

Gli antivirali nella pandemia influenzale

i dati disponibili ad oggi

A livello nazionale ed internazionale sono state divulgate le raccomandazioni d'uso di oseltamivir e zanamivir per il trattamento e la profilassi in caso di influenza pandemica A(H1N1)v. I dati disponibili riguardano solamente l'uso nell'influenza stagionale e mostrano un'efficacia modesta, pertanto l'efficacia, la sicurezza e l'eventuale resistenza dei due farmaci rispetto al nuovo ceppo virale sono ancora incerte.

The use of oseltamivir and zanamivir has been recommended nationally and internationally for the treatment and prophylaxis of pandemic flu A(H1N1)v. Available data concern the seasonal flu only and are scanty: efficacy, safety and resistance data of the two antiviral drugs on the new viral strain are still uncertain.

REDAZIONE DI DIALOGO SUI FARMACI

Epidemiologia

Alla data 23 agosto 2009 nel mondo sono stati riscontrati 209.438 casi di influenza A(H1N1)v, confermata da indagini di laboratorio, dei quali sono decedute 2.185 persone¹. Secondo l'Osservatorio dell'European Center Disease Control and Prevention (ECDC) in Italia al 30 agosto risultano confermati 1.800 casi e 1 decesso². Test in vitro sul nuovo virus influenzale A(H1N1)v hanno dimostrato come questo sia sensibile solamente ai due inibitori della neuroaminidasi, oseltamivir e zanamivir, che risultano gli unici trattamenti attualmente disponibili³.

Antivirali: le raccomandazioni

Alla fine di luglio sono state pubblicate le raccomandazioni sull'uso degli antivirali del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (tabella 1) tratte dalle misure proposte dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta^{4,5}.

L'influenza da virus A(H1N1)v si comporta come una malattia respiratoria acuta auto-limitante. **Il trattamento con gli antivirali può apportare pertanto un beneficio modesto nelle persone in buona salute⁵. I pazienti che non sono a rischio di sviluppare complicanze non devono essere trattati con antivirali^{5,6}.**

Nel presente articolo sono riportate le evidenze su oseltamivir e zanamivir utilizzati nel trattamento e nella profilassi post-esposizione dell'influenza stagionale. **Dati di efficacia nei confronti del nuovo virus A(H1N1)v non sono ancora disponibili.**

Dati di efficacia

Adulti sani

L'efficacia degli antivirali nel trattamento dell'influenza stagionale in adulti sani è modesta. **Il trattamen-**

to con oseltamivir e zanamivir riduce i sintomi di meno di 1 giorno (circa 14 ore)⁶⁻⁸.

Nella profilassi post-esposizione (includendo sia adulti sani che bambini), **l'uso di oseltamivir sembra ridurre dal 7% al 10% il rischio di contrarre influenza (ARR), rispetto ai non trattati⁹. Zanamivir sembra ridurre il rischio del 7-11% (ARR)⁹.**

Pazienti a rischio

Un'analisi dei dati su 321 pazienti ad alto rischio (principalmente per problemi respiratori) trattati con **zanamivir** ha mostrato una riduzione dell'incidenza di complicazioni che richiedevano il ricorso ad antibiotici del 13% rispetto al 24% con placebo¹⁰.

L'uso di **oseltamivir** in 769 pazienti anziani ha mostrato un'incidenza di complicazioni del 12,2% vs 18,5% con placebo¹⁰. Un piccolo studio su 56 pazienti cinesi ad alto rischio (con patologie croniche respiratorie e cardiache) ha mostrato un'incidenza di complicazioni nel 11% rispetto al 45% del gruppo non trattato¹⁰.

Donne in gravidanza

Durante il primo mese di pandemia d'influenza A(H1N1)v in America (dal 15 aprile al 18 maggio) sono stati riportati dal CDC 34 casi confermati o probabili di influenza A (H1N1)v in donne in gravidanza. Il 65% non era stato a stretto contatto con un caso e non aveva viaggiato. Il 21% aveva storia di asma, ma solo una donna era in trattamento con antiasmatici. La quasi totalità ha riportato sintomi simil-influenzali (febbre e tosse, faringite, tonsillite o laringite). Il 32% è stato ricoverato (il tasso di ricovero ospedaliero è stato più alto rispetto a quello della popolazione generale) e il 50% ha assunto oseltamivir. Dal 15 aprile al 16 giugno 6 donne in gravidanza con influenza A(H1N1)v sono morte, di cui 1 apparteneva ai 34 casi sopradescritti. Tutte le donne hanno sviluppato polmonite virale e conseguen-

tabella 1

RACCOMANDAZIONI DEL MINISTERO ITALIANO PER IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE CON ANTIVIRALI IN PAZIENTI CON INFLUENZA A(H1N1)v⁵

