

**Gli inibitori
delle neuroaminidasi
sono i farmaci
di prima scelta
per la cura
della sindrome
influenzale
causata da ceppi
virali A e B.
Come agiscono?
E quali sono
le condizioni che ne
definiscono l'uso?**

DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

ROBERTO FANTOZZI
PROFESSORE ORDINARIO
DI FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA



Antivirali per il trattamento dell'influenza



In pieno allarme influenza da virus A/H1N1, nota ormai come influenza suina, l'interesse verso i farmaci antivirali antinfluenzali è notevolmente aumentato ed è crescente la preoccupazione delle Autorità sanitarie per un loro uso eccessivo, che potrebbe anche favorire la comparsa di ceppi resistenti. Il virus A/H1N1 è attualmente sensibile a zanamivir e oseltamivir, inibitori della neuroaminidasi (enzima presente nel capsido del virus influenzale), ma è resistente ad amantadina (prototipo degli amantadini e inibitore dei canali ionici M2 indispensabili all'ingresso del virus nella cellula ospite). Infatti, l'uso di amantadina è associato a una rapida insorgenza di ceppi resistenti geneticamente stabili, il che indirizza l'impiego del farmaco al trattamento piuttosto che alla profilassi dell'influenza. La Fimmg, in un documento del 20 ottobre scorso, sconsiglia l'uso routinario di antivirali antinfluenzali, specificando che la scelta di zanamivir e oseltamivir deve essere valutata caso per caso. Nel confronto tra le due classi (vedi *tabella 1*), oltre a un diverso gruppo terapeutico di appartenenza, emerge una chiara differenza di attività: amantadina solo contro l'influenza da virus di tipo A, gli inibitori delle neuroaminidasi contro i ceppi A e

I FARMACI						
Principio attivo	Gruppo terapeutico	Atc	Ricetta medica	Forma farmaceutica	DDD	Indicazioni terapeutiche*
zanamivir	antivirali	J05AH01	RR	polvere per inalazione	inalatoria 20 mg	Trattamento e profilassi postesposizione dell'influenza da virus di tipo A e B, negli adulti e nei bambini (età ≥ 5 anni), che manifestano i sintomi tipici in presenza di epidemia influenzale
oseltamivir (fosfato)	antivirali	J05AH02	RR	polvere per sospensione orale, capsule	orale 0,15 gr	Trattamento e profilassi postesposizione dell'influenza nei pazienti di età ≥ 1 anno, che manifestano i sintomi tipici in presenza di epidemia influenzale. L'indicazione si basa sugli studi clinici condotti prevalentemente su casi di influenza di tipo A
amantadina (cloridrato)	antiparkinson dopaminergici	N04BB01	RR	compresse	orale 0,20 gr	Profilassi e terapia precoce dell'influenza da virus di tipo A; morbo di Parkinson, parkinsonismi, bradipsichismi dell'età involutiva anche su base arteriosclerotica con o senza segni di interessamento extrapiramidale

TABELLA 1

DDD = dose giornaliera definita
*in accordo alle schede tecniche



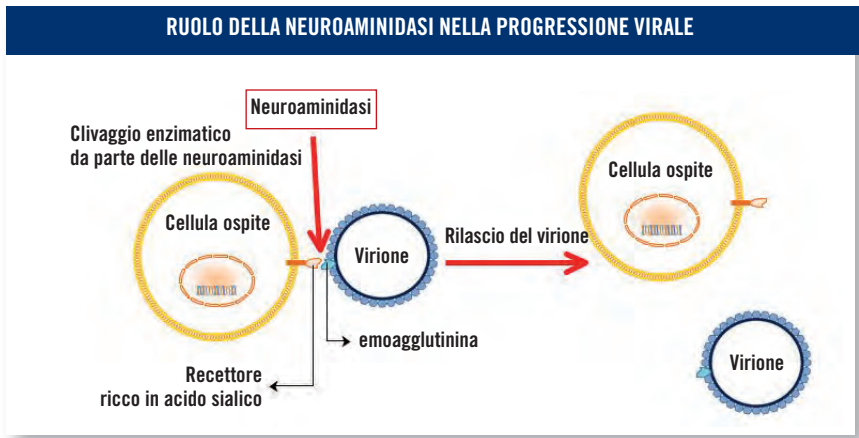


FIGURA 1

B, ma oseltamivir è sostanzialmente meno attivo contro il tipo B rispetto alla sua azione sul tipo A (Hayden, 2009). La neuroaminidasi, target molecolare di zanamivir e oseltamivir, scinde il legame tra i recettori ricchi in acido sialico (presenti sulla cellula ospite) e l'emoagglutinaina virale, glicoproteina che media l'interazione tra la cellula ospite e i virioni di nuova formazione. L'azione enzimatica della neuroaminidasi causa il rilascio dei virioni che possono quindi invadere nuove cellule. Senza questo intervento enzimatico l'infezione sarebbe limitata a un solo ciclo di replicazione (vedi figura 1). Le neuroaminidasi e le emoagglutinine, glicoproteine di superficie, sono gli antigeni che definiscono il particolare ceppo influenzale. Il variare di queste due molecole nel tempo permette al vi-

