

INFLUENZA STAGIONALE E FARMACI ANTIVIRALI

Prescrivere

ALESSANDRO ROSSI, AURELIO SESSA
Società Italiana di Medicina Generale

Con l'obiettivo di definire i corretti criteri di utilizzo dei farmaci antivirali antinfluenzali le tre società scientifiche, SIMG, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), e Società Italiana di Igiene, per la prima volta hanno stilato un documento, una linea guida onnicomprensiva, che chiarisce esattamente quali sono le condizioni di appropriatezza nell'uso dei farmaci antivirali, in passato ritenuti utilizzabili solo in circostanze straordinarie ed estreme, di particolare gravità anche di tipo epidemiologico. Con questo documento si è colmata una lacuna. Il documento, allegato in forma integrale alla rivista, ribadisce definitivamente che l'impiego dei farmaci antivirali, soprattutto quelli orali e con indicazione pediatrica, deve ormai essere considerato parte integrante del trattamento clinico dell'influenza, capace di ridurre il rischio di effetti collaterali pesanti e il numero di giorni di malattia. Pur restando la profilassi vaccinale l'unico strumento in grado di prevenire l'influenza, in alcune condizioni e per alcuni individui è utile la somministrazione di antivirali in grado di combattere il virus, diminuendo la durata e la gravità dei sintomi e riducendo l'instaurarsi delle complicanze dell'influenza. Di seguito un riassunto di quanto espresso in maniera estesa all'interno del documento integrale.

INFLUENZA STAGIONALE

L'influenza stagionale è un'affezione virale, a decorso annuale ricorrente, sostenuta da virus caratterizzati da una rapida e frequente mutazione dei determinanti antigenici: per questo motivo la vaccinazione, benché efficace, fornisce una protezione solo parziale e temporanea e il vaccino deve essere riformulato di anno in anno per adattarsi al nuovo profilo antigenico assunto dal virus.

Il virus influenzale è trasmesso da uomo a uomo per via aerogena mediante l'inalazione di aerosol infetti prodotti dalla tosse o dagli starnuti e si localizza esclusivamente sugli epitelii respiratori dove produce necrosi delle cellule superficiali.

La risposta immunitaria di tipo umorale, sostenuta da IgG e IgA, è diretta prevalentemente contro l'emoagglutinina

(HA) di superficie ed è efficace nel prevenire la diffusione dell'infezione.

Dal punto di vista clinico la malattia si presenta con la sintomatologia aspecifica di un'affezione virale febbrile a esordio acuto, indistinguibile da quelle provocate da altri virus o microrganismi; in questo caso, quindi, si preferisce parlare di *Influenza Like Illness* (ILI), con decorso compreso tra i 5-7 giorni. È caratterizzata da:

- affezione acuta a esordio brusco e improvviso;
- febbre superiore a 38°C;
- almeno un sintomo costituzionale tra cefalea, malessere generalizzato, brividi, dolori muscolari e articolari;
- almeno un sintomo respiratorio tra tosse, faringodinia, congestione nasale.

Questo quadro sintomatologico associato al dato epidemiologico ha un valore diagnostico del 70-75%.

L'impatto della malattia è dovuto soprattutto alla frequenza di complicanze da superinfezione batterica (polmonite, otite, sepsi); le complicanze si verificano più frequentemente negli anziani, nei cardiopatici, diabetici, nefropatici, bronchitici cronici e altri soggetti immunocompromessi.

Da alcuni anni in Italia l'andamento stagionale dell'influenza è monitorato da una rete di Medici di Medicina Generale (MMG) che segnalano i nuovi casi di ILI osservati tra i loro assistiti all'Istituto Superiore di Sanità che li pubblica in tempo reale sul proprio sito internet.

Negli ultimi anni il maggior tasso di morbosità è stato registrato tra i bambini e gli adulti, mentre gli anziani, a cui sono state rivolte le campagne vaccinali, mostrano una minore incidenza dell'infezione.

