

Influenza: antivirali davvero sicuri?

Le linee guida, il cui aggiornamento è stato pubblicato il maggio scorso, sono chiare: gli antivirali non devono essere considerati trattamento di routine nella cura dei sintomi influenzali. Alla luce delle nuove evidenze, diverse le risoluzioni di Europa, Usa e Giappone

DI MARIA ROSA LUPPINO
DIPARTIMENTO CLINICO
E SPERIMENTALE DI MEDICINA
E FARMACOLOGIA, UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MESSINA;
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA





FARMACI DA UTILIZZARE SECONDO LE LINEE GUIDA ISS (1)

ADULTO	BAMBINO
<p>Paracetamolo, ibuprofene, diclofenac: al bisogno, per il trattamento della febbre e della sintomatologia dolorosa.</p> <p>Paracetamolo: usato nei soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare e in gravidanza. Se già in trattamento con acido acetilsalicilico a basse dosi, aumentarne la dose fino a raggiungere l'effetto antipiretico e analgesico desiderato.</p> <p>Naprossene: considerarne l'uso se non in terapia con acido acetilsalicilico a basse dosi.</p> <p>Antivirali (amantadina, oseltamivir, zanamivir): non è raccomandato l'uso di routine nel trattamento sintomatico della sindrome influenzale.</p> <p>Antibiotici: non è raccomandato l'uso nella sindrome influenzale né nel mal di gola da sindrome influenzale, a meno che non vi siano complicazioni di origine batterica.</p>	<p>Acido acetilsalicilico: nei bambini al di sotto dei dodici anni l'uso è controindicato per la possibile associazione con la sindrome di Reye.</p> <p>Paracetamolo e ibuprofene (preferibilmente in forma di sciroppo o gocce): sono utilizzabili al bisogno, per il trattamento della febbre e della sintomatologia dolorosa.</p> <p>Antivirali (amantadina, oseltamivir, zanamivir): non è raccomandato l'uso di routine nel trattamento sintomatico della sindrome influenzale.</p> <p>Antibiotici: non è raccomandato l'uso nella sindrome influenzale né nel mal di gola da sindrome influenzale, a meno che non vi siano complicazioni di origine batterica.</p>

TABELLA 1

Nel maggio 2008 è stato pubblicato l'aggiornamento delle linee guida sulla gestione della sindrome influenzale, a cura del Sistema nazionale linee guida (Snlg), documento coordinato dal dipartimento di Epidemiologia clinica e linee guida del Cneps, Istituto superiore di sanità (1). Il documento comprende una serie di raccomandazioni basate sulla revisione delle evidenze scientifiche pubblicate tra il 2003 e il 2007, in merito «alla diagnosi, alla terapia e ai criteri di ospedalizzazione di bambini e adulti con sindrome influenzale». Le attuali linee guida confermano sostanzialmente quanto precisato nell'ambito delle precedenti del novembre 2003 e fanno il punto sull'appropriatezza degli interventi terapeutici (vedi tabella 1), intesi come trattamento e/o profilassi da implementare nel corso dell'influenza e della sindrome influenzale, condizioni entrambe caratterizzate dalla guarigione spontanea (2). Tra le raccomandazioni delle nuove li-

nee guida, alcune sono state modificate radicalmente alla luce delle nuove evidenze. In particolare, viene ribadito che i farmaci antivirali non devono essere impiegati routinariamente nel trattamento sintomatico della sindrome parainfluenzale. In termini di efficacia, sia oseltamivir e zanamivir (inibitori delle neuraminidasi) sia amantadina (il cui meccanismo d'azione è quello di interferire con il ciclo di replicazione del solo virus influenzale di tipo A bloccando i canali ionici M2, indispensabili all'entrata del virus nella cellula ospite) producono esiti di scarsa rilevanza clinica: diminuzione della febbre di circa un giorno negli adulti e di mezza giornata nei bambini (1). Oseltamivir viene raccomandato solo per la profilassi postesposizione in soggetti non vaccinati istituzionalizzati (1). Le indicazioni terapeutiche degli antivirali, comunque, sono piuttosto chiare (vedi tabella 2) in quanto l'uso di questi principi attivi è autorizzato nell'influenza di tipo A o B e non nelle sindro-



INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE DEI FARMACI ANTIVIRALI

Oseltamivir	<p><i>Prevenzione</i> Prevenzione post esposizione negli individui di un anno di età o più dopo contatto con un caso di influenza diagnosticato clinicamente, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.</p> <p><i>Trattamento</i> Nei pazienti di un anno di età e di età superiore che manifestino i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus sta circolando nella comunità. Il trattamento si è dimostrato efficace quando è iniziato entro due giorni dalla comparsa dei primi sintomi. Questa indicazione si basa sugli studi clinici condotti su casi di influenza verificatisi spontaneamente, nei quali l'infezione prevalente era da virus dell'influenza di tipo A.</p>
Zanamivir	<p><i>Trattamento</i> Influenza sostenuta sia da virus di tipo A sia di tipo B, negli adulti e adolescenti di età uguale o maggiore di 12 anni, che manifestano i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus è circolante nella comunità.</p>
Amantadina	<p><i>Profilassi</i> In caso di epidemia, è indicato per la profilassi dell'influenza in tutti i soggetti particolarmente esposti al contagio e per i quali l'influenza costituisce un rischio a causa delle possibili complicanze, in special modo a livello broncopolmonare.</p> <p><i>Terapia precoce</i> Terapia precoce dell'influenza da virus influenzali di tipo A, entro 24-48 ore dall'avvenuto contagio. Non esistono prove che agisca nella profilassi di infezioni causate da altri virus che non siano quelli influenzali di tipo A.</p>

TABELLA 2

mi influenzali, due malattie differenti causate da agenti eziologici diversi (2).

OSELTAMIVIR: PROFILO DI SICUREZZA INCERTO

Già a partire dal 2005, tra gli inibitori delle neuraminidasi, oseltamivir è stato oggetto di segnalazioni di sospette reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico (comprendenti deliri, allucinazioni, disturbi comportamentali, convulsioni) verificatesi in soggetti pediatrici (<16 anni di età) nella stagione influenzale 2003-2004 (3).

Sul totale dei report, a destare maggiore preoccupazione sono state le quattordici segnalazioni di eventi fatali (tra cui due suicidi) in bambini e adolescenti giapponesi notificati anche dalle Agen-

zie regolatorie statunitensi (Fda) (3) ed europea (Ema) (4). Visto che la quasi totalità delle reazioni avverse si è verificata in Giappone, dove si registra il maggior consumo del farmaco a livello mondiale, l'ultimo aggiornamento del suo profilo di sicurezza proviene proprio dal ministero della Salute giapponese (5), che ha finalmente reso noti i dati relativi al periodo che intercorre tra il 2001 e il maggio 2007. Nel periodo di riferimento, le segnalazioni di reazioni avverse da oseltamivir sono state 1.377 in totale, di cui 567 eventi neuropsichiatrici gravi e 211 correlati a comportamenti anomali. I decessi segnalati sono stati 80, di cui 50 morti improvvise o per arresto cardiopolmonare (18 casi in soggetti <10 anni e 32 in pazienti ≥20 anni di età).

Tra gli otto decessi accidentali a causa di comportamenti anomali, cinque hanno coinvolto adolescenti (5). La maggior parte delle segnalazioni relative ai disturbi del comportamento era riferita alla popolazione pediatrica (10-19 anni) e in 43 casi si trattava di bambini al di sotto dei dieci anni di età (5). In seguito alla rilevazione di questo quadro poco rassicurante sulla sicurezza di oseltamivir, in Giappone il farmaco è stato controindicato nei soggetti tra i 10 e i 19 anni ma non è stato ritirato, suscitando confusione tra prescrittori e pazienti (6).

