



Gli inibitori delle Neuroaminidasi Oseltamivir e Zanamivir per il trattamento dell'Influenza.

A cura del

Servizio di Riferimento Regionale di Epidemiologia, per la Sorveglianza, la
Prevenzione e il Controllo delle Malattie Infettive - SeREMI ASL Alessandria
Cochrane Vaccines Field

GLI INIBITORI DELLE NEUROAMINIDASI:	3
RIASSUNTO	3
BAMBINI 1 - 12 ANNI DI ETÀ:	4
PROFILASSI.....	4
TRATTAMENTO.....	4
<i>Soggetti non a rischio:</i>	4
<i>Soggetti a rischio - asmatici:</i>	4
PROFILASSI POST ESPOSIZIONE.....	4
EVENTI AVVERSI	5
DISCUSSIONE SULL'EFFICACIA	5
SOGGETTI FRA I 14 E I 60 ANNI DI ETÀ:	5
PROFILASSI:.....	5
<i>Dimensione degli studi</i>	5
<i>Influenza Like Illness</i>	5
<i>Influenza Sintomatica e Asintomatica</i>	5
<i>Operatori sanitari:</i>	6
<i>Soggetti a rischio</i>	6
TRATTAMENTO.....	6
PROFILASSI POST ESPOSIZIONE.....	7
EVENTI AVVERSI	7
DISCUSSIONE EFFICACIA:.....	7
SOGGETTI OLTRE 60 ANNI DI ETÀ	8
PROFILASSI NEGLI ANZIANI.....	8
<i>Dimensione degli studi:</i>	8
<i>Profilassi</i>	8
<i>Profilassi post esposizione</i>	8
<i>Eventi avversi</i>	9
BIBLIOGRAFIA	9
GLOSSARIO	9

Gli Inibitori delle Neuroaminidasi:

Gli Inibitori della Neuroaminidasi sono Zanamivir (Relenza) nebulizzato (GG167) sviluppato dalla Glaxo Wellcome PLC (UK) e Oseltamivir Orale (RO 64-0796 o GS 4104) sviluppato da Gilead Sciences Inc (Foster City, CA, USA) e Hoffman La Roche Ltd (Basel, Switzerland).

Riassunto

l'influenza è una infezione virale acuta delle vie respiratorie e di tutto il corpo. I sintomi comprendono febbre, mal di testa e tosse, inoltre possono manifestarsi gravi complicanze come la polmonite.

Questa revisione riguarda gli effetti delle terapie con antivirali Zanamivir e Oseltamivir (Inibitori della Neuroaminidasi NI), ha utilizzato le due revisioni Cochrane e un documento di HTA disponibili nella Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009.

Nella popolazione pediatrica 1-12 anni, non ci sono studi riguardo l'efficacia della **profilassi** sia per Oseltamivir sia per Zanamivir. Riguardo all'efficacia del **trattamento** nei bambini sani entrambi gli antivirali riducono la durata della malattia (Influenza Like Illness - ILI e Influenza), per i bambini asmatici non ci sono prove che l'Oseltamivir riduca la durata della malattia, non ci sono analoghi studi per lo Zanamivir. Riguardo agli effetti della **profilassi post esposizione** il trattamento con Oseltamivir non ha mostrato prove di efficacia, non ci sono analoghi studi per lo Zanamivir.

Nella popolazione adulta sana 12-60 anni entrambi gli antivirali si mostrano efficaci sia nella prevenzione (profilassi), sia per il trattamento **dei sintomi** e delle complicanze dell'influenza, ma non prevengono le infezioni e non bloccano la secrezione virale dalle mucose nasali, ma riducono la carica virale.

Nella popolazione anziana oltre i 65 anni, la profilassi con Oseltamivir ha mostrato una efficacia protettiva (nei soggetti vaccinati), la profilassi con Zanamivir non riduce l'incidenza di influenza (soggetti a rischio). Riguardo alla profilassi post esposizione con Oseltamivir non ci sono studi, per lo Zanamivir non si sono mostrata evidenza di effetto.

A seguito dell'uso dell'Oseltamivir è stato mostrato l'emergere di ceppi resistenti di influenza A.

Eventi avversi associati all'uso dell'Oseltamivir includono: nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, dispepsia, mal di testa, astenia, insonnia, capogiro-vertigini, congiuntivite, epistassi, rash cutaneo, in casi molto rari sono state registrate: epatiti, sindrome di Stevens – Johnson, necrosi epidermica e disordini neuropsichiatrici nei bambini.

