

I farmaci per l'influenza

Aurelio Sessa

SIMG, Varese

I sintomi dell'influenza spesso si sovrappongono a quelli delle altre infezioni delle vie respiratorie anche se la febbre, la tosse, i dolori muscolo-articolari e un'astenia generale sono tra quelli più spesso riportati dai pazienti. Ci possono essere delle modalità di presentazione talora diverse nei grandi anziani e nei bambini.

Da una diagnosi corretta alla corretta terapia

Molti studi hanno dimostrato che la febbre e la tosse non produttiva sono i sintomi che più sensibilmente permettono di differenziare l'influenza dalle altre infezioni respiratorie, specialmente quando il virus è circolante nella comunità^{1,2}.

Secondo il Protocollo Operativo della sorveglianza epidemiologica la definizione di influenza clinica viene fatta quando il paziente presenta un'affezione respiratoria acuta ad esordio brusco con febbre accompagnata da almeno un sintomo respiratorio (tosse, mal di gola, congestione nasale) e da un sintomo sistemico (cefalea, malessere generalizzato, sensazione di febbre, astenia)⁴. Le infezioni causate da altri virus o batteri variano in termini quantitativi secondo il periodo considerato e la zona geografica considerata. L'andamento in tempo reale

dell'incidenza dell'influenza clinica e delle altre sindromi respiratorie è riportato dall'Istituto Superiore di Sanità che raccoglie i dati provenienti sia dalla sorveglianza epidemiologica che virologica da parte dei medici sentinella distribuiti su tutto il territorio nazionale⁵. Dai dati provenienti dalle precedenti stagioni influenzali (ultimi 10 anni) i pazienti visti dai medici di medicina generale (MMG) affetti da influenza clinica variano dal 2,7 al 14,6 per mille alla settimana nel momento del picco influenzale con un computo totale di casi che varia da 1,39 (stagione 2005-06) a 5,5 milioni di pazienti (stagione 2004-05) per ogni stagione influenzale che significa, mediamente, dai 50 ai 150 pazienti per ogni MMG. Se sommiamo, all'influenza clinica le sindromi respiratorie acute – quelle che i medici sentinella codificano come *Acute Respiratory Illness* (ARI) – si arriva ad un'incidenza che varia dal 3,3 al 7,1 per cento, dato peraltro sovrapponibile a quanto riportato dagli altri paesi dove il sistema di sorveglianza è simile al nostro⁶.

Spetta quindi all'abilità e all'esperienza di ciascun medico saper porre una diagnosi accurata di fronte al paziente che può in quel momento presentare un'influenza oppure un'altra infezione respiratoria. Da questo momento la sua diagnosi guida anche la scelta terapeutica. Questo momento decisionale coinvolge il paziente quale effetto-

TABELLA I.
Segni e sintomi dell'influenza (confermata in laboratorio)
e delle sindromi influenzali causate da altri microorganismi respiratori³.

Sintomi e segni	Influenza (conferma in laboratorio) %	Sindrome influenzale da altri microorganismi respiratori (%)
Febbre	68-77	40-73
Malessere/astenia	75-94	62-94
Tosse secca	84-93	72-80
Mal di testa	84-91	74-89
Dolori muscolari	67-94	73-94
Mal di gola	64-84	64-84
Scolo nasale	79	68
Dolori addominali	22	22





re finale ma non di meno coinvolge il medico e la società nel suo insieme specialmente quando sono centinaia i pazienti che ciascun medico incrocia nella sua normale pratica clinica.

Personalizzare la terapia

Personalizzare la terapia significa considerare le opzioni terapeutiche a disposizione secondo le caratteristiche del paziente, le caratteristiche della malattia. Una variabile importante da considerare è il periodo in cui il paziente presenta la malattia, perché in funzione di questo possono variare le opzioni terapeutiche.