EUROPA E STATI UNITI MENO DURI

Negli Stati europei e negli Usa le azioni intraprese riguardo oseltamivir non hanno avuto un seguito simile al Giappone. In Europa nel marzo del 2007 l'Ema ha aggiornato il relativo foglietto illustrativo che ora, tra gli effetti indesiderati, include gli eventi neuropsichiatrici e le convulsioni, soprattutto in bambini e adolescenti (7).

Negli Stati Uniti, l'ultima comunicazione in merito alla sicurezza di oseltamivir da parte dell'Fda è del febbraio 2008, nella quale viene ribadito che, considerando i dati di consumo statunitensi relativi al farmaco, le gravi reazioni avverse neuropsichiatriche pediatriche possono essere definite non comuni (8). L'Agenzia americana, inoltre, dichiara che, con particolare riferimento alla popolazione pediatrica, è l'influenza stessa a costituire un fattore di rischio per l'insorgenza di convulsioni, confusione o comportamenti anomali, eventi rilevati sia nei pazienti in terapia con oseltamivir sia nei soggetti che non ricevevano alcun trattamento. Per questa ragione, secondo l'Agenzia, non può essere chiaramente stabilito un rapporto causale certo tra l'assunzione del farmaco e gli eventi avversi. Nell'ultimo rapporto pubblicato nel novembre 2007 da parte del *Center for Drug Evaluation and Research* dell'Fda, negli Stati Uniti il numero complessivo di segnalazioni di reazioni neuropsichiatriche, raccolte nelle due stagioni influenzali 2005-2006 e 2006-2007, è stato di 130 (età media 28,5 anni). L'esordio dei sintomi è stato successivo alle prime due dosi del farmaco e la risoluzione si è avuta entro le venti-

quattro ore; non è stato rilevato nessun evento fatale (9).

Data la differenza quantitativa e qualitativa delle segnalazioni tra Stati Uniti e Giappone, negli Usa i foglietti illustrativi di oseltamivir sono stati ulteriormente aggiornati, rafforzando solo la sezione "precauzioni" con la raccomandazione di monitorare attentamente i pazienti in trattamento per segni e sintomi di comportamento anomalo e di riconsiderare la strategia terapeutica in caso di eventi di tipo neuropsichiatrico (8).

Per quanto attiene agli altri farmaci antivirali, la revisione delle segnalazioni postmarketing di tipo neuropsichiatrico nella popolazione pediatrica, relative a zanamivir (115 casi, di cui 81 provenienti dal Giappone) e ad amantadina (42 casi), non ha consentito di stabilire con certezza un'associazione possibile evento-farmaco (8).

Bibliografia

1. Sistema Nazionale per le linee guida, Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità. *La gestione della sindrome influenzale*. www.snlg.iss.it/cms/files/LG_Influenza_2008*.pdf.
2. Ministero della Salute e delle Politiche Sociali, ISS, SNLG, AUSL 6 Livorno. *Influenza? Come riconoscerla e come combatterla*. www.iss.it/binary/esps/cont/Influ_leaflet_sing.1223545062.pdf.
3. *Tamiflu Pediatric Adverse Events*. www.fda.gov/cder/drug/infopage/tamiflu/QA20051117.htm.
4. EMEA. *Press release 17 November 2005*.

www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/38501305en.pdf.

5. Hama R. *Oseltamivir's adverse reactions. Fifty sudden deaths may be related to central suppression*. *BMJ* 2007; 335: 59.
6. Maxwell SR. *Tamiflu and neuropsychiatric disturbance in adolescents*. *BMJ* 2007; 334: 1232-33.
7. *Tamiflu®*. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
8. FDA, Medwatch. *Tamiflu*. www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Tamiflu.
9. FDA-CDER. *Tamiflu (oseltamivir). Safety Update on Neuropsychiatric Events; Review of Neuropsychiatric Events with other antiviral products*. www.fda.gov.