

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Settembre 2000

numero 7

IL PUNTO SU

Gli inibitori della neuraminidasi del virus influenzale

Giorgio Bartolozzi

Le due glicoproteine di superficie del virus dell'influenza, la emagglutinina (HA) e la neuraminidasi (NA), interagiscono con i recettori che contengono residui terminali dell'acido neuraminico. La HA si attacca ai recettori cellulari per iniziare la penetrazione del virus e promuove la fusione delle membrane del virus e della cellula. La NA distrugge i recettori, riconosciuti dalla HA e in tal modo facilita i movimenti del virus nelle e dalle sedi d'infezione, all'interno dell'albero respiratorio. Poiché le secrezioni respiratorie contengono mucina, costituita da acido neuraminico, la sua distruzione risulta importante per la diffusione del virus. Inoltre la rottura

dei recettori HA sulla membrana cellulare è un prerequisito per la liberazione del virus.

La presenza di inibitori della NA fa sì che il virus rimanga attaccato alla membrana delle cellule infettate, per cui viene inibita ogni possibilità di diffusione.

INIBITORI DELLE NEURAMINIDASI

Al momento attuale esistono 3 inibitori delle NA:

- lo zanamivir
- l'oseltamivir
- l'RWJ-270201

Queste 3 molecole interagiscono in modo diverso con le sedi attive dell'enzima; le differenze possono influenzare l'attività antivirale e l'emergenza di resistenza, ma tutti e 3 sono potenti e selettivi inibitori delle NA.

Nome	Ditta produttrice	Via di somministrazione	Situazione commerciale
Zanamivir (Relenza)	Glaxo	Inalazione	Approvato dall'FDA, in commercio in Italia
Oseltamivir	Offmann-La Roche	Via orale	Approvato dall'FDA, non in commercio in Italia
RWJ-270201	Johnson & Johnson	Via orale	In fase due di sperimentazione
RWJ-270201	Johnson		

Via orale

In fase due di sperimentazione

Lo zanamivir è stato posto in fascia C dal SSN italiano; anche in Inghilterra questo farmaco è stato posto in commercio a completo carico del paziente. Si attendono conferme sul suo effetto nella prevenzione delle complicazioni prima di variare questa disposizione di base.

L'oseltamivir non è stato ancora posto in commercio in Italia.

Gli effetti di questi agenti sono dose dipendenti.

RESISTENZA

Come si sa sono stati riscontrati ceppi resistenti all'amantadina e alla rimantadina.

Il passaggio sequenziale del virus dell'influenza in cultura cellulare, in presenza di zanamivir o di oseltamivir porta alla comparsa di varianti resistenti, che di recente sono state identificate anche clinicamente.

Sono stati riconosciuti due meccanismi di resistenza:

- **resistenza NA-indipendente**: dovuta a mutazione a carico del recettore della NA

- **resistenza NA-dipendente**: dovuta alla sostituzione di aminoacidi nella parte attiva dell'enzima NA.

Come succede anche per i germi, la mutazione della NA compromette la funzione dell'enzima, ne determina instabilità e cambia il pH ottimale. Le varianti resistenti hanno tuttavia una ridotta infettività e virulenza.

Durante le prove cliniche con lo zanamivir non è stata dimostrata nessuna perdita della suscettibilità e nessun cambiamento a carico del recettore. Il rilievo di varianti resistenti allo zanamivir è risultato più facile in soggetti immunoincompetenti, sottoposti a trapianto. Varianti oseltamivir-resistenti sono state ritrovate solo nell'1% degli isolati da pazienti immunocompetenti, adulti.

La resistenza in clinica richiede ulteriori studi nei bambini e nei soggetti immunoincompetenti, ma i dati disponibili fino a oggi suggeriscono che la resistenza è infrequente ed è difficile che limiti l'utilità clinica di questi farmaci nella pratica quotidiana.

FARMACOCINETICA

Ambedue i farmaci hanno una lunga durata di attività antivirale, per cui essi possono essere somministrati due volte al giorno per il trattamento dell'influenza e una volta al giorno per la profilassi.