Approccio terapeutico in base alle caratteristiche della malattia

Influenza non complicata

Viene definita non complicata l'influenza, il cui decorso naturale si presenta clinicamente con febbre, un sintomo respiratorio e un sintomo sistemico che dura mediamente cinque giorni dal momento dell'insorgenza dei sintomi fino alla loro risoluzione con un acme in seconda giornata⁷. È norma comune che il paziente nella stragrande maggioranza dei casi usi farmaci sintomatici prima di ricorrere al medico. Uno studio svolto nell'ambito delle cure primarie ha rilevato che in oltre il 97% dei casi di influenza, il paziente assume o ha già assunto farmaci sintomatici⁸. Questi farmaci non sono in grado di influenzare il decorso della malattia mentre possono offrire un beneficio sul controllo dei sintomi⁹. Il profilo di sicurezza di questi farmaci (paracetamolo e farmaci antiinfiammatori non steroidei – FANS) supera di gran lunga le reazioni avverse principalmente perché il loro impiego (breve durata) e i dosaggi (medio-bassi) che normalmente vengono utilizzati sono profondamente diverso dall'uso degli stessi in corso di patologie osteoarticolari.

Influenza complicata

Le complicanze più frequenti nell'età pediatrica sono prevalentemente a carico delle vie aeree superiori nella misura del 25% in generale e nel 67% nei bambini tra 1 e 3 anni. Il ricovero ospedaliero avviene nella misura dello 0,5-1% nei bambini di età inferiore ai 5 anni e mediamente 1 bambino ogni 5000 colpiti da influenza muore¹⁰. Negli anziani l'influenza tende a complicarsi con infezioni delle basse vie aeree. Uno studio retrospettivo, svolto nello stato del Minnesota considerando le epidemie influenzali dal 1990 al 1996, ha dimostrato che l'ospedalizzazione per polmonite associata a influenza avviene in 1 caso ogni 250 nella popolazione generale e nell'1% dei casi se si considera gli anziani sopra i 65 anni¹¹. La bronchite acuta è la complicanza più frequente ed avviene nel 30% dei casi ed è caratterizzata da tosse secca e stizzosa che è più importante durante le ore notturne e che può succes-

sivamente diventare produttiva. Questo tipo di complicanza aumenta con l'aumentare dell'età del paziente. La polmonite si può presentare sotto due forme: virale e batterica. Durante la pandemia del 1957-58 il 25% delle polmoniti letali erano di origine virale e la maggior parte delle polmoniti batteriche erano dovute ad una co-infezione virale e batterica. L'uso della terapia antibiotica è giustificata solo nei casi in cui vi sia un'evidenza clinica di sovrainfezione o concomitante infezione batterica.

TABELLA II.
Le complicanze dell'influenza.

Le complicanze respiratorie	Le altre complicanze sistemiche
<ul style="list-style-type: none"> • Otite acuta media • Sinusite • Bronchite acuta • Polmonite batterica • Polmonite virale • Riattivazione di asma • Riattivazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva • Riattivazione di fibrosi cistica • Ascenso polmonare • Empiema polmonare • Aspergilloso polmonare 	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza cardiaca • Miocardite • Convulsioni • Encefalite virale • Encefalite batterica • Encefalite letargica • Psicosi acute • Rabbdomiolisi • Emoglobinuria • Insufficienza renale acuta • Coagulazione intravasale disseminata • Anemia aplastica • Shock settico

Influenza grave o severa

Secondo la *case description*, pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), viene definita grave o severa, l'influenza che presenta segni clinici (dispnea, tachipnea, ipossiemia) e/o radiologici di infezione delle vie aeree, alterazioni a carico del sistema nervoso centrale, disidratazione o complicanze secondarie come insufficienza renale, insufficienza multi-organo e shock settico¹². Altre complicanze gravi comprendono la rabbdomiolisi e la miocardite. Viene definita grave o severa qualsiasi episodio di influenza che è in grado di esacerbare una qualsiasi patologia cronica già presente nel paziente (asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO, insufficienza epatica, insufficienza renale, diabete o altre patologie cardiovascolari). In questi casi può essere necessario il ricovero in ambiente ospedaliero.

Approccio terapeutico in base alle caratteristiche del paziente

Sappiamo che gli individui possono avere un diverso profilo personale relativamente al rischio di sviluppare complicanze da influenza. Ciò sta alla base del razionale

d'uso per gli interventi di sanità pubblica della vaccinazione antinfluenzale.

Possiamo pensare di classificare la popolazione in tre ordini di livelli in base al rischio di sviluppare complicanze, rischio che può essere definito appunto basso, medio ed elevato.