Categorie di soggetti	Trattamento		Profilassi post-esposizione	
	Oseltamivir	Zanamivir	Oseltamivir	Zanamivir
Fortemente raccomandato				
Casi con sintomi gravi (ipossia, shock ipotensivo, alterazione del sensorio)**	sì	sì	no	no
Raccomandato	Oseltamivir	Zanamivir	Oseltamivir	Zanamivir
Gravidanza e allattamento	sì (preferibile)	sì	sì*	sì* (preferibile)
Asma in trattamento	sì	sì	sì*	sì*
Obesi con BMI>30	sì	sì	sì*	sì*
Da considerare	Oseltamivir	Zanamivir	Oseltamivir	Zanamivir
Bambini età <2 anni	sì	no	sì* (3 mesi)	no
Persone affette da malattie croniche polmonari, cardiovascolari (esclusa l'ipertensione), renali, epatiche, ematologiche, neurologiche, neuromuscolari, diabete ed altri disordini metabolici, HIV, immunodepressi	sì	sì	sì*	sì*
Bambini che frequentano la scuola, a contatto diretto con un caso, ad alto rischio di sviluppare complicanze	no	no	sì	sì (5 anni)
Anziani >65 anni	sì	sì	no	no
Pazienti ospedalizzati	sì	sì	no	no
Operatori sanitari che abbiano riportato un'esposizione a materiale infettante o a casi di influenza e che non abbiano seguito le precauzioni standard e di igiene respiratoria	no	no	sì	sì

* se la situazione clinica dovesse presentare un sensibile aggravamento come una virulenza superiore a quella dell'influenza stagionale.

** l'OMS raccomanda per pazienti gravi (includendo donne in gravidanza, bambini <5anni e neonati), l'uso di oseltamivir in 1ª linea, fino alla dose di 150 mg/2 volte die⁶.

te sindrome da distress respiratorio, che ha richiesto una ventilazione meccanica¹¹. Tutte avevano assunto oseltamivir, ma nessuna è stata trattata entro 48 ore dall'inizio dei sintomi (periodo in cui si ha il miglior beneficio con il trattamento farmacologico). Il tempo intercorso tra l'inizio dei sintomi e la somministrazione del farmaco variava da 6 a 15 giorni (in media 9)¹¹.

Nella nuova influenza A(H1N1)v, oseltamivir è il farmaco di scelta per il trattamento in gravidanza per la sua attività sistemica^{5,12}. Per la profilassi zanamivir potrebbe essere preferito per il suo limitato assorbimento sistemico, ma dovrebbero essere considerate le complicazioni respiratorie associate alla via di somministrazione inalatoria specie nelle donne a rischio di problemi respiratori^{5,12}.

Teratogenicità degli antivirali

I dati disponibili sull'uso di **oseltamivir** in gravidanza corrispondono a tre pubblicazioni^{13,14}. La prima riguarda 61 donne esposte a oseltamivir nelle quali sono stati rilevati 10 casi di aborti, di cui 6 terapeutici, un caso di trisomia 21 e uno di anencefalia¹⁵.

La seconda pubblicazione deriva da un database giapponese che ha incluso 90 donne esposte a oseltamivir durante il primo trimestre di gravidanza. Gli aborti ri-

scontrati sono stati 4, di cui 1 terapeutico. Si è verificata anche un difetto del setto ventricolare (1,1%), che è all'interno dell'incidenza di malformazioni maggiori nella popolazione generale (1-3%)¹⁴. Un documento EMEA¹³ considera i dati su oseltamivir presentati dalla ditta produttrice, derivanti sia da segnalazioni spontanee (66%) che da studi (33%), che riguardano 232 donne esposte, senza però precisare il trimestre di gravidanza. Il 73% delle donne era giapponese. L'esito della gravidanza è conosciuto solo per la metà di queste (115 donne). Si sono verificati complessivamente 13 aborti terapeutici. Gli esiti dei nati mostrano 2 bambini prematuri e 10 malformazioni anatomiche importanti¹³. Nell'attribuire la causalità al farmaco, l'Agenzia ha considerato solo 3 casi in cui la donna aveva assunto oseltamivir durante il periodo critico per lo sviluppo dell'organo che ha subito malformazione. Tuttavia sono stati esclusi anche questi 3 casi, in quanto da modelli ex-vivo, oseltamivir non è presente a dosi terapeutiche nel compartimento fetale. Se si volesse stimare la percentuale di malformazioni maggiori senza cercare il nesso di causalità con il farmaco, sul totale di donne esposte di cui si conosce l'esito della gravidanza, si otterrebbe un 10,4% di malformazioni maggiori.

