Reazioni avverse neuropsichiche con l'uso di oseltamivir

Data 24 marzo 2007
Categoria infettivologia

Nuove informazioni di sicurezza relative problemi neuropsichiatrici nei bambini e adolescenti associati alla somministrazione di oseltamivir.

Comunicato stampa dell'EMEA su nuove informazioni di sicurezza relative problemi neuropsichiatrici nei bambini e adolescenti associati alla somministrazione di oseltamivir.
L'Oseltamivir è un farmaco antivirale capace di inibire la moltiplicazione e la virulenza dei virus influenzali A e B, ed è indicato per la prevenzione e il trattamento dei sintomi dell'influenza negli adulti e nei bambini.

Durante la riunione del CHMP dell'EMEA del 17/02/07 sono state rinserite nuove avvertenze nella scheda tecnica in merito a reazioni avverse di carattere neuropsichico quali: stato soporoso, allucinazioni, delirio che devono indurre ad uno stretto monitoraggio, specie nei bambini e negli adolescenti.

Fonte: EMEA http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/13456607en.pdf

Commento di Luca Puccetti

Già FDA (1) e il Ministero della Sanità canadese (2) avevano lanciato warning circa reazioni avverse neuropsichiche connesse con l'uso di oseltamivir.
Gli inibitori della neuraminidasi sono disponibili per il trattamento dell'influenza. In molti paesi l'oseltamivir è pubblicizzato per la comune influenza (3). A prima vista parrebbe logico che in corso di epidemia influenzale i cittadini potessero disporre nell'armadietto di casa del farmaco che, oltretutto, è tanto più efficace quanto prima viene assunto. Tuttavia alcuni studi hanno posto il serio problema dell'insorgenza di ceppi virali resistenti all'oseltamivir.
Nel 2004 9 su 50 bambini con influenza A (H3N2) trattati con oseltamivir (18%) presentavano una resistenza con una mutazione del gene della neuraminidasi (4) (R292K, N294S, or E119V). Uno studio giapponese del 2000–2001 (2) ha evidenziato ceppi virali A (H1N1) con la mutazione H274Y in 7 bambini su 43 trattati con oseltamivir (16%).
Queste alte percentuali di ceppi resistenti sono verosimilmente dovute ad un uso scorretto del farmaco per dosi troppo basse e/o per trattamenti troppo brevi. La prova è che su 147 bambini arruolati in un trial (che includeva 26 bambini di età inferiore a 5 anni), trattati con dosi approriate di oseltamivir in base all'età ed al peso, nessuno sviluppò forme resistenti. I virus mutanti resistenti possono avere la capacità di trasmettersi da uomo ad uomo, come è stato evidenziato su una casistica di 1200 non esposti ad inibitori della neuraminidasi tra i quali 3 soggetti presentavano ceppi resistenti all'oseltamivir. La questione assume la massima rilevanza in considerazione della possibile pandemia da virus H5N1. Ci sono state segnalazioni di casi di influenza umana da virus H5N1 resistenti all'oseltamivir (4). I casi descritti da de Jong et al. (7) fanno ritenere che, anche a dosi terapeutiche, la resistenza ad oseltamivir possa insorgere durante il decorso della malattia da virus H5N1 e condizionarne l'esito.
Le segnalazioni di reazioni avverse neuropsichiatriche e di morte connesse con l'uso di oseltamivir sono pervenute prevalentemente dal Giappone e le cause di ciò possono essere molteplici:
1) i giapponesi possono metabolizzare oseltamivir in modo diverso rispetto ad altre razze
2) gli eventi neuropsichiatrici possono essere una conseguenza dell'influenza
3) la più alta incidenza di effetti indesiderati in Giappone può essere spiegata dal maggior consumo del farmaco
4) La maggiore segnalazione di eventi avversi gravi da parte del Giappone potrebbe essere dovuta ad un diverso sistema di farmacovigilanza.
In conclusione appare saggio a momento evitare al massimo il rischio di selezionare ceppi resistenti e dunque l'uso indiscriminato di massa di oseltamivir per la comune influenza appare molto rischioso per l'alta probabilità di trattamenti incongrui che possono facilitare l'insorgenza di ceppi resistenti indebolendo un'arma probabilmente utile contro H5N1 (8).

Fonte: NEJM 2005; 353:2633-2636

Bibliografia

1) http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=2187
2) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3052
3) http://66.71.191.169/isdbweb/pag/documents/ISDBTamifluPRlastversion.pdf
4) N Engl J Med 2005;353:1363-1373
5) N Engl J Med 2005;353:1374-1385
6) Treat Respir Med 2005;4:107-116
7) NEJM 2005; 353:2633-2636
8) http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads.asp?id=195