Il giovane adulto sano è il prototipo di soggetto a basso rischio di sviluppare complicanze. Il bambino di età inferiore ai 2 anni, grande anziano (età > 75 anni) e tutti coloro che sono portatori di più patologie croniche sono i prototipi dei soggetti ad alto rischio. Tutti gli altri possono rientrare in un livello intermedio di rischio, che, insieme ai soggetti ad alto rischio, devono essere maggiormente tenuti in considerazione dal MMG. Anche in questo caso l'approccio non solo preventivo ma anche terapeutico può essere diverso.

Approccio terapeutico in base al periodo stagionale

Anche in questa modalità di approccio possiamo distinguere la stagione influenzale in tre momenti: quello precedente alla circolazione del virus, durante la circolazione del virus fino al picco di massima incidenza e dopo il picco influenzale. Quest'anno eccezionalmente ci troveremo in una situazione di co-circolazione di due virus (quello stagionale e l'H1N1v). Ma possiamo far riferimento ad una comune stagione influenzale dove il mese che precede l'isolamento del virus influenzale nella comunità (solitamente novembre) l'approccio di intervento è

quello vaccinale. Nel momento in cui il virus comincia a circolare può essere ancora possibile vaccinarsi ma dobbiamo considerare il periodo finestra (solitamente 10-15 giorni) che il paziente necessita per avere una protezione dal vaccino. Dal momento del picco alla fine della stagione è pur sempre possibile vaccinarsi ma talvolta non è più possibile reperire i vaccini in circolazione, specialmente quando c'è stata una importante richiesta vaccinale anche da parte dei soggetti non a rischio come è avvenuto nella stagione 2005-2006 quando c'è stato il timore di una pandemia da virus H5N1. Dal momento in cui il virus influenzale circola nella popolazione è possibile curare l'influenza o con i farmaci sintomatici oppure con gli antivirali che possiedono oltretutto anche l'indicazione per la profilassi post-esposizione e per la profilassi stagionale.

Approccio terapeutico tridimensionale all'influenza

Se noi immaginiamo di incrociare queste tre modalità di intervento possiamo avere modalità d'approccio differenti e differenziate per ogni tipologia di paziente, in relazione alla gravità della malattia e in relazione al periodo che consideriamo.

Questo approccio tridimensionale o a matrice è stato presentato la prima volta al Congresso Nazionale SIMG nel novembre 2008 e permette al medico di avere uno strumento per una migliore appropriatezza di intervento dei confronti dei suoi pazienti¹³.

TABELLA III.
Stratificazione della popolazione in relazione al livello di rischio di sviluppare una complicanza da influenza.

Livello di rischio	Tipologia di popolazione
Basso	<ul style="list-style-type: none"> Bambini di età superiore ai 5 anni Adulto giovane e sano
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> Bambini di età tra i 2 e 5 anni Persone fra 65 e 74 anni senza patologie croniche Persone con diabete mellito tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali
Elevato	<ul style="list-style-type: none"> Bambini fino a 2 anni Persone di età uguale o superiore ai 75 anni Persone con malattie croniche: <ul style="list-style-type: none"> dell'apparato respiratorio dell'apparato cardiocircolatorio malattie renali malattie ematopoietiche neoplasie immunodeficienze primitive o acquisite malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale malattie neuromuscolari Persone con obesità (<i>body mass index</i> > 30) Donne in gravidanza Persone portatori di 2 o più patologie croniche Anziani ricoverati presso strutture di lungodegenza





TABELLA IV.
Approccio terapeutico a matrice dell'influenza.

Periodo [®]	Novembre	Dicembre	Gennaio	Febbraio (e oltre)
† Livello di rischio				
Elevato	Vaccinazione	Vaccinazione	TAV PPE PS	TAV
Medio	Vaccinazione	Vaccinazione	TAV o PPE	TAV terapia con sintomatici
Basso		Terapia con sintomatici TAV	Terapia con sintomatici TAV o PPE	Terapia con sintomatici

TAV = terapia antivirale; PPE = profilassi post-esposizione; PS = profilassi stagionale.