L'esperienza clinica con **zanamivir** durante la gravidanza è limitata. L'EMA riporta che da agosto 2003 a

luglio 2008 il numero di eventi avversi riportati in gravidanza sono stati 29 di cui 2 seri (bambini prematuri). Per 13 di questi eventi il nesso di causalità è stato ritenuto possibile. Considerando i 6 mesi successivi, da agosto 2008 e gennaio 2009, il numero di eventi avversi riportati in gravidanza è salito notevolmente: 52 casi il cui nesso di causalità con l'antivirale è ritenuto possibile, nessuno di questi era grave. Per quanto riguarda il rischio teratogeno, l'informazione è carente poiché l'esito della gravidanza non era noto nel 99% dei casi (51/52)¹³.

L'EMA ha modificato il RCP sia di oseltamivir che di zanamivir, ritenendo che i benefici del loro utilizzo in gravidanza o allattamento superino i rischi nella nuova influenza A(H1N1)v in caso di pandemia¹³. Tuttavia nell'influenza stagionale il loro uso è sconsigliato in gravidanza.

Allattamento

Secondo un'extrapolazione dei dati su una donna che allattava, in trattamento con **oseltamivir** 75 mg 2 volte/die, la concentrazione massima del farmaco che arriva al neonato è molto inferiore rispetto alla dose pediatrica¹⁴. L'EMA non riporta alcun dato sull'allattamento¹³. Anche per **zanamivir** la concentrazione massima del farmaco che arriva al neonato è molto inferiore rispetto alla dose pediatrica¹⁴. Secondo quanto riportato dall'EMA, tra agosto 2008 e gennaio 2009 si sono verificate 45 reazioni avverse il cui nesso di causalità con zanamivir è stato ritenuto possibile. Non si sono verificati eventi avversi seri¹⁴. Il rischio di trasmissione della nuova influenza attraverso il latte materno non è conosciuto, ciò nonostante i rari report di viremia con l'influenza stagionale suggeriscono che tale rischio è probabilmente raro¹². **I farmaci antivirali sono raccomandati nei casi di influenza A(H1N1)v nelle donne che allattano. Non è necessario modificare la dose o sospendere l'allattamento**⁵.

Bambini sotto i 12 anni

Una recente revisione sistematica¹⁵ ha valutato il ruolo di oseltamivir e zanamivir in ragazzi tra l'anno di età e i 12 anni per il trattamento dell'influenza stagionale. Il trattamento nei bambini con influenza stagionale con uno dei **due antivirali** riduce la durata dei sintomi influenzali di 0,5-1,5 giorni. In bambini con asma o con problemi respiratori gli antivirali non hanno dimostrato di ridurre le esacerbazioni. Nella **profilassi antinfluenzale**, un trattamento di 10 giorni con oseltamivir o con zanamivir sembra ridurre del 8% (ARR) il rischio di sviluppare influenza dopo contatto diretto con un caso affetto da influenza stagionale, rispetto ai non trattati.

La revisione conferma la modesta efficacia di questi farmaci e sottolinea la difficoltà di estrapolare questi dati per l'influenza A(H1N1)v sui bambini. Se la morbi-mortalità di questa pandemia rimarrà bassa, sarebbe prudente un approccio più conservativo visti i dati limitati a disposizione, gli effetti avversi osservati e il potenziale rischio di sviluppare resistenze.

Bambini al di sotto di 1 anno

I bambini sotto l'anno sono ad alto rischio di complicanze associate all'influenza stagionale rispetto ai bambini più grandi¹⁶. **Oseltamivir** è stato recentemente autorizzato in bambini al di sotto di 1 anno sia dall'EMA¹³ che dal FDA¹⁶. I dati dell'EMA derivano da 4 documenti sull'influenza stagionale su un totale di 2.822 bambini di età <1 anno, di cui 2 avevano come obiettivo la sicurezza d'impiego. L'unico dato di efficacia che viene fornito è la risoluzione della febbre che nell'82% dei trattati si è verificata entro le 36 ore dall'inizio dal trattamento e nell'87% entro 48 ore.