rus di evadere la risposta immunitaria, da cui la necessità di formulare ogni anno nuovi vaccini, che sono la prima strategia di prevenzione dell'influenza secondo tutte le linee guida. Infine, la neuroaminidasi può anche facilitare l'invasione virale delle vie aeree superiori, scindendo la componente di acido sialico della mucina che riveste l'epitelio (Moscona, 2005).

ISTRUZIONI PER L'USO

Zanamivir e oseltamivir inibiscono la neuroaminidasi impedendo il distacco delle nuove particelle di virus dalla cellula ospite, l'invasione di nuove cellule e di conseguenza il propagarsi dell'infezione. Si differenziano da un punto di vista strutturale: zanamivir mima perfettamente il substrato naturale, mentre oseltamivir, trasformato nella

forma attiva (oseltamivir carbossilato) dalle esterasi epatiche, deriva da una modificazione strutturale di zanamivir con l'aggiunta di una catena lipofila. Questo comporta che a un primo legame di oseltamivir con l'enzima segua una modificazione conformazionale dell'enzima stesso, così da rendere il sito attivo accessibile al farmaco. Mutazioni quali Arg292Lys, Asn294Ser e His274Tyr prevengono il riarrangiamento conformazionale necessario per l'accesso della molecola di farmaco al sito d'azione inducendo così resistenza a oseltamivir, ma non a zanamivir (Moscona, 2009).

Un'ulteriore differenza è rappresentata da forma farmaceutica e via di somministrazione. Zanamivir è somministrato per inalazione: il farmaco viene veicolato direttamente al tratto respiratorio, raggiungendo in questa sede una concentrazione circa mille volte superiore all'IC₅₀ richiesta per l'inibizione della neuroaminidasi e l'effetto insorge entro dieci secondi; la via inalatoria ne limita però la scelta solo ai pazienti che non presentano patologie croniche delle vie aeree, per esempio l'asma, e ai bambini con età superiore ai cinque anni per possibili variazioni di biodisponibilità. Oseltamivir, grazie alla sua struttura, viene somministrato *per os*, ha una buona biodisponibilità e un rapido assorbimento gastrointestinale; l'eliminazione prevalentemente renale comporta un aggiustamento posologico in pazienti con insufficienza renale. In tabella 2 sono riportati i dosaggi rac-

DOSI RACCOMANDATE IN PROFILASSI E TRATTAMENTO							
Principio attivo	Indicazione	Dosaggio giornaliero raccomandato in base all'età				Comorbidità	
		Bambini		Adulti		Patologie renali	Patologie epatiche
zanamivir	terapia†	10 mg (2 inalazioni da 5 mg) x 2				10 mg (2 inalazioni da 5 mg) x 2	
	profilassi‡	10 mg (2 inalazioni da 5 mg)				10 mg (2 inalazioni da 5 mg)	
oseltamivir (fosfato)	terapia†	≤ 15 kg 30 mg x 2	16-23 kg 45 mg x 2	24-40 kg 60 mg x 2	> 40 kg 75 mg x 2	75 mg x 2	clearance creatinica ≤ 30 mg/ml: è necessario ridurre la dose
	profilassi‡	30 mg	45 mg	60 mg	75 mg	75 mg	

TABELLA 2

†durata: 5 giorni
‡durata: 10 giorni

comandati nel documento del ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali *Aggiornamento delle indicazioni relative all'impiego dei farmaci antivirali per l'influenza da virus influenzale A(H1N1)* (luglio 2009).

A fronte di una durata della terapia di cinque giorni dal comparire dei primi sintomi e del trattamento profilattico di dieci giorni dall'ultima esposizione, il Ministero ricorda la necessità di iniziare la somministrazione il più presto possibile. In particolare, questi farmaci sono efficaci quando somministrati entro le 48 ore dalla prima comparsa dei sintomi. Aoki e coll (2003) hanno dimostrato che la durata della febbre, la gravità della sintomatologia e il tempo necessario per ritornare alle normali attività sono correlati al tempo di inizio dell'intervento farmacologico, e che il trattamento iniziato 36-48 ore dopo l'insorgenza della sintomatologia non riproduce il risultato ottenibile con trattamenti più precoci.