I farmaci antivirali per l'influenza

I farmaci con dimostrata attività contro il virus dell'influenza e autorizzati per l'uso clinico appartengono a due classi: gli amantadani e gli inibitori delle neuraminidasi (*Neuraminidase Inhibitors* – NI). L'unico, tra gli amantadani, registrato in Italia è l'amantadina ma l'uso è accompagnato con notevole frequenza da effetti collaterali importanti a carico del sistema nervoso centrale specialmente negli anziani. Secondo l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), in considerazione del fatto che importanti sono le reazioni avverse e le resistenze, questa classe di farmaci non è da considerare in particolar modo da quando sono a disposizione gli NI ¹⁴. Gli NI impediscono il rilascio delle particelle virali neoformate dalla cellula in cui si sono replicate ostacolando in questo modo il proseguimento del ciclo infettivo ¹⁵. Va sottolineato il fatto che questi farmaci, rispetto agli amantadani, sono attivi sia sul virus A che sul virus B dell'influenza.

I farmaci attualmente in commercio sono oseltamivir e zanamivir, il primo formulato per l'assunzione orale mentre il secondo come polvere secca per inalazione orale con apposito diskhaler.

Le indicazioni d'uso degli antivirali sono tre: terapia, profilassi post-esposizione (per coloro che sono esposti al contagio) e profilassi stagionale.

Quando il medico dovrebbe prescrivere una terapia con antivirale per l'influenza?

La maggior parte delle persone può giovare di una terapia sintomatica quale trattamento dell'influenza ma una terapia specifica può dare un significativo beneficio a coloro che sono ad alto rischio di sviluppare complicanze o a coloro che per qualsiasi ragione vogliono ridurre al minimo la loro assenza dal lavoro. Gli individui ad alto rischio sono coloro che hanno più di 65 anni e coloro che sono portatori di patologie croniche respiratorie (broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO – e asma), cardiopatie, diabete, malattie

renali ed epatiche, neoplasie e connettiviti croniche, ossia le stesse categorie di persone a cui viene consigliata e offerta la vaccinazione. Costoro presentano una più alta morbilità e mortalità dovuta alla malattia influenzale solitamente quale conseguenza di sovrainfezione batterica, tra cui la più temibile è la polmonite. Tutti questi pazienti dovrebbero essere sottoposti alla vaccinazione antiinfluenzale, ma in pratica questo obiettivo è lontano dall'essere raggiunto. La copertura vaccinale, secondo quanto riportato dal documento ministeriale, negli anziani varia da un minimo del 48,3% in Friuli Venezia Giulia ad un massimo del 74,7% in Umbria ¹⁶ e le coperture per chi è portatore di patologie croniche è ancora più basso. I motivi sono molteplici: alcune persone rifiutano l'offerta vaccinale perché considerano l'influenza una malattia banale, oppure per cattiva informazione oppure perché temono gli effetti collaterali. Il vaccino in effetti è efficace in una misura variabile dal 40 al 60% nei soggetti anziani, in coloro che sono residenti in comunità assistenziali e nei soggetti immunocompromessi ¹⁷. Ecco che l'uso di farmaci antivirali in queste persone può limitare l'impatto dell'infezione riducendo morbilità e mortalità e può essere di prezioso aiuto come complemento terapeutico.

A chi il medico dovrebbe prescrivere una terapia con antivirale per l'influenza?

La lista delle persone che potrebbero giovare della terapia con gli antivirali è ampia e può andare dai pazienti generalmente classificati come non immunocompetenti fino agli ospiti di case di riposo passando attraverso i pazienti a rischio di sviluppare le complicanze. Ci sono studi che dimostrano che gli antivirali possono essere usati anche come preventivi e l'efficacia vale sia per gli amantadani (i più vecchi antivirali) che per gli inibitori delle neuraminidasi ¹⁸⁻²². L'impiego degli antivirali può essere indicato anche quando il virus influenzale circolante è significativamente diverso da quello usato per la vaccinazione in quella stagione come era successo nel

TABELLA V.
Categorie di persone e circostanze in cui può essere indicato l'uso dei farmaci antivirali per l'influenza.

