

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Febbraio 2000

numero 2

APPUNTI DI TERAPIA

Le nuove cure dell'influenza

G. Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

A riprova dell'importanza che due nuovi farmaci, zanamivir (Z) e oseltamivir (O) hanno assunto nella cura dell'influenza, è comparso sull'MMWR un fascicolo intero dedicato al loro impiego (MMWR 1999, 48:RR 14).

Nonostante l'efficacia da essi dimostrata, il modo principale per prevenire l'influenza e le sue gravi complicanze, rimane la vaccinazione, per cui *i nuovi farmaci antivirali vanno considerati come un'importante aggiunta al vaccino, senza pretendere di essere un sostituto del vaccino.*

Va ricordato inoltre che Z (entrato in commercio in Italia l'8 novembre 1999, con il nome di Ralenza, al prezzo di lire 54.000 per 5 rotadisk, ognuno dei quali serve per le 4 somministrazioni giornaliere; è stato inserito dalla CUF in fascia C, cioè a totale carico del consumatore) e O non sono i soli farmaci antinfluenzali, ma che essi si aggiungono alla vecchia amantadina (1966), in commercio in Italia e alla più recente rimantadina (1993), non ancora entrata in commercio nel nostro Paese. Amantadina e rimantadina, utili sia nella profilassi che nella terapia, sono efficaci solo contro i virus dell'influenza A e non sui virus B.

Lo Z (M&B pagine elettroniche, Appunti di terapia marzo 1999) e l'O (M&B pagine elettroniche, Avanzi novembre 1999) sono membri di una nuova classe di agenti antivirali, che selettivamente inibiscono la neuraminidasi sia dei virus dell'influenza A che dell'influenza B. La neuraminidasi rompe i residui di acido sialico dalla componente in carboidrati della superficie delle cellule infettate, in modo tale da permettere la liberazione dei virus che si sono formati all'interno delle cellule invase. Gli inibitori della neuraminidasi sono analoghi all'acido sialico, per cui essi bloccano il sito attivo della neuraminidasi e lasciano integro l'acido sialico sulla superficie delle cellule ospiti e sul rivestimento del virus dell'influenza. Ne consegue che l'emagglutinina del virus si lega all'acido sialico integro, per cui si verifica un'aggregazione virale sulla superficie della cellula ospite, con riduzione della quantità di virus liberata e quindi a disposizione per l'invasione di altre cellule.

TRATTAMENTO

Lo Z è stato approvato in USA per il trattamento delle malattie acute non complicate, causate dal virus dell'influenza, sia negli adulti che negli adolescenti che abbiano un'età superiore ai 12 anni e che siano sintomatici da non più di 10 giorni.

Lo Z non può quindi essere considerato, almeno per ora, un farmaco di uso pediatrico in senso stretto.

Anche l'O è stato approvato in USA per il trattamento delle malattie acute non complicate, negli adulti con età superiore ai 18 anni, che siano sintomatici da più di due giorni: ne deriva che l'O non è indicato per i soggetti in età inferiore ai 18 anni.

Quando somministrati entro due giorni di malattia in soggetti, peraltro sani, sia lo Z che l'O possono ridurre di circa 1 giorno la durata dei sintomi da moderati a gravi dell'influenza non complicata. I dati a disposizione sono quasi tutti concentrati nella cura dell'influenza A, tuttavia studi in vitro hanno dimostrato che ambedue sono attivi anche nella cura delle infezioni da influenza B.

Né lo Z né l'O si sono dimostrati efficaci nel prevenire le gravi complicazioni. Legate all'influenza, come la polmonite batterica o virale, o le esacerbazioni delle malattie croniche.

Il Servizio sanitario del Regno Unito ha escluso sia lo Z che l'O dalla prescrizione gratuita per la mancanza di effetto dei due farmaci sulle complicazioni legate all'infezione influenzale. Analoga situazione per l'Italia, dove, secondo l'Informatore farmaceutico (supplemento dicembre 1999) il farmaco è posto in fascia C.

Non vi sono d'altra parte a disposizione dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia in donne in stato di gravidanza.

PROFILASSI

Lo Z e l'O non sono stati approvati per uso profilattico. Tuttavia vi sono già in letteratura indicazioni che lo Z e l'O sono efficaci nel prevenire l'influenza, rispettivamente nell'84 e nell'82% dei casi. Viene ribadito che la vaccinazione rimane la migliore profilassi per l'influenza.

L'USO

Per lo Z la dose raccomandata in persone in età uguale o superiore ai 12 anni è di due inalazioni (due inalazioni da 5 mg ciascuna) due volte al giorno (a distanza di 12 ore) per 5 giorni. Lo Z viene presentato in polvere secca, somministrabile per via orale, usando un apparecchio di plastica (Diskaler), incluso nella confezione: la somministrazione del farmaco richiede l'inserimento del farmaco nell'apparecchio di plastica ogni giorno. Lo Z è contenuto in un disco (rotadisk) che serve per 4 somministrazioni, ognuna formata da una miscelazione di 5 mg di Z e 20 mg di lattosio. Non esistono limitazioni per i pazienti che abbiano una creatinina clearance inferiore a 30 mL/min.