Dati di sicurezza

I principali eventi avversi rilevati con l'uso di **oseltamivir per l'influenza stagionale** sono a livello gastrointestinale, principalmente nausea e vomito.

In adulti sani l'incidenza di nausea raddoppia rispetto a placebo (12% vs 7% in uno studio e 5% vs 2% nel secondo) ed è dose dipendente⁶. Nei bambini >1 anno, il 5% presenta vomito¹⁵ e nei lattanti la percentuale raggiunge il 20-39%¹³.

Un documento valutato dall'EMA ha riportato la sicurezza in 2.445 bambini giapponesi <1 anno. I principali eventi avversi sono stati diarrea, infiammazioni del tratto respiratorio superiore, vomito e rash, ma non vengono fornite le rispettive incidenze¹⁴.

Un problema importante riguarda gli effetti avversi psichiatrici, rilevati principalmente in bambini e adolescenti. I principali dati derivano da segnalazioni post-marketing in Giappone, Paese in cui il farmaco è molto utilizzato, dove dal 2001 al 2007 risultano 1.377 segnalazioni di reazioni avverse, di cui 567 casi di manifestazioni neuropsichiatriche. Le morti sono state 80, di cui 50 improvvise o per insufficienza cardiorespiratoria (18 in bambini <10 anni), 8 morti accidentali per comportamenti anomali (5 in adolescenti), 14 per polmonite e 8 per insufficienza epatica, sanguinamento gastrointestinale e pancitopenia¹⁷.

Uno studio retrospettivo¹³ ha valutato la sicurezza di oseltamivir in 180 lattanti con influenza sospetta o confermata, che sono stati trattati con oseltamivir, amantadina o rimantadina. L'obiettivo primario era valutare la frequenza di eventi avversi neurologici. Durante il trattamento 13 bambini hanno mostrato una maggiore irritabilità. Secondo l'EMA la percentuale di neonati con eventi neurologici non era statisticamente differente tra i trattamenti, sebbene non vengano forniti dati sugli altri 2 antivirali. Un soggetto trattato con oseltamivir è morto¹³. Tuttavia il CHMP ha concluso che gli eventi avversi probabilmente correlati al farmaco sono stati unicamente irritabilità e vomito.

Oltre all'irritabilità, altri eventi avversi neurologici riportati sono stati, agitazione, ipertonia, convulsioni e ipotonia¹³.

Per l'attuale pandemia A(H1N1)v sono stati pubblicati i primi dati di sicurezza correlati all'uso profilattico di oseltamivir in bambini e adole-

scenti di tre scuole del Regno Unito^{18,19}.

A 266 ragazzi inglesi che frequentavano una scuola primaria e due secondarie, a seguito della presenza di casi confermati di **A(H1N1)v**, è stato prescritto **oseltamivir** per 10 giorni a scopo profilattico. Ai trattati è stato sottoposto un questionario via internet per rilevare eventi avversi e compliance al trattamento¹⁸. Il **50,8% dei trattati ha presentato eventi avversi**, in particolare: 33,2% malessere; 24,3% cefalea; 21,1% mal di pancia; 17% stanchezza e 11% vomito¹⁸.

La seconda pubblicazione¹⁹ riporta i risultati di un'indagine simile alla precedente, eseguita su 256 studenti che frequentavano una scuola secondaria. Il **53% dei ragazzi ha manifestato eventi avversi**, di cui il 29% nausea, il 20% mal di stomaco, il 12% problemi del sonno. Uno studente su 5 (18%) ha riportato eventi neuropsichiatrici quali incubi, disturbi del sonno, scarsa concentrazione e confusione mentale¹⁹.

I principali eventi avversi legati all'uso di **zanamivir** sono diarrea, nausea, sinusite, bronchite, tosse, infezioni al tratto respiratorio, cefalea e vertigini. Questi sintomi hanno mostrato un'incidenza simile a placebo, e inferiore al 5%²⁰. Eventi avversi gravi, possibilmente correlati a zanamivir, sono broncospasmo (evento avverso molto raro: <1/10.000), dispnea, edema facciale od orofaringeo²¹. **A causa del limitato numero di pazienti con asma grave o con altre malattie respiratorie croniche, di pazienti con malattie croniche instabili o immunocompromessi che sono stati trattati con zanamivir, non è stato possibile dimostrare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in questi gruppi²¹.**

Nel maggio 2007 il Ministero della Salute Giapponese ha riportato 10 casi di disturbi neuropsichiatrici correlati all'uso di zanamivir, 8 in pazienti tra i 10 e i 19 anni²².