Situazione	Circostanza	Esempio
Il vaccino antinfluenzale può essere scarsamente immunogeno	Influenza clinica in: <ul style="list-style-type: none"> • pazienti immunocompromessi • anziani in residenze protette • soggetti non vaccinati che assistono pazienti immunocompromessi 	Paziente affetto da leucemia linfatica cronica con ipogammaglobulinemia
Soggetti ad alto rischio che non si sono vaccinati	Epidemia influenzale che sopraggiunge improvvisamente in popolazione ad alto rischio di sviluppare influenza Prevenzione delle complicanze Prevenzione della polmonite Prevenzione delle ospedalizzazioni	Pazienti con insufficienza cardiaca, con BPCO, con insufficienza renale, con insufficienza epatica, diabete, anziani, grandi anziani e anziani fragili
La composizione del vaccino non corrisponde al ceppo attualmente circolante	Influenza clinica in soggetto che si è vaccinato o che si sarebbe dovuto vaccinare	Influenza clinica in un paziente con insufficienza respiratoria in ossigenoterapia domiciliare

gennaio 1997 quando un ceppo mutò da A/Wuhan ad A/Sidney²³. La durata dell'influenza può ridursi di 1-1,6 giorni rispetto al placebo se consideriamo l'amandantina²⁴ e di 1-2,5 giorni (intesa come sintomatologia acuta e secondo i sottogruppi di popolazioni considerati) per gli inibitori delle neuraminidasi secondo i più recenti trial²⁵⁻²⁹. Questi trial hanno dimostrato inoltre una minor incidenza di complicanze dovute all'influenza nella misura del 50-70%, una riduzione del 30-50% nel ricorso agli antibiotici e un ritorno alla normale attività in 1-3 giorni rispetto al placebo. In questi trial veniva lasciato ai pazienti come farmaco di soccorso un antinfiammatorio il cui uso era significativamente minore rispetto al gruppo che usava il placebo.

Il punteggio dei sintomi nei vari trial condotti con zanamivir^{26,30} e con oseltamivir^{28,29} indicano che la malattia nei pazienti trattati con questi farmaci è meno grave con un tempo di ritorno, alle normali attività, più breve. Uno studio svolto in Europa ha dimostrato che più del 46% dei pazienti trattati con zanamivir si era sfebbrato entro le 24 ore dall'inizio del trattamento rispetto al gruppo trattato con placebo²⁷.

Oseltamivir e zanamivir sono efficaci nel ridurre la durata della malattia di 1-2 giorni e consentono un più rapido ritorno alla normale attività quotidiana ma solo se assunti entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi. Si può considerare la prescrizione in tutti quei pazienti che presentano la malattia entro questo limite di tempo. Lo schema terapeutico è riportato nella Tabella VI.

Oseltamivir è stato studiato negli adulti non vaccinati in due grandi trial randomizzati nei quali emergeva che era in grado di ridurre la durata e la gravità dei sintomi^{28,29}. Zanamivir è stato studiato in un ampio numero di gruppi di pazienti e ha dimostrato di avere parimenti un effetto positivo sul trattamento dell'influenza e di essere in

grado di ridurre le complicanze che necessitano di terapia antibiotica^{27,30-32}.

L'efficacia degli NI è molto elevata quando usati nella profilassi post-esposizione pari al 70-90%¹⁵.

Rimangono aperte ancora alcuni aspetti nell'uso di questi antivirali in particolare nei bambini, nelle gravide e in specifiche categorie di pazienti con comorbidità. Inoltre non ci sono studi per quanto riguarda persone con malattia grave e quando il farmaco è assunto dopo le 48 ore.

L'uso dei farmaci antivirali per l'influenza pandemica AH1N1v

Nell'ambito delle strategie di contenimento dell'influenza da virus AH1N1v il Ministero della Salute ha delineato specifiche misure per la gestione dell'attuale condizione di pandemia. Esse tengono conto delle dimensioni della diffusione della malattia e delle categorie attualmente più coinvolte (adulti e bambini) confermando l'importanza degli antivirali quali importanti presidi per l'approccio alla pandemia.

Le indicazioni di quando e come usare gli antivirali, riportate nei paragrafi precedenti, vanno applicate tenendo conto delle recenti circolari ed ordinanza (22.7, 30.9 e 5.10.09) emanate da parte del Ministero della Sanità; in tali documenti si ribadisce come l'uso degli antivirali è ritenuto opportuno per prevenire eventuali forme gravi di malattia riducendo il ricorso ai ricoveri in ospedale, ma viene sottolineata inoltre la necessità dell'impiego degli antivirali "in casi selezionati dal medico curante" e in soggetti considerati a rischio di sviluppare complicanze che rendano grave il quadro clinico.

Si indica in particolare che l'uso nei bambini deve essere limitato esclusivamente a quelli appartenenti ai gruppi a rischio per gravi complicanze con patologie croniche





TABELLA VI.
Principali caratteristiche degli inibitori delle neuraminidasi per la terapia dell'influenza.

