

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Marzo 2002

numero 3

APPUNTI DI TERAPIA

La profilassi e il trattamento farmacologico dell'influenza

a cura di Giorgio Bartolozzi

A parte l'uso dei vaccini, abbiamo oggi a disposizione 4 farmaci, tutti in commercio in USA:

l'amantadina e la rimantadina, lo zanamivir e l'oseltamivir.

Di questi la rimantadina e l'oseltamivir non sono in commercio in Italia.

GLI INIBITORI DELLA PROTEINA VIRALE M2

L'**amantadina** (Mantadan, compresse da 100 mg) e la **rimantadina** inibiscono la moltiplicazione del virus dell'influenza A prevenendo il passaggio di ioni idrogeno, attraverso un canale, formato dalla proteina virale M2. Questi farmaci possono essere somministrati anche in bambini, che abbiano un'età superiore all'anno. Il loro uso previene dal 70 al 90% dell'influenza tipo A. Sia in USA che in Italia il loro uso è stato piuttosto limitato, principalmente per queste condizioni:

- Mancata attività verso i virus influenzali tipo B
- Comparsa di ceppi resistenti, isolati durante il trattamento
- Comparsa di effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale, di tipo reversibile

INIBITORI DELLA NEURAMINIDASI

Lozanamivir (Z) e **l'oseltamivir** (O) rappresentano due membri di una classe di farmaci antivirali chiamati "inibitori della neuraminidasi": i farmaci sono entrati in commercio in USA nel 1999. In Italia, al momento attuale è in commercio soltanto lo Z, sotto il nome di Relenza (polvere da inalazione in rotadisk, con 4 alveoli da 5 mg); per ora il suo uso è limitato ai soggetti in età superiore ai 12 anni; al momento dell'approvazione in Italia lo Z non era stato studiato come efficacia e come tolleranza nei soggetti di età inferiore ai 12 anni. Non è stata stabilita la sicurezza nelle donne in stato di gravidanza, né nelle madri nutrici.

Gli inibitori delle neuraminidasi bloccano la regione, enzimaticamente attiva della molecola glicoproteina neuraminidasi, che si trova sulla superficie del virione dell'influenza. Essi agiscono sia sui virus dell'influenza A che dell'influenza B. La neuraminidasi rompe l'acido sialico terminale del recettore delle cellule ospite ed è capace di liberare la progenie delle particelle virali dalla superficie delle cellule infettate. Essa inoltre facilita la liberazione delle particelle virali attaccate alle mucoproteine, presenti nelle secrezioni respiratorie,

e quindi concorre all'aumento della penetrazione virale nelle cellule epiteliali della mucosa respiratorie. L'inibizione della neuraminidasi riduce quindi il rischio di infezione (profilassi) e accorcia la durata della malattia influenzale (trattamento).

La Food and Drug Administration ha approvato l'uso degli inibitori della neuraminidasi nell'influenza A e B non complicata, i cui sintomi siano comparsi da meno di 48 ore.

Lo Z, il solo inibitore in commercio in Italia, viene inalato come polvere; il 7-21% della dose raggiunge i polmoni. La dose è di 10 mg, due volte al giorno per 5 giorni.

L'O è invece somministrato per bocca, in compresse o in sospensione, anche in bambini in età superiore a 1 anno. Per i bambini la dose è di 2 mg/kg due volte al giorno, con dose massima di 75 mg due volte al giorno, per 5 giorni. Nelle prove cliniche l'eliminazione del virus per via nasale venne significativamente ridotta, in confronto al placebo.

Uno studio in 346 bambini da 5 a 12 anni, il trattamento con Z ridusse i sintomi della malattia in media di 1,25 giorni (24%) (**Hedrick JA et al, 2000**). Tuttavia non è stata riscontrata alcuna differenza statistica nell'uso di antibiotici fra il gruppo trattato con Z e il gruppo placebo, ma non ci furono nemmeno differenze nell'incidenza degli eventi avversi.