Entrambi gli inibitori delle neuroaminidasi presentano un profilo di sicurezza favorevole: tra gli effetti avversi riportati in tabella 3 i più frequenti sono lievi e principalmente a carico delle vie respiratorie superiori e dell'apparato gastrointestinale per zanamivir e dell'apparato gastrointestinale (nausea, vomito e dolore addominale nel 5-10 per cento dei pazienti) per oseltamivir, con una risoluzione spontanea entro i primi due giorni dall'inizio della terapia.

Tuttavia, l'Aifa ha disposto un *Piano nazionale di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e degli antivirali in corso di pandemia influenzale* (DL 219/2006) e ha emanato una nota informativa importante (ottobre 2009) per ribadire l'uso esclusivo di zanamivir come polvere per inalazione e quindi non idoneo per la nebulizzazione o la ventilazione assistita.

IN PEDIATRIA E IN GRAVIDANZA

Entrambi hanno indicazione pediatrica; una recente metanalisi ha però concluso che gli inibitori della neuroaminidasi sembrano fornire solo un piccolo beneficio, riducendo la durata della malattia nei bambini con influenza stagionale di 0,5-1,5 giorni (Shun-

REAZIONI AVVERSE		
	zanamivir	oseltamivir
gravi	Reazioni allergiche e pseudoallergiche (edema facciale, rash, orticaria), broncospasmo, dispnea, aritmie, sincope, convulsioni	Peggioramento del diabete, aritmie, angina instabile, confusione, convulsioni, epatite, colite pseudomembranosa, rash, edema facciale o della lingua, necrosi epidermica tossica
minori	Cefalea, vertigini, nausea, diarrea, vomito, sinusite, bronchite, tosse, infezioni dell'orecchio, naso e gola	Insomnia, vertigini, nausea, vomito; più comune nell'uso profilattico: cefalea, fatica, tosse e diarrea

TABELLA 3

Shin et al., 2009). Il limitato guadagno temporale anche nell'adulto e il suo reale vantaggio terapeutico sono evidenziati nel documento Fimmg del 20 Ottobre. Shun-Shin et al. (2009) sottolineano che l'effetto di tali farmaci sul nuovo ceppo influenzale A/H1N1 e sull'incidenza di gravi complicanze nella popolazione pediatrica rimane ancora da determinare.

L'uso in età pediatrica deve tenere conto che la maggiore velocità di replicazione virale nei bambini rispetto a quella che si verifica negli adulti comporta una maggiore frequenza di insorgenza di ceppi resistenti.

Per quanto riguarda l'uso degli antivirali in gravidanza, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, sempre nel luglio 2009, ne raccomanda l'utilizzo sia per la terapia sia per la profilassi in assenza di evidenza di teratogenicità. Tuttavia, un recente articolo precisa che a causa dei maggiori dati sulla sicurezza in gravidanza per oseltamivir, questo è da preferirsi a zanamivir (Tanaka et al., 2009). Per quanto attiene l'allattamento non è richiesta né la sospensione del trattamento né un aggiustamento posologico, poiché i vantaggi dati dal latte materno dal punto di vista immunitario sono maggiori dei rischi di tossicità di tali farmaci.

Ma cosa si prospetta nel futuro per i farmaci antivirali antifluenzali? La ricerca di nuovi farmaci antivirali per il trattamento dell'influenza è direzionata a ottenere molecole con una maggiore po-

tenza, che siano in grado di ridurre la replicazione virale più velocemente, che presentino una maggiore emivita plasmatica o polmonare con conseguente riduzione posologica, che siano dotati di minore rischio di indurre resistenza e caratterizzati da nuovi meccanismi d'azione, che permettano una terapia di combinazione. Ecco, quindi, che sono in corso studi clinici sull'uso parenterale di zanamivir, ma anche di un nuovo esponente della stessa classe, il peramivir; sono in via di sviluppo CS-8958, inibitore delle neuroaminidasi per via inalatoria a lunga durata d'azione, T-705, inibitore delle polimerasi, e DAS181, inibitore dell'adesione del virus alla cellula ospite, evento precoce nelle replicazioni del virus influenzale (Hayden, 2009).

Bibliografia

Aoki et al., *J Antimicrob Chemother* 2003, 163: 1667-72
 Moscona, *N Engl J Med* 2005, 353: 1363-73
 Shun-Shin et al., *BMJ* 2009, 339: b3172
 Moscona, *N Engl J Med* 2009, 360: 953-6
 Tanaka et al., *CMAJ* 2009, 181: 55-8
 Hayden, *Clin Inf Dis* 2009, 48: S3-13