Zanamivir

Lo zanamivir nella maggioranza degli studi è stato somministrato per spray nasale o in gocce per nebulizzazione o per

inalazione in polvere. La polvere è mescolata con lattosio (5 mg di zanamivir più 20 mg di lattosio). Mentre il lattosio, formato da particelle grandi (> 40 mg), si deposita nell'orofaringe, il 13-15% dello zanamivir inalato raggiunge l'albero tracheobronchiale e i polmoni, mentre il 78% si deposita nell'orofaringe, almeno nel soggetto adulto sano. Lo zanamivir che raggiunge l'albero respiratorio è a concentrazioni ben superiori a quelle necessarie per inibire la neuraminidasi del virus influenzale A e B. Le concentrazioni mediane nell'escreato sono superiori infatti a 1.000 ng/mL, sei ore dopo l'inalazione e rimangono presenti per 24 ore.

Dopo la somministrazione per via nasale, lo zanamivir rimane dimostrabile nell'acqua di lavaggio nasale per 2-7 giorni. Le concentrazioni plasmatiche sono basse; complessivamente nelle urine si ritrova il 15% della dose. Il volume di distribuzione corrisponde a quello dell'acqua extracellulare. La metà vita plasmatica dopo inalazione varia fra le 3 e le 5 ore.

Lo zanamivir, somministrato per via endovenosa, viene eliminato immutato dal rene con una metà vita di 1,8 ore.

Oseltamivir

L'estere etilico dell'oseltamivir è ben assorbito e rapidamente metabolizzato a oseltamivir carbossilato attivo. La biodisponibilità dell'oseltamivir carbossilato è circa l'80% della somministrazione orale del profarmaco. La punta della concentrazione plasmatica dell'oseltamivir si ottiene dopo circa un'ora dalla somministrazione, dopo la quale la concentrazione declina rapidamente, con una metà vita di 1-3 ore; La punta di concentrazione dell'oseltamivir carbossilato invece si ha dopo 3-4 ore, mentre la metà vita raggiunge le 6-10 ore.

Nel vecchio lo *steady state* è di circa il 25% più alto, ma anche in tal caso la tolleranza è buona e non si rende necessario aggiustare la dose.

La somministrazione di oseltamivir con i cibi non modifica significativamente i livelli plasmatici massimi o la biodisponibilità, ma sembra diminuire il rischio di disturbi gastrointestinali.

L'oseltamivir viene eliminato per filtrazione e secrezione tubulare senza metabolismo.

Interazione con altri farmaci

Non è stata rilevata alcuna interferenza clinica con nessun farmaco. In vitro né lo zanamivir né l'oseltamivir inibiscono o inducono gli isoenzimi del citocromo P450.

Le proteine plasmatiche si legano con ambedue i composti in una percentuale inferiore al 10.

I farmaci che inibiscono la NA non hanno influenza sulla risposta anticorpale al vaccino antinfluenzale inattivato; questi agenti d'altra parte possono essere usati per la protezione immediata in unione con l'immunizzazione stagionale. Lo zanamivir e l'oseltamivir d'altra parte possono ridurre la moltiplicazione e l'immunogenicità del vaccino vivo attenuato, per via nasale.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

La maggior parte di questi studi è stata condotta in adulti sani o in soggetti con malattie di entità media-moderata, per cui per una completa farmacovigilanza è importante che il loro uso venga allargato anche a soggetti nei primi 12 anni di vita e in diverse condizioni patologiche (**Vedi Appunti di Terapia, settembre 2000**).

Zanamivir

Sia la somministrazione di 600 mg due volte al giorno per 5 giorni che l'inalazione di 96 mg una volta al giorno sono state ben tollerate.

La dose di lattosio (80 mg per dose) che viene comunemente introdotta insieme allo zanamivir è insufficiente per causare sintomi in soggetti deficienti di lattasi.

Dei diversi sintomi collaterali riscontrati (sintomi nasali, diarrea, nausea, cefalea, tosse, mal di gola, epistassi, irritabilità) nessuno ha avuto una frequenza superiore al 3%.

Solo di rado è stato riscontrato broncospasmo in soggetti, affetti da asma, trattati con Zanamivir; tuttavia in pazienti con malattie respiratorie è necessario praticare un opportuno monitoraggio e tenere a portata di mano broncodilatatori ad azione pronta.

Oseltamivir

Dosi di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in soggetti adulti sani hanno mostrato talvolta nausea di grado da lieve a moderato; il vomito è risultato meno comune. Questi sintomi sono in generale transitori, avvengono più spesso dopo la prima dose e si risolvono in 1-2 giorni pur continuando il trattamento.