Il trattamento con O è stato valutato in 457 bambini fra 1 e 12 anni (**Whitley RJ et al, 2001**) con influenza: la durata media della malattia si ridusse di 36 ore, l'incidenza delle otiti del 44% e la prescrizione di antibiotici venne ridotta in modo significativo. Insorsero disturbi gastro-intestinali nel 14,3% dei trattati e nell'8,5% del gruppo placebo.

La terapia antivirale deve essere presa in considerazione nei bambini ad alto rischio, che prendano l'influenza o in ogni altro bambino, nel quale possa essere utile ridurre la durata dei sintomi. Il trattamento è indicato indipendentemente da una precedente vaccinazione contro l'influenza.

Le indicazioni all'uso degli inibitori della neuraminidasi nella profilassi dell'influenza sono:

- nelle due settimane successive alla vaccinazione in bambini ad alto rischio, all'inizio della stagione influenzale
- bambini ad alto rischio che non possono ricevere il vaccino dell'influenza per dimostrata ipersensibilità
- contatti stretti di soggetti non vaccinati ad alto rischio
- persone immunocompromesse che non rispondono al vaccino contro l'influenza
- controllo di epidemie in comunità chiuse di bambini non vaccinati
- persone ad alto rischio, vaccinate con un vaccino contenente ceppi diversi da quelli dell'epidemia in corso
- quando vi siano le indicazioni al vaccino ma questo non è disponibile

Mentre il paziente è in trattamento profilattico, può presentare un'infezione subclinica con la conseguente formazione di anticorpi protettivi contro il ceppo influenzale circolante.

Poiché i bambini al di sotto dei 5 anni giocano un ruolo fondamentale nella diffusione dell'influenza, la prevenzione della malattia può assumere un ruolo importante nel ridurre le epidemie nelle comunità.

Va ricordato che in USA lo Z non è previsto nella prevenzione dell'influenza.

La sicurezza e l'efficacia dello Z in pazienti con malattia cronica polmonare non sono state ancora ben stabilite; tuttavia alcuni pazienti con storia di asma possono presentare broncospasmo, per cui il farmaco non viene raccomandato in soggetti con malattia delle vie aeree.

L'O d'altra parte si associa a nausea e a vomito in circa il 10% dei soggetti. Questi sintomi possono essere ridotti se il farmaco viene assunto con i cibi; si sa che i cibi non riducono i livelli plasmatici massimi del farmaco o la sua attività biologica.

	Amantadina	Rimantadina	Zanamivir	Oseltamivir
Tipo di virus influenzale	Influenza A	Influenza A	Influenza A e B	Influenza A e B
Via di somministrazione	Orale	Orale	Inalazione	Orale
Età approvata per il trattamento	1 anno o più	13 anni o più	7 anni o più	1 anno o più
Età approvata per la profilassi	1 anno o più	1 anno o più	Non approvato per la profilassi	13 anni o più
Effetti collaterali	SNC: irritabilità, ansietà, vertigini	Aggravamento di malattie delle vie aeree	Nausea, vomito	
In commercio in Italia	Sì	No	Sì; 12 anni o più	No

CONCLUSIONI

La disponibilità degli inibitori della neuraminidasi non deve cambiare le indicazioni per la vaccinazione contro l'influenza, perché la vaccinazione è efficace, anche riguardo al costo.

Gli inibitori della neuraminidasi non hanno alcun effetto sugli altri virus respiratori.

Il trattamento oltre la 48° ora dall'inizio dei sintomi non porta ad alcun effetto favorevole.

Mancano studi sull'utilità del trattamento nell'influenza complicata del bambino.

E' augurabile che nella prossima stagione influenzale (2002-2003) siano in commercio in Italia sia l'oseltamivir, che il vaccino vivo attenuato, per spray nasale.

Bibliografia

Hedrick JA et al., *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19:410-7

Meissner HC, *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20:1165-7

Whitley RJ et al., *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20:127-33