Sicurezza degli inibitori della neuraminidasi nella gravidanza e nell'allattamento

Data 11 luglio 2010
Categoria infettivologia

Oseltamivir ha più dati sulla sicurezza in gravidanza rispetto a zanamivir ed entrambi gli antivirali sono considerati compatibili con l'allattamento.

Secondo l'US Centers for Disease Control and Prevention, il nuovo virus H1N1 dell'influenza è suscettibile al trattamento con oseltamivir e zanamivir, antivirali inibitori della neuraminidasi che agiscono nelle prime fasi dell'infezione.
Attualmente, in USA il trattamento e la chemioprofilassi antivirale con oseltamivir o zanamivir vengono raccomandati nei soggetti ad alto rischio di complicanze, tra cui le donne in stato di gravidanza.

È stata condotta una ricerca in letteratura per individuare i report sull'impiego di oseltamivir e zanamivir durante la gravidanza e l'allattamento al seno utilizzando le banche dati MEDLINE ed EMBASE.
Rilevanti informazioni sono state ricavate anche attraverso la rete informativa sulla teratogenesi presente in Giappone dove oseltamivir e zanamivir sono di uso comune nell'influenza confermata anche prima dell'avvento della pandemia attuale.

Recenti metanalisi hanno suggerito che l'oseltamivir e lo zanamivir presentano un'efficacia modesta nell'alleviare i sintomi dell'influenza stagionale in adulti sani (Jefferson TO et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3) e nei bambini (Matheson NJ et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1). L'uso routinario di questi farmaci è sconsigliato nei pazienti a basso rischio di complicanze da influenza stagionale. I dati sull'efficacia di questi farmaci nelle popolazioni ad alto rischio, in particolare durante l'attuale pandemia, sono limitati.

Oseltamivir

Oseltamivir è un profarmaco che viene idrolizzato dal fegato nel suo metabolita attivo, l'oseltamivir carbossilato, la cui emivita di eliminazione è di circa 6-10 ore.

Gravidanza

In uno studio (Worley KC et al. Infect Dis Obstet Gynecol 2008) ex vivo che ha utilizzato un modello di placenta umana è stato dimostrato che oseltamivir è ampiamente metabolizzato dalla placenta. Durante la sorveglianza post-marketing la ditta produttrice ha riportato 61 casi di donne esposte al farmaco per un periodo di tempo non noto. Tra queste gravidanze, si sono verificati 10 aborti, di cui 6 terapeutici, 1 caso di trisomia 21 e 1 caso di anencefalia.
Questi risultati sono coerenti con i dati riportati dai 2 servizi giapponesi di informazione sulla teratogenesi che hanno seguito prospetticamente 90 donne che avevano assunto dosi terapeutiche di oseltamivir (75 mg/2 volte die per un massimo di 5 giorni) durante il primo trimestre di gravidanza. Tra questi 90 casi, è stato rilevato 1 report di malformazione (1,1%), che comunque rientra nel range di malformazioni maggiori atteso nella popolazione generale (1%-3%).

Allattamento

È stato riportato (Wentges-van Holthe N et al. Int J Infect Dis 2008;12:451) un caso di una donna in allattamento che aveva assunto oseltamivir (75 mg/2 volte die per 5 giorni). Le concentrazioni massime nel latte di oseltamivir e del suo metabolita attivo erano rispettivamente di 38,2 ng/ml e 39,5 ng/ml (equivalenti a 43,4 ng/ml di oseltamivir). Gli autori hanno stimato che il bambino sarebbe stato esposto ad una concentrazione massima di equivalenti di oseltamivir di 81,6 ng/ml, corrispondenti a 0,012 mg/kg/die. Questa dose è molto inferiore alle dosi utilizzate in età pediatrica (2-4 mg/kg/die).

Zanamivir

Zanamivir viene somministrato per via inalatoria mediante un inalatore di polvere secca. La biodisponibilità del farmaco per inalazione è del 10%-20% rispetto al 2% per somministrazione orale. Circa il 90% della dose assorbita viene escreta immodificata nelle urine.
L'emivita plasmatica di zanamivir è compresa tra 2,5 e 5,1 ore. La dose terapeutica è di 10 mg due volte al giorno per 5 giorni entro le 48 ore dai sintomi iniziali.
Per la chemioprofilassi, la dose è di una volta al giorno per 10 giorni dopo l'esposizione. Le dosi raccomandate per i bambini sono le stesse. Poiché la terapia con zanamivir richiede che il paziente inali volontariamente il farmaco attraverso il dispositivo, oseltamivir può essere preferito dai bambini piccoli rispetto a zanamivir.

Gravidanza

Tre donne in gravidanza sono stati accidentalmente esposte a zanamivir durante i trial clinici. Tra queste donne, 1 ha

abortito spontaneamente, 1 ha abortito volontariamente ed 1 donna ha partorito un bambino sano. Il Japan DrugInformation Institute in Pregnancy ha fornito informazioni su 1 donna che ha assunto lo zanamivir a 4 settimane di gestazione e ha partorito un bambino sano.

Allattamento

Durante l'allattamento è stato dimostrata la presenza di un picco di concentrazione nel siero di zanamivir che variava tra 34-96 ng/ml dopo 10 mg di dose assunta per via inalatoria. Ipotizzando una concentrazione materna nel siero pari a 100 ng/ml, il rapporto latte/plasma risulta di 1,0 mentre la concentrazione assunta attraverso il latte è di 150 ml/kg/die. L'apporto massimo di zanamivir assunto da un neonato di 5 kg sarebbe quindi di circa 0,075 mg/die, di molto inferiore rispetto al dosaggio raccomandato nella profilassi per i bambini (10 mg/die per via inalatoria).

Le donne in gravidanza, in particolare negli ultimi mesi di gestazione, sono ad alto rischio di complicanze da influenza, compresa la H1N1.

Oseltamivir sembra essere il farmaco di scelta perché sono disponibili più dati sulla sua sicurezza in gravidanza che suggeriscono che il principio attivo non è un teratogeno maggiore nell'uomo. Anche zanamivir può essere utilizzato, ma è disponibile un minor numero di evidenze sulla sua sicurezza in gravidanza.
Entrambi gli antivirali sono considerati compatibili con l'allattamento durante il quale non è necessario procedere con un aggiustamento della dose.

Conflitto di interesse

Nessuno dichiarato.

Dottoressa Paola D'Incau

Riferimento bibliografico

Tanaka T et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009; 181: 55-57.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]