Principio attivo	Oseltamivir	Zanamivir
Nome commerciale	Tamiflu	Relenza
Età minima per cui è autorizzato il trattamento	3 mesi	5 anni
Età minima per cui è autorizzata la profilassi	3 mesi	5 anni
Via di somministrazione	Orale	Inalatoria
Beneficio	Anticipata risoluzione dei sintomi di 1-2 giorni; riduzione delle complicanze di circa il 40%	Anticipata risoluzione dei sintomi di 1-2 giorni; riduzione delle complicanze di circa il 40%
Reazioni avverse	Nausea (circa il 10% alla prima dose) e vomito (circa il 6%). Nella sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di stato confusionale e psicosi	Uguali al placebo nei trial; nella sorveglianza post-marketing sono stati riportati rari casi di broncospasmo
Dosaggio giornaliero e durata della terapia (adulti)	75 mg due volte al dì per 5 giorni	2 inalazioni da 5 mg due volte al dì per 5 giorni
Dosaggio giornaliero e durata della profilassi post-esposizione (adulti)	75 mg una volta al dì per 10 giorni	2 inalazioni da 5 mg una volta al dì per 10 giorni (la stessa dose anche per i bambini di età ≥ 5 anni)
Profilassi stagionale	75 mg una volta al dì per 6 settimane	2 inalazioni da 5 mg una volta al dì per 4 settimane
Note	È necessario ridurre il dosaggio se il filtrato glomerulare è inferiore a 30 ml/min	

cardiache, epatiche, renali, ematologiche, neuromuscolari, metaboliche, malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali, immunodepressione congenita o acquisita (HIV), malformazioni congenite, paralisi cerebrali, ecc.); per i bambini senza fattori di rischio l'indicazione riguarda solo in quelli ricoverati in ospedale per sintomi gravi attribuibili all'infezione con virus H1N1.

La chemioprophilassi è indicata solo nei bambini a rischio di gravi complicanze, sopra indicate, non vaccinati, che abbiano avuto stretti contatti con persone infette.

Quale antivirale il medico dovrebbe scegliere?

Un unico trial che confronta l'efficacia degli NI (*head to head study*) ha concluso che zanamivir è più efficace di oseltamivir nel trattamento della sola influenza di tipo B sia nei bambini che negli adulti³³. L'assunzione di zanamivir può provocare un'esacerbazione di un asma già presente in alcuni soggetti anche se un trial in cui zanamivir è stato prescritto a pazienti con asma e BPCO, non ha dimostrato di alterare le resistenze polmonari³⁴.

TABELLA VII.
Raccomandazioni per l'uso degli antivirali per l'influenza³⁹.

1. Gli antivirali non sono un'alternativa alla vaccinazione
2. Il loro uso va riservato a casi selezionati
3. L'utilizzo degli antivirali deve avvenire nel periodo in cui il sistema di sorveglianza dell'influenza segnala un significativo aumento dell'influenza clinica nella popolazione. In questo periodo esiste la probabilità che la diagnosi clinica corrisponda a quella eziologica
4. L'assunzione degli antivirali deve avvenire il prima possibile dall'insorgenza dei sintomi (entro 48 ore) per avere il migliore risultato clinico
5. L'assunzione degli antivirali deve avvenire su indicazione del medico dopo opportuna consultazione

La polvere inalata di zanamivir si deposita direttamente nel luogo primario dell'infezione e teoricamente può avere un vantaggio superiore specialmente nell'azione di profilassi che va a ridurre appunto la fuoriuscita del virus dalle cellule infettate proprio nel tratto respiratorio invece di subire il passaggio dell'assorbimento del farmaco come per oseltamivir che viene convertito poi nella sostanza attiva a livello sistemico. D'altro canto dato che zanamivir ha una più limitata azione sistemica, potrebbe essere meno efficace nel ridurre la replicazione virale nei compartimenti dell'organismo diversi dall'apparato respiratorio, ad esempio nel sangue (viremia). La replicazione del virus di un ceppo influenzale, come quello dell'avaria, a livello sistemico sembra giocare un ruolo rilevante nelle manifestazioni cliniche del paziente (H5N1) e quindi un NI per via inalatoria potrebbe essere meno efficace³⁵. Oseltamivir può causare una lieve nausea e vomito di breve durata in circa il 7% dei pazienti che non vanno comunque ad alterare la compliance^{28,29}. Oseltamivir può essere più facile da somministrare specialmente nei grandi anziani che possono non avere dimestichezza con l'uso del diskhaler. Zanamivir, d'altro canto può essere meglio tollerato in quelle persone che presentano già di base dei disturbi a carico del tubo gastroenterico.

