune reazioni avverse ¹ Disturbi dell'ematopoiesi incluso anemia, anemia aplastica, anemia emolitica (positività al Coombs test), leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (con o senza porpora), eosinofilia, pancitopenia e agranulocitosi. I primi sintomi possono essere: febbre, mal di gola, ulcere superficiali della bocca, sintomi simil-influenzali, marcato affaticamento, epistassi ed emorragia. Raramente insufficienza cardiaca congestizia in pazienti con funzioni cardiache compromesse. ² Reazioni di ipersensibilità: queste reazioni comprendono a) reazioni allergiche non specifiche e anafilassi, febbre, brividi, b) reattività del tratto respiratorio che comprende asma, asma aggravata, broncospasmo (vedere paragrafo 4.3 e 4.4) o dispnea o c) diverse patologie cutanee che includono varie eruzioni cutanee (anche di natura maculo papulare), prurito, orticaria con o senza angioedema, porpora, angioedema e molto raramente, dermatiti bollose ed esfoliative che includono necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme. ³ Diminuzione dell'appetito: in generale si risolve rapidamente alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). ⁴ Il meccanismo patogenetico della meningite asettica indotta da farmaci non è completamente conosciuto. Tuttavia i dati disponibili sulla meningite asettica correlata alla somministrazione di FANS inducono a pensare ad una reazione immune (dovuta a una relazione temporale con l'assunzione del medicinale e alla scomparsa di sintomi dopo la sospensione del trattamento). Da notare, singoli casi di sintomi di meningite asettica (come torcicollo collo intorpidito, cefalea, nausea, vomito, febbre e

disorientamento) sono stati osservati durante il trattamento con ibuprofene in pazienti con patologie autoimmuni (come lupus eritematoso sistemico, malattia mista del connettivo). ⁵Insufficienza cardiaca ed edema: Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Insufficienza cardiaca congestizia in pazienti con funzioni cardiache compromesse. ⁶Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. I disturbi gastrici possono essere ridotti assumendo il medicinale a stomaco pieno. ⁷Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, melena ed ematemesi a volte fatale. ⁸Esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). ⁹Insufficienza renale acuta specialmente in caso di terapie di lunga durata, associata ad aumento dei livelli di urea nel siero ed edema. Può verificarsi necrosi papillare. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio Tossicità** I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori. L'emivita del farmaco in caso di sovradosaggio è 1.5-3 ore. **Sintomi** La maggior parte dei pazienti che ingeriscono accidentalmente quantitativi clinicamente rilevanti di ibuprofene manifesteranno i sintomi entro 4-6 ore. I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza. Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza. Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio. Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica e un prolungamento del tempo di protrombina (INR), probabilmente causato da un'interferenza con l'azione dei fattori della coagulazione presenti in circolo. In soggetti asmatici si può verificare un'esacerbazione dei sintomi della malattia. **Trattamento** Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene. In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto e deve includere il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il monitoraggio della funzionalità cardiaca e dei segni vitali fino alla stabilizzazione del paziente. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate. Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica. L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam o lorazepam per via endovenosa. Se l'ibuprofene è già stato assorbito si devono somministrare sostanze alcaline per favorire l'escrezione nelle urine dell'ibuprofene acido. Somministrare broncodilatatori in caso di asma. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto. Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE **5.1 Proprietà farmacodinamiche** **Categoria farmacoterapeutica:** farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE01. Ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenil-propionici. L'attività analgesica è di tipo non narcotico. Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi perifericamente. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombosano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene. **5.2. Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento e distribuzione** Ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale ed è distribuito in tutto l'organismo rapidamente. Se assunto a stomaco vuoto, i livelli serici massimi sono raggiunti dopo circa 45 minuti. Quando assunto in concomitanza a cibo, i livelli massimi nel sangue si raggiungono tra 1 e 2 ore. L'intervallo di tempo può variare in relazione alla forma farmaceutica. L'ibuprofene si lega in larga misura alle proteine plasmatiche, si distribuisce a livello tissutale e nel liquido sinoviale. **Eliminazione** L'emivita plasmatica della molecola è di circa due ore. L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immodificato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati. L'eliminazione dal rene è rapida e completa. L'ibuprofene viene escreto nel latte in concentrazioni molto basse. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica sulla popolazione pediatrica, tuttavia i parametri farmacocinetici relativi all'ibuprofene nei bambini sono comparabili con quelli degli adulti. **5.3. Dati preclinici di sicurezza** Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE **6.1 Elenco degli eccipienti** **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero** Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, gomma di xanthan, sodio cloruro, aroma arancia, bromuro di domifene, acqua depurata. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero** Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, gomma di xanthan, sodio cloruro, aroma fragola, bromuro di domifene, acqua depurata. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Periodo di validità dopo la prima apertura: 6 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore a 30°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero** Flacone color ambra in polietilene tereftalato (PET) con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino. Siringa dosatrice con corpo in polipropilene e stantuffo in polietilene o cucchiaino dosatore in polipropilene. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero** Flacone color ambra in polietilene tereftalato (PET) con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino. Siringa dosatrice con corpo in polipropilene e stantuffo in polietilene o cucchiaino dosatore in polipropilene. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Reckitt Benckiser Healthcare (Italia) S.p.A. - via G. Spadolini, 7 - 20141 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero**, flacone da 100 ml con siringa dosatrice: A.I.C. n. 034102424. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero**, flacone da 150 ml con siringa dosatrice: A.I.C. n. 034102436. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero**, flacone da 100 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102448. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto arancia senza zucchero**, flacone da 150 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102451. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero**, flacone da 100 ml con siringa dosatrice: A.I.C. n. 034102386. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero**, flacone da 150 ml con siringa dosatrice: A.I.C. n. 034102398. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero**, flacone da 100 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102400. **NUROFEN FEBBRE E DOLORE 200mg/5ml sospensione orale gusto fragola senza zucchero**, flacone da 150 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102412.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2000

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Giugno 2024.

Classificazione ai fini della fornitura: OTC - Classe C-bis.

Ai sensi della Legge 296/2006 il prezzo è stabilito da ciascun titolare di punto vendita