I casi di ILI estrapolati dalle osservazioni dei medici sentinella, che coprono circa il 3% della popolazione, variano da un massimo di 5.525.000 nel 2004-2005 a un minimo di 1.389.584 nel 2005-2006.

STRATEGIE DI CONTROLLO DELL'INFLUENZA STAGIONALE

La vaccinazione

L'impiego della vaccinazione antinfluenzale si basa sulle evidenze scientifiche che ne confermano l'efficacia in termini di riduzione della morbosità e soprattutto dell'ospedalizzazione e della mortalità per complicanze^{1 3 13-16 22 29}. Anche la sicurezza e l'*effectiveness* risultano elevate^{10 20 21 34}.

L'uso di vaccini adiuvati ha notevolmente migliorato l'immunogenicità del vaccino nella popolazione over 65, ma nei grandi anziani, nei diabetici scompensati e nei soggetti immunocompromessi la risposta anticorpale è spesso insufficiente¹¹. L'efficacia del vaccino è inoltre subordinata alla qualità del *matching* tra i ceppi virali usati nella sua confezione e i virus realmente responsabili dell'epidemia.

Le controindicazioni all'uso del vaccino antinfluenzale sono estremamente limitate e circoscritte ai soggetti con pregressa sindrome di Guillain-Barré o a quelli che hanno manifestato in precedenza reazioni allergiche al vaccino o noti per allergie alle proteine dell'uovo.

La possibilità di utilizzare farmaci antivirali specifici come intervento integrativo della vaccinazione appare del tutto razionale e può rappresentare un ulteriore progresso nel contenimento dei danni sanitari e sociali provocati dall'influenza³².

Farmaci antivirali

Gli adamantani hanno un valore puramente storico e il loro impiego non è consigliato dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) per il 2006-2007^{5 6 8}.

Gli inibitori della neuraminidasi agiscono inibendo la neuraminidasi virale, impedendo il rilascio delle particelle virali neoformate dalla cellula in cui si sono replicate e ostacolando il proseguimento del ciclo infettivo. Sono attivi contro virus influenzali sia di tipo A sia di tipo B.

I farmaci di questo gruppo attualmente autorizzati e disponibili in commercio sono oseltamivir e zanamivir. Oseltamivir (Tamiflu® - Roche) è il profarmaco etilestere del composto attivo GS 4071; la sua assunzione è per via orale, capsule o sciroppo. Zanamivir (Relenza® - GSK) è formulato come polvere secca per inalazione orale mediante un apposito *diskhaler*.

Entrambi i farmaci sono in grado di influenzare positivamente il decorso della malattia e risultano più efficaci se assunti entro 48 ore dall'esordio, ma i risultati migliori sono stati ottenuti nei soggetti che hanno assunto il farmaco entro 6/12 ore dalla comparsa dei primi sintomi^{2 9}.

Nella Tabella I sono riassunte le principali caratteristiche degli antivirali disponibili in Italia. Una dettagliata review su questi farmaci è stata pubblicata recentemente sul *New England Medical Journal*²⁸.

Al momento sono pochi gli studi sull'efficacia di questi farmaci nel ridurre le complicanze dell'influenza, ma i

dati disponibili depongono peraltro favorevolmente al riguardo^{27 30 31}. Dalla letteratura disponibile appare tuttora giustificato quanto indicato dalle "Linee guida per la gestione della sindrome influenzale"¹⁸ che recitano: "Gli inibitori della neuraminidasi per il trattamento sintomatico non sono raccomandati per uso di routine. Il loro impiego va valutato caso per caso".

Il trattamento antivirale dovrebbe essere raccomandato in via prioritaria, sempre in associazione alla vaccinazione antinfluenzale, agli ammalati a rischio di complicanze.

Negli anni in cui vi sono evidenze di un *miss-match* tra composizione del vaccino e virus realmente responsabili dell'epidemia, l'indicazione all'uso degli antivirali è più marcata.