Lo Zanamivir non è stato sperimentato in bambini al di sotto dei 6 anni,

Eventi avversi associati all'uso dell'Zanamivir: si presentano raramente, broncospasmo, angioedema, orticaria e rash cutaneo.

Non ci sono dati che descrivono l'uso del Oseltamivir per il controllo delle epidemie di influenza.

Non ci sono prove che NI possano essere efficaci contro l'influenza aviaria. A causa delle caratteristiche dell'efficacia gli NI non dovrebbero essere come esclusivo strumento, ma in combinazione a dispositivi di protezione personale, lavaggio delle mani e misure di isolamento.

Bambini 1 - 12 anni di età:

Profilassi

Non sono state identificate prove di efficacia riferite all'uso dell'Oseltamivir e dello Zanamivir alla profilassi stagionale.

Trattamento

Soggetti non a rischio:

Oseltamivir: Il trattamento con Oseltamivir in bambini sani di età compresa tra 1 e 12 anni affetti da ILI si è dimostrato essere efficace nel ridurre il tempo di durata dei sintomi di queste patologie (21 ore), se confrontato con il trattamento placebo. Considerando i soggetti affetti da influenza, la riduzione della durata dei sintomi rispetto al gruppo placebo (36 ore) è risultata essere significativa considerando l'intero gruppo di età (1-12 anni), ma dopo stratificazione tale dato sembrerebbe essere confermato solo per la fascia di età compresa tra i 5 ed i 12 anni. Nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni la riduzione della durata dei sintomi influenzali sarebbe significativa soltanto nei confronti del serotipo A e non del serotipo B. Il tempo medio necessario per il ritorno alle normali attività è inferiore di 44.6 ore nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo placebo, considerando l'intero gruppo di età (1-12 anni). Si è osservata inoltre una incidenza inferiore di alcune complicanze quali l'otite media acuta e le complicanze che richiedano l'uso di antibiotici, mentre non ci sono sufficienti informazioni riguardo a bronchiti, polmoniti, sinusiti.

Zanamivir: Il trattamento in bambini sani di età compresa tra i 6 ed i 12 anni affetti da ILI e/o influenza si è dimostrato essere efficace nel ridurre il tempo medio di durata dei sintomi di queste patologie (inferiore di 12 ore nel caso di ILI e di 30 ore nel caso di influenza rispetto al gruppo di controllo placebo). La riduzione è statisticamente significativa sia per entrambi i serotipi A e B. Non ci sarebbero dati riguardo all'effetto sulla riduzione del tempo necessario per il ritorno alle normali attività. Nei soggetti affetti da influenza il trattamento non riduce in modo significativo la incidenza delle complicanze richiedenti l'utilizzo di antibiotici. Non ci sono dati riguardo ad ulteriori complicanze quali l'otite media acuta, bronchite, polmonite e sinusite.

Soggetti a rischio - asmatici:

Oseltamivir: nei bambini asmatici, di età compresa fra 5 - 12, affetti da influenza il trattamento con Oseltamivir non si è dimostrato significativamente efficace nel ridurre la durata dei sintomi influenzali ed il tempo di ritorno alle normali attività rispetto al trattamento placebo. Tuttavia il trattamento avrebbe un effetto positivo sulla funzionalità respiratoria.

Zanamivir: non sono state identificate prove riguardo l'efficacia del trattamento nei bambini asmatici.

Profilassi Post Esposizione

Non ci sarebbero sufficienti evidenze a supporto della efficacia della profilassi con Oseltamivir dei contatti pediatrici per l'interruzione della trasmissione (Hayden 2004)(WV16193).

Zanamivir: Non sono state identificate prove di efficacia riferite alla profilassi post esposizione

Eventi Avversi

Nei bambini sani non è stata osservata una incidenza statisticamente rilevante per quanto riguarda i seguenti eventi avversi: Nausea, diarrea, eventi avversi seri o tali da determinare il ritiro dallo studio. Soltanto il vomito è stato osservato più frequentemente nei bambini sani trattati con Oseltamivir, nei bambini trattati con Zanamivir non è stata osservata una incidenza statisticamente rilevante per quanto riguarda gli eventi avversi complessivi, gli eventi avversi gravi o tali da determinare il ritiro dallo studio.

Nei bambini asmatici, trattati con Oseltamivir non è stata osservata una incidenza statisticamente rilevante per quanto riguarda i seguenti eventi avversi : Nausea, vomito, diarrea, eventi avversi seri o tali da determinare il ritiro dallo studio.

