

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Marzo 1999

numero 3

## APPUNTI DI TERAPIA

## Un nuovo antinfluenzale: lo zanamivir

E' stato di recente preparato un nuovo agente antinfluenzale, lo zanamivir, che appartiene a una nuova classe di inibitori della neuraminidasi del virus influenzale. Esso inibisce in vitro la moltiplicazione virale sia del virus A che B dell'influenza.

Attualmente nella profilassi e nel trattamento dell'influenza vengono usate, a parte la vaccinazione, l'amantadina (Mantadan, compresse da 100 mg) e la rimantadina (non in commercio in Italia), che agiscono soltanto contro il virus dell'influenza A; esse inoltre inducono con frequenza il fenomeno della resistenza. Un altro agente terapeutico, la ribavirina (Viramid per aerosol, uso ospedaliero), agisce sia sul virus dell'influenza A e B, ma induce facilmente resistenza e si associa a frequenti effetti collaterali spiacevoli.

## MECCANISMO DI AZIONE ED EFFETTI, IN VITRO E NEGLI ANIMALI DA LABORATORIO

Lo zanamivir (Z) è un inibitore selettivo delle neuraminidasi dei virus influenzali A e B, verso le quali ha un'alta affinità: esso inibisce in particolare la scissione dell'acido sialico virale dai glicuronconiugati della superficie delle cellule. Ne consegue che lo Z previene l'infezione arrestando la liberazione dei virus di nuova formazione dalla superficie delle cellule infettate e previene di conseguenza la diffusione del virus attraverso lo strato mucoso, che tappezza le vie aeree. Nella patogenesi dell'influenza, l'azione della neuraminidasi (N) infatti si esplica principalmente nella degradazione del recettore specifico, presente sulla superficie delle cellule delle vie aeree, e quindi agisce sulla liberazione del virus dalle cellule infettate, dopo che sia avvenuta al loro interno la moltiplicazione. Lo Z non inibisce significativamente le neuraminidasi lisosomiali, presenti nelle cellule umane.

Sia negli studi in vitro che negli animali da laboratorio (gatto) lo Z si è dimostrato molto attivo. In vitro la combinazione dello Z con la rimantadina o la ribavirina risulta dotata di un effetto di sommazione sulla moltiplicazione virale.

| Tabella - Caratteristiche dello zanamivir |                                                        |                                 |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Indicazioni</b>                        | Influenza A Influenza B                                | Prove cliniche in fase avanzata |
| <b>Meccanismo di azione</b>               | Antivirale                                             | Inibitore della neuraminidasi   |
| <b>Dosaggio e somministrazione</b>        | Dosaggio usuale                                        | 10 mg per inalazione            |
| Vie di somministrazione                   | inalazione per via nasale                              |                                 |
| Frequenza di somministrazione             | 2, 4, 6 volte al giorno                                |                                 |
| <b>Profilo farmacocinetico</b>            | Picco plasmatico                                       | 2 ore o meno                    |
| Disponibilità                             | 10% per via intranasale 25% per via inalatoria         |                                 |
| Metà vita                                 | 3,4 ore per via intranasale 2,9 ore per via inalatoria |                                 |
| <b>Effetti collaterali spiacevoli</b>     | nessuno                                                |                                 |

Nell'animale da esperimento lo Z ha, in confronto all'amantadina e alla rimantadina, un effetto da 100 a 1000 volte superiore, quando somministrato prima o 24 ore dopo l'infezione, nel ridurre il titolo virale nasale e l'incidenza dell'iperpiressia. Il livello di anticorpi sierici, in risposta all'infezione, non venne influenzato dallo Z.

Con la somministrazione per via inalatoria (10 mg di Z) la quantità che raggiunge i polmoni è del 13,2% della dose, mentre il 77,6% si deposita nell'oro-faringe.

## PROVE CLINICHE

Fra il personale volontario di un asilo nido venne somministrato Z per via inalatoria, alla dose di 6,4 mg, come chemioprofilattico durante un'epidemia d'influenza. Solo 1 sui 64 soggetti trattati sviluppò una malattia influenza-simile.