Entrambi gli inibitori della neuraminidasi si sono dimostrati efficaci nel prevenire l'insorgenza della malattia in un'elevata percentuale di soggetti che avevano avuto contatti stretti con ammalati di influenza³⁶. In questa situazione erano state facilmente rispettate le due condizioni fondamentali per il loro utilizzo, vale a dire precisione della diagnosi e somministrazione tempestiva.

Secondo il CDC⁸ le categorie di soggetti in cui si consiglia l'uso a scopo profilattico degli inibitori della neuraminidasi sono:

- soggetti ad alto rischio vaccinati dopo l'inizio della diffusione epidemica dell'influenza;
- soggetti che forniscono assistenza a persone ad alto rischio;
- soggetti immunodeficienti.

Inoltre la chemioprolifassi, soprattutto durante il picco epidemico, può essere appropriata per le persone ad alto rischio che non possono essere vaccinate.

L'utilizzo degli antivirali può inoltre essere valutato positivamente dalle persone che desiderano evitare l'influenza, per motivi connessi al loro lavoro.

Farmacocinetica

Zanamivir ha scarsa biodisponibilità per via orale e pertanto viene somministrato con un dispositivo per inalazione orale con cui solo il 10-20% del farmaco inalato viene rilevato a livello broncopulmonare. È assorbito dall'epitelio respiratorio e viene escreto con le urine in forma immodificata. Il farmaco è dimostrabile a livello tracheo-bronchiale fino a 24 ore dall'ultima inalazione. Le IC₅₀ per virus isolati in clinica sono comprese fra 2 nmol/L e 16 micromoli/L. Negli studi clinici zanamivir ha dimostrato di ridurre l'eliminazione di virus nelle secrezioni nasofaringee dei pazienti.

Tabella I
Farmaci antivirali autorizzati e commercializzati in Italia.

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	VIRUS INIBITI	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	ETÀ MINIMA DI TRATTAMENTO	ETÀ MINIMA PER PROFILASSI
Amantadina	Inib M2	A	Orale (comprese)	= 1 anno	
Zanamivir	Inib NA	A e B	Inalatoria (polvere)	≥ 12 anni	Approvato dall'EMA per la profilassi
Oseltamivir	Inib NA	A e B	Orale (capsule, sciroppo)	> 1 anno	≥ 1 anno

Solo una piccola quantità di farmaco passa nel circolo sistemico⁴.

Oseltamivir è un profarmaco che viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e metabolizzato a livello epatico nel derivato carbossilico attivo. Oseltamivir è dimostrabile nel plasma già dopo 30 minuti dall'assunzione, raggiunge il picco dopo 3-4 ore e ha un'emivita plasmatica di 6-10 ore. Il metabolita attivo è ben distribuito sull'epitelio respiratorio ed è ben dimostrabile anche a livello dell'orecchio medio e della mucosa dei seni paranasali. *In vitro* ha una IC50 su virus ottenuti da campioni clinici paragonabile a quella rilevata per zanamivir (60 picomoli/L - 26 micromoli/L); anche oseltamivir riduce l'eliminazione di virus nelle secrezioni dei pazienti¹⁷.

Dosaggi

I dosaggi dei farmaci antivirali variano in funzione di diversi fattori: il tipo di farmaco, l'azione che deve svolgere (terapia o profilassi), la fascia di età a cui appartiene il soggetto e la presenza di altre condizioni patologiche, in particolare a carico del fegato o dei reni^{7,8}.

Zanamivir è utilizzato nei soggetti al di sopra dei 12 anni al dosaggio standard di 10 mg b.i.d.; oseltamivir è invece impiegato nei pazienti al di sopra dell'anno di età e, precisamente, al di sopra dei 13 anni al dosaggio di 75 mg b.i.d., e tra 1 e 12 anni con dosaggi proporzionati al peso.

Oseltamivir può essere impiegato anche nella profilassi, in monosomministrazione e per periodi di tempo più prolungati.