Discussione sull'Efficacia

Nella popolazione pediatrica 1-12 anni, non ci sono studi riguardo l'efficacia della **profilassi** sia per Oseltamivir sia per Zanamivir. Riguardo alle'efficacia del **trattamento** nei bambini sani entrambi gli antivirali riducono la durata della malattia (ILI e Influenza), per i bambini asmatici non ci sono prove che l'Oseltamivir riduca la durata della malattia, non ci sono analoghi studi per lo Zanamivir. Riguardo agli effetti della **profilassi post esposizione** il trattamento con Oseltamivir non ha mostrato prove di efficacia, non ci sono analoghi studi per lo Zanamivir.

Soggetti fra i 14 e i 60 anni di età:

Profilassi:

Dimensione degli studi

Nelle revisioni attualmente disponibili vi sono 4 studi di profilassi, due riguardanti lo Zanamivir (Kaiser 2000; Monto 1999a) e due riguardanti Oseltamivir [Hayden 1999a; Kashiwagi 2000a]. In media gli studi sullo Zanamivir includevano 492 individui per braccio e la lunghezza del follow-up era di 22 giorni. In media gli studi sull'Oseltamivir includevano 598 individui per braccio di trattamento la lunghezza del follow-up era di 49 days. Un ulteriore trial di profilassi (GSK 167-01) con Zanamivir condotto su operatori sanitari (N=316) ed un trial [La Force 2007] condotto su popolazione adulta ed anziana (età 12 – 94 anni), comprendente anche individui a rischio per patologie respiratorie, cardiovascolare ed affetti da diabete (N=3363).

Influenza Like Illness

L'Oseltamivir 75 mg pro die non ha effetto contro le ILI in confronto al placebo, Zanamivir inalato 10 mg pro die non ha effetto contro le ILI in confronto al placebo. Più alti dosaggi non appaiono produrre differenze sia con Oseltamivir sia con Zanamivir, benché ognuna di queste osservazioni siano basate su di un singolo studio condotto in condizioni di bassa circolazione virale [Hayden 1999a e Kaiser 2000].

Influenza Sintomatica e Asintomatica

L'Oseltamivir orale 75 mg pro die (Per 6 settimane) mostra una efficacia del 61% contro l'influenza sintomatica oppure del 73% con una dose di 150 mg pro die (Per 6 settimane), questa ultima osservazione è basata su di un singolo studio [Hayden 1999a].

L'Oseltamivir 75 mg pro die (per 6 settimane) conferisce il 64% di protezione contro l'influenza Sintomatica e Asintomatica l'incremento della dose a 150 mg pro die (per 6 settimane) non sembra incrementare la protezione, questa osservazione è basata su di un singolo studio [Hayden1999a].

Lo Zanamivir inalato 10 mg pro die (5 o 6 giorni fino a 4 settimane) mostra un'efficacia del 62% contro l'influenza sintomatica, l'aggiunta di una dose intranasale non incrementa in modo rilevante tale risultato, questa ultima osservazione è basata su di un singolo studio [Kaiser2000].

Lo Zanamivir 10 mg pro die (5 o 6 giorni fino a 4 settimane) mostra un effetto protettivo del 43%, un'eventuale dose aggiuntiva non appare incrementare la protezione, questa osservazione è basata su di un singolo studio [Kaiser2000].

Nel caso di sola influenza asintomatica nessuno dei due antivirali mostra un effetto significativo, queste osservazioni sono basate su tre studi [Hayden1999a; Kashiwagi2000a; Monto1999a] con un campione combinato di 2974 e in presenza di una alta circolazione virale.

Operatori sanitari:

Negli operatori sanitari, la profilassi con Zanamivir (10 mg/giorno per 28 giorni) non avrebbe effetto significativo sulla incidenza della influenza sintomatica, nel subset di individui non vaccinati.

L'incidenza di eventi avversi (complessivi) è simile in trattati e placebo (67.7 vs 62.2%): di questi l'1.2% nei trattati e l'1.3% nel placebo è considerato essere correlato alle somministrazioni.

Soggetti a rischio

La profilassi con Zanamivir (10 mg/giorno per 28 giorni) riduce in maniera statisticamente significativa l'incidenza dell'influenza sintomatica nel subset di individui affetti da malattie respiratorie croniche se confrontata con il trattamento placebo. Non è stato possibile determinare l'efficacia in soggetti affetti da malattie cardiovascolari croniche e diabete mellito.

L'incidenza di eventi avversi (complessivi) è stata del 59% nel gruppo di trattamento ed in quello placebo nel subset di individui affetti da malattie respiratorie croniche, rispettivamente del 48% e del 49% nel gruppo di trattamento e nel placebo considerando il subset dei soggetti affetti da malattie cardiovascolari ed ancora del 62% e del 52% rispettivamente nel gruppo di intervento e nel gruppo placebo del subset affetto da diabete mellito.