In altri 4 studi in doppio cieco, random, contro placebo, 166 volontari sono stati inoculati per via nasale con il virus dell'influenza A (N1H1). Lo Z, alla dose di 3,6-16 mg venne usato per via endonasale 2-6 volte al giorno per 5 giorni, incominciando da 4 ore prima dell'inoculazione. Lo sviluppo

## FARMACOCINETICA NELL'UOMO

Dopo una dose di 1-16 mg EV, la metà vita del Z è di 1,6 ore, mentre il volume di distribuzione, nella fase di stato, è di 16 L: l'87% della dose viene escreta con le urine. Dopo la somministrazione per via nasale o per inalazione, il picco di concentrazione sierica si ha dopo 2 ore: la metà vita è risultata di 3,4 e di 2,9 ore rispettivamente.

dell'influenza venne prevenuto nell'82% dei volontari e la febbre nel 98% ( $p < 0,001$  contro placebo). La somministrazione dopo 2 giorni dall'inoculazione determinò nei volontari una rapida caduta del titolo virale. L'attività dello Z fu uguale sia quando venne somministrato 2 volte che quando venne usato 6 volte al giorno.

In un altro studio su 262 pazienti, con influenza di tipo A o B, insorta da meno di 48 ore, il trattamento con Z determinò un evidente accorciamento della durata della malattia, per cui permise un ritorno più precoce alle attività lavorative (4 giorni contro 7 giorni, con  $p < 0,01$ ). Quando somministrato in corso d'influenza lo Z riduce lo sviluppo di alterazioni a carico dell'orecchio medio.

In una recentissima ricerca random, doppio cieco, contro placebo, sono stati trattati, dopo controllo virologico, 455 pazienti in età superiore ai 12 anni, presentanti sintomi simil-influenzali da meno di 36 ore. Il gruppo trattato ricevette per inalazione 10 mg di Z, 2 volte al giorno, per 5 giorni. Il confronto al gruppo placebo lo Z determinò un accorciamento di 1,5 giorni sia della febbre che degli altri sintomi. Nei soggetti ad alto rischio questo effetto fu superiore (riduzione di 2,5 giorni), anche perché si ebbero meno complicazioni e più di rado si ricorse all'uso di antibiotici.

### EFFETTI COLLATERALI, RESISTENZA

Gli effetti collaterali sono risultati scarsi e per lo più attribuibili all'infezione influenzale piuttosto che allo Z.

Sono stati individuati di recente virus influenzali resistenti allo Z.

### CONCLUSIONI

Lo Z è risultato essere un farmaco utile sia nella prevenzione che nel trattamento delle infezioni da virus influenzale A e B. Probabilmente esso rappresenta la prima sostanza (prototipo) con attività antinfluenzale, per cui è prevedibile che esso apra la strada a nuovi e più efficaci prodotti.

Attualmente in Italia (gennaio 1999) sono in corso studi, condotti a vario livello, anche in soggetti in età pediatrica. Ancora il farmaco non è in commercio in Italia, ma è molto probabile che ne potremo disporre nella prossima stagione influenzale.

### Bibliografia

- Editorial - Treating influenza with zanamivir - Lancet 352, 1872-3, 1998
- Sahasrabudhe A, Lawrence L, Epa VC et al - Substrate, inhibitor, or antibody stabilized the Glu 119 Gly mutant influenza virus neuraminidase - Virology 247, 145-21, 1998
- Smith PW, Sollis SL, Howes DP et al - Dihydropyrancarboxamides related zanamivir: a new series of inhibitors of influenza virus sialidases: 1. Discovery, synthesis, biological activity, and structure activity relationship of 4-guanidino- and 4-amino-4H-pyran-6 carboxamides - J Med Chem 41, 787-97, 1998
- The Mist Study Group - Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections - Lancet 352, 1877-81, 1998
- Waghorn SL, Goa KL - Zanamivir - Drugs 55, 721-7, 1998
- Walker JB, Hussey EK, Treanor JJ et al - Effects of the neuraminidase inhibitor zanamivir on otologic manifestations of experimental human influenza. J Infect Dis 176, 1417-22, 1997