Efficacia

La valutazione dell'efficacia degli inibitori delle neuraminidasi nella terapia dell'influenza potrebbe dipendere da diversi fattori. Secondo i numerosi trial considerati si calcola che la somministrazione di zanamivir o oseltamivir riduca la durata della malattia di 1 o 2 giorni in soggetti adulti, sani e non immunizzati^{12,26}. Il fattore critico nell'efficacia della terapia con inibitori delle neuraminidasi sembra essere la tempestività dell'intervento.

Sia oseltamivir sia zanamivir sono efficaci come chemio-profilattici se somministrati in soggetti adulti e sani.

Sicurezza

Zanamivir è complessivamente ben tollerato. Tuttavia, si registrano casi di tosse, broncospasmo e riduzione della funzionalità respiratoria di natura reversibile e casi di reazioni allergiche cutanee facciali e orofaringee³⁷. Per oseltamivir è stato registrato un numero molto limitato di effetti collaterali. Essi sono a carico del sistema gastroenterico, ovvero nausea, vomito e dolori addominali in circa il 5-10% dei soggetti trattati. La maggior parte di questi effetti avviene soltanto all'inizio della terapia e va incontro a risoluzione spontanea. Il consumo di cibo non ostacola l'assorbimento del farmaco e può inoltre alleviare i suddetti effetti collaterali gastrointestinali

Precauzioni durante la gravidanza

La mancanza di studi clinici *ad hoc* suggerisce di limitare

l'impiego solo dopo un'attenta valutazione del rapporto costo/benefici.

Precauzioni in pazienti con funzione renale insufficiente

Non è indicata una riduzione della posologia di zanamivir quando il farmaco sia assunto ai dosaggi comunemente consigliati. Nei pazienti che assumono oseltamivir e con *clearance* della creatinina compresa tra 10 e 30 mL/min è indicata una riduzione della dose terapeutica dell'oseltamivir a 75 mg/die e della dose profilattica a 75 mg ogni due giorni.

Interazioni

Non sono segnalate in letteratura significative interazioni con altre molecole di comune impiego terapeutico¹⁷.

Resistenze

Le resistenze agli inibitori della neuroaminidasi sono estremamente rare e i virus che la manifestano sono caratterizzati da bassa infettività e patogenicità^{23,28}.

L'INFLUENZA UMANA DA VIRUS AVIARIO A H5N1

I virus influenzali di ceppo A hanno il loro serbatoio naturale negli uccelli selvatici. Negli ultimi 15 anni si sono verificate nel Sud-Est asiatico una serie di epidemie negli allevamenti industriali che hanno costretto a ferree campagne di abbattimento, incapaci però di arginare la diffusione del contagio. Nel corso di queste epidemie si sono verificate alcune decine di casi di trasmissione dell'infezione, sostenuta dal ceppo A H5N1, dai volatili all'uomo. Il decorso di questa malattia nell'uomo è stato caratterizzato da un'elevata virulenza, con una letalità attorno al 60% e con un quadro clinico di grave impegno polmonitico e insufficienza multisistemica. Nel corso degli ultimi 3 anni il contagio aviario si è diffuso a livello mondiale, con la sola esclusione delle Americhe e dell'Australia. Non sono ancora stati dimostrati casi di trasmissione interumana del virus A H5N1.

La neuroaminidasi N1 presente sul virus è sensibile all'azione degli inibitori²⁵ e questo giustifica l'opportunità di un impiego di oseltamivir nel trattamento dei soggetti esposti al contagio. La sperimentazione clinica è ancora molto limitata, ma considerazioni sperimentali suggeriscono un trattamento profilattico ai dosaggi comunemente impiegati nell'influenza umana^{24,35}.

Le grandi pandemie influenzali del passato sono state originate dalla combinazione di virus antigenicamente nuovi, generati dalla ricombinazione di virus aviari con virus umani³³; molti elementi virologici ed epidemiologici fanno temere che un fenomeno analogo possa verificarsi nell'immediato futuro. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha già predisposto un piano di intervento e, nelle more della preparazione di un vaccino, il trattamento profilattico con gli inibitori della neuraminidasi potrebbe rallentare la diffusione della pandemia.

Bibliografia a richiesta (rossi.alessandro@simg.it)