In adulti ammalati d'influenza la frequenza della nausea da sola e del vomito è complessivamente dell'8-10% più frequente di quanto non si osservi con il placebo.

Nel vecchio gli effetti collaterali sono della stessa intensità; sono molto minori quando il farmaco sia usato nella profilassi. I sintomi gastro-intestinali sono probabilmente dovuti a irritazione locale, tanto è vero che l'ingestione con i cibi ne riduce la frequenza.

Sebbene un leggero aumento nella frequenza della cefalea sia stato osservato in uno studio di profilassi in soggetti anziani, l'oseltamivir appare essere privo dei fenomeni d'intolleranza del sistema nervoso centrale, tipici dell'amantadina e della rimantadina.

EFFICACIA CLINICA

Influenza sperimentale

Sia lo zanamivir che l'oseltamivir si sono dimostrati efficaci nella prevenzione e nel trattamento precoce dell'influenza A e B in volontari, con attività dose-dipendente.

Il trattamento precoce con i due farmaci riduce significativamente le manifestazioni otologiche, incluse le alterazioni della pressione nell'orecchio medio.

L'uso dell'oseltamivir riduce inoltre la concentrazione di citochine proinfiammatorie nelle vie aeree superiori.

Influenza naturale

La somministrazione di zanamivir per inalazione due volte al giorno riduce il tempo di durata dell'influenza da 1 giorno (20%) a 3 giorni (40%) in quelli trattati con malattia febbrile o in quelli trattati entro 30 ore dall'inizio dei sintomi (Hayden et al., 1997). In un altro studio l'inalazione di zanamivir 10 mg due volte al giorno per 5 giorni permette una riduzione di 1-2,5 giorni nel tempo di guarigione della malattia in adulti e in oggetti in età di 12 anni o superiore (MIST Study Group, 1998). Questi studi trovano un effetto simile nell'influenza A e B e confermano un più veloce ritorno al lavoro. La somministrazione di zanamivir riduce inoltre del 40% la somministrazione di antibiotici per complicazioni delle vie aeree inferiori, ma non riduce le prescrizioni per presunte complicazioni a carico delle vie aeree superiori.

Con l'uso di oseltamivir alla dose di 75 mg due volte al giorno per 5 giorni è stata osservata una riduzione di 1,2-1,4 giorni (30%) della durata della malattia, della sua gravità (30%) e del tempo necessario per riprendere la normale attività (Treanor et al., 2000). Con una dose doppia non è stato osservato alcun miglioramento dell'effetto favorevole.

Prevenzione

Ambedue i farmaci prevengono l'influenza.

In un'esperienza negli adulti è stato osservato che la somministrazione in profilassi per 4 settimane, durante il periodo stagionale dell'influenza, con zanamivir alla dose di 10 mg una volta al giorno, riduce l'incidenza dell'infezione influenzale, con o senza sintomi del 31%, dell'influenza del 67% e dell'influenza con febbre dell'84% (Monto et al., 1999). Uno studio di profilassi post-contatto con una profilassi una volta al giorno per 10 giorni nei membri di famiglie sane, ha mostrato che l'inalazione dello zanamivir riduce la malattia influenzale del 79% (Hayden et al., 1999).

La profilassi a breve termine con zanamivir per via nasale è risultata inefficace.

Uno studio di profilassi per 6 settimane con oseltamivir per bocca, alla dose di 75 mg, una volta al giorno, riduce il rischio d'infezione influenzale del 50%, di malattia influenzale del 76% e di influenza con febbre del 90%; l'effetto sui casi d'influenza, dimostrata con la cultura è stato del 100% (Hayden et al., 1999). La somministrazione della stessa dose due volte al giorno non ha mostrato alcun vantaggio.

Speciali gruppi a rischio

Gli inibitori della NA sono stati studiati poco nei pazienti ad aumentato rischio di complicazioni in seguito all'influenza, per cui non esistono studi controllati riguardanti vecchi, latitanti, soggetti immunocompromessi o donne in stato di gravidanza. D'altra parte va notato che, almeno per quanto riguarda lo zanamivir i bambini sotto i 5 anni e i soggetti mentalmente compromessi non sono in grado di usare gli inalatori di polvere.