Profilo di resistenza

Qualsiasi farmaco antiinfettivo, nel momento in cui viene prescritto diffusamente, può facilitare lo sviluppo di ceppi resistenti. Le autorità regolatorie di molti Stati, proprio per cercare di limitare il più possibile l'insorgenza delle resistenze, raccomandano non usare in maniera routinaria gli antivirali per l'influenza³⁶. I casi descritti di resistenza agli inibitori delle neuraminidasi in generale, sono quantizzabili in una misura inferiore all'1%.

Al momento attuale sono stati ritrovati rari casi di sviluppo di resistenza allo zanamivir nell'ambito della sorveglianza internazionale mentre sono emerse casi in numero crescente di resistenza all'oseltamivir nell'influenza stagionale e dell'infezione da virus aviario. I tassi più elevati di resistenza sono stati riportati nei bambini (18%) e nei soggetti immunocompromessi³⁷.

Sono stati identificati tassi di resistenza molto elevati all'oseltamivir, nella stagione 2007-2008 e 2008-2009 da H1N1, ceppo che però ha rappresentato mediamente in Italia il 20-25% dell'influenza stagionale, essendo il ceppo A/H3N2 quello maggiormente circolante. I ceppi resistenti mantenevano comunque la sensibilità a zanamivir³⁸.

Le linee guida per il trattamento dei casi accertati dell'influenza A/H1N1 prevedono l'utilizzo sia di oseltamivir e zanamivir essendo stata dimostrata la sensibilità del virus per entrambi. Sin dall'inizio della diffusione pandemica l'OMS ha mantenuto una costante sorveglianza per il riconoscimento di ceppi resistenti agli antivirali sugli isolati di AH1N1v. Ad oggi solo 28 ceppi sono risultati resistenti all'oseltamivir mantenendo sensibilità allo zanamivir.

Conclusione

Dato che gli antivirali (amantadina e gli inibitori delle neuraminidasi) presentano in profilo di efficacia simile, il medico nella scelta deve considerare i costi, il profilo di sicurezza del farmaco, lo spettro d'azione, la comodità d'uso e l'efficacia nella profilassi.

L'amantadina è meno costosa degli inibitori delle neuraminidasi ma dovrebbe essere evitata negli anziani per l'aumentato rischio di reazioni avverse a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e per tutti relativamente all'alto indice di resistenza dei ceppi virali. Ai pazienti con asma non dovrebbe essere prescritto zanamivir.

Negli adulti giovani l'influenza può essere trattata con farmaci sintomatici mentre nei soggetti anziani il trattamento può rappresentare una buona opzione così come nei soggetti ad alto rischio di sviluppare complicanze gravi in corso di infezione ma possiamo considerare l'uso per ogni paziente in cui la riduzione della durata della malattia può avere un impatto positivo sul soggetto come ad esempio i liberi professionisti, commercianti, artigiani, dirigenti, imprenditori, agenti di commercio e atleti.

Nella profilassi post-esposizione (contatto con un ammalato di influenza) si può consigliare nei soggetti ad alto rischio anche se sono stati vaccinati, nei soggetti non vaccinati che offrono assistenza ai pazienti ad alto rischio, nei soggetti non vaccinati che danno assistenza ai pazienti ad alto rischio, nei soggetti non vaccinati con "contatti frequenti" come il personale ospedaliero, coloro che operano nelle istituzioni per anziani, volontari visitatori, soggetti immunodeficienti e persone ad alto rischio che non possono essere vaccinate.