Trattamento

Per entrambi i farmaci è stato dimostrato un effetto significativo nel ridurre la persistenza dei sintomi dovuti all'influenza od alla sindrome influenzale, quando paragonati con il placebo. Anche il tempo intercorso per la ripresa delle normali attività si è dimostrato essere inferiore nei soggetti trattati (sia con Oseltamivir che con Zanamivir) rispetto al gruppo placebo. Questo vale per gli individui della intera popolazione di studio (affetti da ILI), ma anche per i sottogruppi con diagnosi di influenza confermata in laboratorio.

L'Oseltamivir sarebbe efficace nel prevenire complicanze alla basse vie respiratorie (bronchiti e polmoniti) in individui con influenza confermata, ma non in quelli affetti da ILI. Entrambi gli inibitori sarebbero in grado di prevenire le complicanze di tutti i tipi negli individui affetti da ILI.

L'Oseltamivir e Zanamivir non sono associati alla comparsa di eventi avversi durante la fase di trattamento, sebbene possa talvolta non essere possibile distinguere tra eventi avversi veri e propri e sintomi legati all'influenza.

Il trattamento con entrambi i farmaci non elimina in ogni caso l'escrezione virale (e quindi la possibilità di trasmettere il virus da parte di chi ne è affetto) anche se il titolo virale nei campioni nasali prelevati 24 o 48 ore dopo l'inizio del trattamento risulta essere significativamente inferiore nei soggetti trattati.

L'ulteriore ricorso a farmaci od antibiotici non è statisticamente differente tra i soggetti sottoposti al trattamento e quelli nel gruppo placebo.

Profilassi post esposizione

Oseltamivir adulti (>12 anni) profilassi post esposizione contatti 10 giorni una volta al giorno, dosaggio 75 mg fornisce una efficacia del 58.5% per i contatti familiari e del 68% per i contatti individuali, data l'alta circolazione del virus (AH1N1) l'efficacia di campo su alta 62.7% [Hayden2004; WV 16193].. Secondo (Welliver2001) 75 mg al giorno per 7 gg entro 48 dall'inizio dei sintomi, l'efficacia protettiva sui contatti era dell' 89%

Zanamivir inalato 10 mg una volta al giorno per 10 giorni efficacia del 79%, una efficaci del 81% nei contatti familiari e 82% per gli individuali contro i sintomi, 55%-59% contro l'influenza sintomatica e asintomatica. si è osservato una riduzione della durata della malattia di 1,5 giorni, ben tollerato e nessuna resistenza virale è stata riportata (Monto 2002).

Zanamivir inalato 10 mg una volta la giorno per 5 giorni (trattamento dei i casi indice), mentre i contatti familiari 10 mg una volta al giorno per 10 giorni. Efficace al 79% e nel 72% nella interruzione della trasmissione di influenza sintomatica, 53% di efficacia contro l'influenza sintomatica e 48% contro l'influenza asintomatica, si è osservata una riduzione della durata dei sintomi di 2,5 giorni, non si sono osservate lo sviluppo di resistenze.

Eventi Avversi

Oseltamivir, induce Nausea specialmente alla dose più alta di 150 mg pro die e disturbi Gastrointestinali. Secondo la revisione di Hama (Hama2008) l'uso dell'Oseltamivir è stato associato a improvvisi cambiamenti di comportamento che includono allucinazioni e tentativi di suicidio e a morte improvvisa durante il sonno (Hama2008). Questi eventi sono da considerarsi molto rari, 567 casi dal 2001 su 9 milioni di dosi vendute dal 2001.

Discussione efficacia:

Recentemente sono state osservate resistenze dei virus H1N1 al Oseltamivir in nove stati europei (Lackenby 2008). Gli NI hanno un effetto sui sintomi dell'influenza, sia prevenendo la loro comparsa sia accorciando la loro durata e, benché esista chiara evidenza della loro capacità di interrompere la trasmissione dell'influenza stagionale nei contatti famigliari, non prevengono e non interrompono la diffusione del virus dalle mucose nasali. Non è possibile spiegare come gli NI posso avere un effetto sulle complicanze respiratorie dell'influenza stagionale come Bronchite e Polmonite, poiché non prevengono le

infezioni. La profilassi con NI durante gravi epidemie o pandemie può aumentare la vulnerabilità dell'infezione (prevenendo la siero conversione) e facilitando la selezione di virus A/H3N2 NI-resistenti. A causa della loro bassa efficacia (di campo) e la possibilità di attivare resistenze le revisione conclude che gli NI non dovrebbero essere routinariamente utilizzati durante l'influenza stagionale. In caso di una grave epidemia localizzata e confermata gli NI possono essere usati per prevenire gravi complicazioni.