Risultati preliminari mostrano che in soggetti di oltre 65 anni, che, nonostante la vaccinazione contro l'influenza, si sono

ugualmente ammalati della malattia, l'inalazione di zanamivir ha buoni effetti terapeutici ed è ben tollerata, come avviene negli adulti di età inferiore. In un'altra ricerca è stato trovato che l'inalazione di zanamivir (10 mg al giorno per 14 giorni) ha fatto cessare un'epidemia d'influenza, che era persistita nonostante l'uso dell'amantadina.

Con l'oseltamivir sono stati ottenuti nel vecchio risultati analoghi a quelli osservati nel giovane adulto. Con la profilassi a lungo termine viene ridotto il rischio d'influenza del 92% in una coorte di vecchi, ricoverati in una casa riposo, senza che si siano manifestati segni o sintomi collaterali spiacevoli.

In adulti ad alto rischio, soprattutto affetti da asma, la somministrazione di zanamivir contro placebo, determinò un effetto favorevole e ridusse le complicazioni, che rendono necessario l'uso di antibiotici (MIST Study Group, 1998) l'uso dello zanamivir ha determinato una riduzione non significativa di 2,5 giorni nel tempo di attenuazione dei sintomi principali e il 37% in meno delle complicazioni dell'influenza, che richiedono l'uso di antibiotici.

Tuttavia il valore terapeutico di questi farmaci nel trattare la polmonite o altre malattie delle vie aeree inferiori, è incerto. In un bambino immunocompromesso, sottoposto a trapianto di midollo osseo e affetto da polmonite da virus influenzale B, non venne ottenuto un allontanamento del virus né dopo una settimana di ribavirina per aerosol, né dopo 2 settimane di nebulizzazione con zanamivir (Gubareva LV et al., 1998)

Quando usato per il trattamento dell'influenza in bambini da 5 a 12 anni, l'inalazione dello zanamivir riduce il tempo della malattia di 1,25 giorni, riduce la gravità dell'influenza, riduce l'uso di altri farmaci e permette il ritorno alle normali attività. Una preparazione per nebulizzazione si rende tuttavia necessaria per i bambini più piccoli e per i lattanti. Una formulazione liquida di oseltamivir è risultata efficace nei bambini da 1 a 10 anni con influenza acuta, riducendo la durata della malattia di 1,5 giorni e abbassando la frequenza delle complicazioni e quindi la prescrizione di antibiotici.

Non è stata ancora stabilita la sicurezza della somministrazione di questi farmaci in gravidanza. Sia lo zanamivir che l'oseltamivir negli animali passano la placenta e si ritrovano nel latte.

CONCLUSIONI

Gli inibitori della NA rappresentano un evidente miglioramento in confronto dei farmaci M2 inibitori, come l'amantadina e la rimantadina.

Lo zanamivir e l'oseltamivir posseggono nei confronti dell'amantadina e della rimantadina:

- uno spettro più ampio di attività antivirale
- minore possibilità d'insorgenza di resistenza clinica importante
- migliore tollerabilità
- provata efficacia nel ridurre le complicanze respiratorie, che portano all'uso di antibiotici

Sia lo zanamivir che l'oseltamivir sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento dell'influenza acuta. Il trattamento

precoce riduce la gravità e la durata della malattia, per il recupero funzionale è accelerato. Anche se questo trattamento è risultato efficace nell'adulto e nei bambini, esso non è indicato nei minori che abbiano una malattia non febbrile o quando i sintomi dell'influenza siano presenti da più di due giorni, in soggetti immunocompetenti.

D'altra parte l'uso di questi farmaci richiede una pronta e accurata diagnosi d'influenza; va ricordato che una diagnosi clinica è sufficiente quando sia in corso nella comunità un'epidemia d'influenza, sicuramente dimostrata.

Bibliografia

Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK et al - Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus - J Infect Dis 1998, 178:1257-62

Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG - Influenza virus neuraminidase inhibitor - Lancet 2000, 355:827-35

Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ et al - Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections - N Engl J Med 1997, 337:874-9

Hayden FG, Gubareva LV, Klein T et al - Inhaled zanamivir preventing transmission of influenza in families - 19° ICAAC (settembre 1999, San Francisco), abstr LB29

Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al - Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza - N Engl J med 1999, 341:1336-43

MIST Study Group - Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections - Lancet 1998, 352:1877-81

Monto AS, Robinson DP, Herlocher L et al - Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults - JAMA 1999, 282:31-6

Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al - Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza - JAMA 2000, 283:1016-24