Per l'O la dose raccomandata in persone di età uguale o superiore ai 18 anni è di 75 mg due volte al giorno per 5 giorni. Viene raccomandata una riduzione della dose in persone

con insufficienza renale cronica, con creatinina clearance inferiore a 30 mL/min. L'O è disponibile in capsule da 75 mg ciascuna.

FARMACOCINETICA

In volontari sani è stato osservato che dal 7 al 21% della dose inalata di Z raggiunge i polmoni, mentre dal 70 all'80% viene depositato in faringe. Dal 4 al 17% della quantità totale inalata per bocca viene assorbita: la metà vita della quantità assorbita è di 2,5-5,1 ora. Lo Z viene eliminato immutato nelle urine. Il farmaco non assorbito viene eliminato con le feci.

Circa l'80% dell'O, somministrato per bocca viene assorbito; esso viene metabolizzato principalmente dalle esterasi epatiche a oseltamivir carbossilato (GS4071) l'inibitore attivo della neuraminidasi. Il GS4071 ha un'emivita di 6-10 ore; esso è escreto nelle urine, insieme all'O non metabolizzato, sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare.

La farmacocinetica dello Z e dell'O non è stata studiata in pazienti con insufficienza epatica.

EFFETTI COLLATERALI E REAZIONI AVVERSE

Con lo Z l'incidenza degli effetti collaterali è uguale a quella presente nei soggetti che avevano ricevuto placebo. I più comuni, presenti nel 5% dei soggetti trattati, sono: diarrea, nausea, sinusite, sintomi e segni nasali, bronchite, tosse, cefalea, capogiri, infezioni dell'orecchio, del naso e del faringe. Viene consigliata cautela nella somministrazione a soggetti con malattia respiratoria cronica; nei soggetti con asma da lieve a moderata, si può verificare talvolta broncospasmo.

La nausea (10%) e il vomito (9%) sono fenomeni riportati più spesso nei soggetti trattati con O che nei controlli trattati

con placebo. Questi sintomi sono meno frequenti quando l'O viene assunto con i cibi.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI

Lo Z non ha dimostrato interazioni con altri farmaci: in particolare esso non interferisce con l'attività degli isoenzimi del citocromo P450 nei microsomi epatici. Inoltre **lo Z non disturba la risposta immunologica al vaccino dell'influenza.**

Poiché l'O viene eliminato per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare, attraverso la via anionica, esiste la possibilità che esso interagisca con altre sostanze escrete attraverso questa via. In particolare il probenecid (una sostanza usata per innalzare i livelli ematici di penicillina inibendone l'eliminazione) aumenta del 50%-due volte i livelli ematici di GS4071. Sia l'O che il GS4071 non sono substrati per gli isoenzimi del citocromo P 450.

LA RESISTENZA DEI VIRUS DELL'INFLUENZA

In vitro, sia lo Z che l'O possono indurre resistenza, dopo numerosi passaggi, per i virus dell'influenza A e B. va ricordato che la resistenza all'amantadina (A) e alla rimantadina (R) inizia dopo pochi passaggi. Lo sviluppo di resistenza allo Z e allo O durante il trattamento in vivo è stato identificato, ma non sembra essere frequente. Tuttavia è necessaria una sorveglianza accurata a questo proposito dopo l'entrata in commercio dei due farmaci.

CONFRONTO CON ALTRI AGENTI ANTIVIRALI

	Amantadina	Rimantadina	Zanamivir	Oseltamivir
Tipi di virus dell'influenza	A	A	A e B	A e B
Via di somministrazione	Orale	Orale	Inalazione orale	Orale
Età approvata per il trattamento	= o > 1 anno	= o > 14 anni	= o > 12 anni	= o > 18 anni
Età approvata per la profilassi	= o > 1 anno	= o > 1 anno	Non approvato per la profilassi	Non approvato per la profilassi

Sia il prezzo che gli effetti collaterali dello Z e dell'O differiscono da quelli dell'A e della R. Con l'A sono risultati frequenti gli effetti sul sistema nervoso centrale (convulsioni e altro), conseguenze non ancora ben valutate per la R. Invece con lo Z e l'O gli effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale sono riportati di rado. In pazienti con asma o con malattia polmonare croniche l'uso dello Z può accompagnarsi a una riduzione del FEV1 o del picco della velocità di flusso espiratorio. L'O d'altra parte è stato associato a nausea e vomito. La dose di A, R e O va ridotta in soggetti con insufficienza renale cronica.

Infine, e non è problema di poco conto, lo Z e l'O sono più costosi della R, che è a sua volta più costosa dell'A.

CONCLUSIONI

Lo Z e l'O sono nuovi farmaci nel trattamento dell'influenza. Essi, come l'A e la R, sono un'aggiunta al vaccino e non debbono essere considerati un sostituto del vaccino. Quindi **l'immunoprofilassi con vaccini, preparati, con virus inattivati rimane il mezzo principale per ridurre la morbilità e la letalità per influenza.**