Soggetti oltre 60 anni di età

Profilassi negli anziani

Dimensione degli studi:

Soggetti anziani a rischio residenti in una casa di cura di cui 80% risultava vaccinata contro l'influenza. Nel gruppo di trattamento erano presenti 276 soggetti mentre nel gruppo placebo erano 272, di questi risultavano vaccinati 222 soggetti nel primo gruppo e 218 nel secondo. [Peters et al.; De Bock et al.].

solo un lavoro studia gli effetti della profilassi con Zanamivir (La Force 2007) condotto su popolazione adulta ed anziana (12-94 anni, N = 3363 di cui 1896 di 65 anni ed oltre). Uno studio clinico randomizzato (Ambrozaitis 2005) condotto su anziani istituzionalizzati (N = 494) per valutare la efficacia dello Zanamivir nella profilassi post-esposizione.

Profilassi.

L'efficacia protettiva nei confronti dell'influenza di una dose di Oseltamivir da 75mg al giorno per un periodo di 6 settimane è stata del 92%. Se si considera la sola popolazione vaccinata, si osserva un'efficacia del 91%. Per tutti gli individui, si è osservata una riduzione relativa delle complicazioni secondarie all'influenza del 86% (dove le complicazioni includevano bronchite, polmonite e sinusite nel gruppo placebo e bronchite nel gruppo trattato). Nei soggetti con influenza, si è osservata una riduzione di complicazioni secondarie del 78%.

Il trattamento profilattico con Zanamivir (10mg/giorno per 28 giorni) non riduce significativamente l'incidenza di SLCI in soggetti con almeno 65 anni di età, rispetto al trattamento placebo. In questa popolazione sono tuttavia inclusi soggetti affetti da patologie croniche (respiratorie 13%, cardiovascolari 15%, diabete 9%, contemporaneamente affetti da 2 o 3 patologie 10%). L'incidenza cumulativa di eventi avversi è stata del 53% in ciascun braccio.

Profilassi post esposizione

Il trattamento con Zanamivir (10mg/giorno per 14 giorni) non ha dimostrato essere efficace nel prevenire l'incidenza della influenza sintomatica (SLCI) in soggetti anziani istituzionalizzati rispetto al trattamento placebo. La stima rimane non significativa anche escludendo dalla analisi i soggetti che potrebbero aver contratto l'influenza prima dell'inizio della profilassi.

Le complicanze da SLCI e le infezioni del tratto respiratorio verificatesi entro i 28 giorni dall'inizio della profilassi sono state osservate con incidenza non statisticamente differente tra gruppo in trattamento e gruppo placebo.

Eventi avversi

Nel gruppo di trattamento durante I profilassi stagionale con Oseltamivir di è osservata una maggior frequenza di mal di testa e sintomi gastrointestinali.

Nel trattamento con Zanamivir per la profilassi post esposizione Il tasso di eventi avversi (complessivi) correlato ai trattamenti è stato del 7% nel gruppo sottoposto a profilassi con Zanamivir e del 6% nel gruppo placebo. Non sono stati osservati eventi avversi gravi.

Bibliografia

Matheson NJ, Harnden A, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub2. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009 (Status in this issue: Unchanged) Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub2 This version first published online: 24 January 2007 in Issue 1, 2007. Last assessed as up-to-date: 12 April 2005.

Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD001265. DOI: 10.1002/14651858.CD001265.pub2. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009 (Status in this issue: New search for studies completed, conclusions not changed) Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. DOI: 10.1002/14651858.CD001265.pub2 This version first published online: 19 July 2006 in Issue 3, 2006. Last assessed as up-to-date: 19 May 2008.

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment. Zanamivir, Oseltamivir and Amantadine for the treatment of influenza (an update review of existing guidance (project). Southampton: The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA).2008.National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA).

Glossario

Profilassi post Esposizione: profilassi iniziata in risposta al contatto stretto con un individuo sospettato di essere affetto da influenza.

Efficacia Protettiva: riduzione relativa del rischio di ammalarsi dovuto all'intervento.

Influenza like Illness: sindromi febbrili di tipo influenzale, che possono anche essere sostenute da diversi virus che danno sintomi simili a quelli dell'influenza.