Tra il 1° aprile e il 13 agosto 2009, ci sono state in UK 985 segnalazioni di reazioni avverse con **oseltamivir**: il 32,8% delle ADR era di tipo gastrointestinale, il 22,8% cutaneo e il 13% psichiatrico (tra cui 1 suicidio). Con zanamivir risultano 19 segnalazioni, il 15,7% riguardava asma e broncospasmo. Ci sono stati 2 aborti spontanei, 1 per ciascun farmaco²³.

Il problema della resistenza

Il principale problema rilevato con l'utilizzo degli antivirali nel trattamento dell'influenza stagionale è la progressiva e veloce comparsa di resistenza. Una recente pubblicazione americana²⁴ ha riportato i dati di resistenza ad **oseltamivir** dal 2007 al 2009 in pazienti affetti da **influenza stagionale negli USA**. Nel periodo 2007-2008 il tasso di resistenza è risultato del 12,3%, principalmente in pazienti giovani (età media 19 anni). Dati preliminari della stagione 2008-2009 hanno invece mostrato che dei 268 casi di influenza valutati, 264 (98%) erano resistenti ad oseltamivir²⁴.

A livello internazionale, l'aumento della resistenza agli antivirali si conferma. I dati di resistenza ad oseltamivir riguardo al periodo aprile-settembre 2008, **relativi**

all'influenza stagionale pubblicati dall'OMS hanno mostrato una resistenza del 44%, con un'ampia variabilità geografica. La più alta resistenza si è riscontrata in Senegal e Sud Africa (100%), sebbene siano Paesi dove l'uso di antivirali è molto limitato. In Europa (compresa la Russia), la resistenza è attorno al 55%²⁵.

Durante la stagione influenzale 2008-2009 (settembre-marzo), il tasso di resistenza ad oseltamivir è stato del 96% (su 3.902 casi)²⁶. Le regioni con maggiori resistenze sono Europa (90-99%) e USA (99%)²⁶. Su 447 casi isolati, non risulta resistenza a **zanamivir**²⁶.

Gli unici dati disponibili sulla resistenza del nuovo virus influenzale A(H1N1)v riguardano 5 pazienti. Un aggiornamento del 8 luglio riporta 3 casi resistenti ad oseltamivir, ma sensibili a zanamivir²⁷. Il 6 agosto 2009 sono stati riscontrati altri 2 casi di resistenza ad oseltamivir in pazienti immunodepressi. La resistenza si è sviluppata in corso di trattamento²⁸.

Conclusioni

- Il ruolo di oseltamivir e zanamivir nella profilassi e nel trattamento dell'influenza causata dal virus pandemico A(H1N1)v è incerto. I dati attualmente disponibili corrispondono unicamente all'influenza stagionale.
- La loro efficacia nel trattamento è molto modesta (sintomi ridotti di meno di un giorno rispetto ai non trattati). Nella profilassi post-esposizione in adulti sani e bambini, il loro uso riduce il rischio di contrarre l'influenza del 7-10%.
- L'utilizzo di antivirali per il trattamento di popolazioni con patologie croniche e di anziani, sembra ridurre le complicazioni legate all'influenza stagionale ed il ricorso ad antibiotici.
- Il profilo di sicurezza, soprattutto per la popolazione pediatrica non sembra ottimale e in gravidanza i dati sono troppo limitati per essere rassicuranti.
- Infine, il veloce aumento delle resistenze del virus influenzale stagionale ad entrambi gli antivirali rende incerto il loro ruolo nella profilassi e nel trattamento del virus pandemico.

SITI PER L'AGGIORNAMENTO

- **OMS:** www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html
- **Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali:** www.ministerosalute.it/
- **CDC:** www.cdc.gov/h1n1flu/
- **ECDC:** www.ecdc.europa.eu/
- **BMJ:** <http://pandemicflu.bmj.com/>
- **N Eng J Med:** <http://h1n1.nejm.org/?source=rthome>
- **Lancet:** www.thelancet.com/H1N1-flu

Bibliografia disponibile in:

www.dialogosulfarmaci.it