Bibliografia

- Zambon M, Hays J, Webster A, Newman R, Keene O. *Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza*. Arch Intern Med 2001;161:2116-22.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. *Clinical signs and symptoms predicting influenza infection*. Arch Intern Med 2000;160:3243-7.
- Bridges CB, Winquist AG, Fukuda K, Cox NJ, Singleton JA, Strikas RA; Advisory Committee on Immunization Practices. *Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP)*. MMWR 2001;50 (RR4):1-44.
- www.iss.it/binary/flu/cont/Prot09.1223644732.pdf.
- www.iss.flu.it.
- Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. *Does this patient have influenza?* JAMA 2005;293:987-97.
- Dolin R. *Influenza current concepts*. Am Fam Physician 1976;14:72-7.
- Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G. *The incidence, natural history and associated outcomes of influenza like-illness and clinical influenza in Italy*. Fam Pract 2001;18:629-34.
- Sistema Nazionale per le Linee Guida. *La gestione della sindrome influenzale* (Documento 16) Roma, maggio 2008.



- ¹⁰ Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Nerome R, Nagae M, Takeuchi Y, et al. *Impact of influenza virus infection as a cause of pediatric hospitalization*. J Infect Dis 1992;165:373-5.
- ¹¹ *Influenza in the elderly*. In: Nicholson KG. *Managing influenza in primary care*. London: Blackwell Science 1999; pp. 37-38.
- ¹² *WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses*. Case description. 20 aug 2009.
- ¹³ www.simg.it/documenti/atti/2008/nazionale/rel.asp?rel=0255-Sessa.
- ¹⁴ *ECDC Interim guidance, Public health use of influenza antivirals during influenza pandemics*. Stockholm June 2009.
- ¹⁵ Moscona A. *Neuraminidase inhibitors for influenza*. N Engl J Med 2005;353:1363-73.
- ¹⁶ Ministero del Lavoro, della salute e delle Politiche Sociali. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2009-2010*. Allegato 1.
- ¹⁷ Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. *The efficacy of influenza vaccination in elderly patients*. JAMA 1994;272:1661-5.
- ¹⁸ Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. *A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection*. N Engl J Med 1982;307:580-4.
- ¹⁹ Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al. *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza*. N Engl J Med 1999;341:1336-42.
- ²⁰ Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. *Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults*. JAMA 1999;282:31-6.
- ²¹ Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, et al.; Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial*. JAMA 2001;285:748-54.
- ²² Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S, et al.; Oseltamivir Compassionate Use Program Group. *Use of oseltamivir during outbreaks in Ontario nursing homes 1999-2000*. Am J Geriatr Soc 2002;50:608-16.
- ²³ Stiver G. *The treatment of influenza with antiviral drugs*. Canad Med Assoc J 2003;168:49-57.
- ²⁴ Togo Y, Hornick RB, Felitti VJ, Kaufman ML, Dawkins AT Jr, Kilpe VE, et al. *Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza*. JAMA 1970;211:1149-56.
- ²⁵ *MIST study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B infections*. Lancet 1998;352:1877-81.
- ²⁶ Monto AS, Fleming DM, Henry D, de Groot R, Makela M, Klein T, et al. *Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections*. J Infect Dis 1999;180:254-61.
- ²⁷ Mäkelä MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene ON, et al. *Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study*. J Infection 2000;40:42-8.
- ²⁸ Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, al. *Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza*. JAMA 2000;283:1016-24.
- ²⁹ Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. *Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial*. Lancet 2000;355:1845-50.
- ³⁰ Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, et al. *Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections*. N Engl J Med 1997;337:874-80.
- ³¹ Monto AS, Webster A, Keene O. *Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis*. J Antimicrob Chemother 1999;44(Suppl. B):23-9.
- ³² Lalezari J, Champion K, Keene O, Silagy C. *Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 2001;161:212-7.
- ³³ Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kanazawa H, Kawashima T, et al. *A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B*. J Infect 2008;56:51-7.
- ³⁴ Murphy KR, Eivindson A, Pauksen K, Stein WJ, Tellier G, Watts R, et al. *Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Drug Invest 2000;20:337-49.
- ³⁵ Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, et al. *Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans*. N Engl J Med 2008;358:261-3.
- ³⁶ Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007*. MMWR Recomm Rep 2007;56(RR-6):1-54.
- ³⁷ Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraiishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. *Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study*. Lancet 2004;364:759-65.
- ³⁸ *Circolare per la prevenzione e il controllo dell'epidemia stagionale d'influenza 2009-2010*. www.normativasanita.it/normsan-pdf/0000/29731_1.pdf.
- ³⁹ SIMG, SITI, SIMIT. *Indirizzi sull'uso degli antivirali nella stagione influenzale*. Documento. Firenze 2006.

