

Resistenza all'oseltamivir di virus dell'influenza stagionale in Europa: interpretazione dei risultati e potenziali implicazioni

da: [Euro Surveill 2008;13\(5\)](#)

*(traduzione a cura della redazione di EpiCentro
revisione a cura di Caterina Rizzo - Epidemiologia delle malattie infettive, Cnesps - Iss)*

Nel numero di questa settimana di Eurosurveillance, [Zambon e colleghi](#) descrivono i risultati preliminari della Rete europea di sorveglianza per la vigilanza sulla resistenza virale (Virgil), relativi ad alcuni virus dell'influenza stagionale isolati resistenti all'oseltamivir in Europa [1]. A partire dall'inverno 2004-2005, in un certo numero di Stati membri dell'Ue ed in altri Paesi europei, Virgil ha effettuato il monitoraggio routinario per la resistenza antivirale su un campione di isolati virali dell'influenza [2]. L'esame degli isolati per la stagione 2007-2008 è iniziato a fine gennaio, i risultati dei test effettuati su campioni provenienti da 10 Paesi hanno evidenziato in campioni di virus appartenenti al sottotipo A/H1N1, provenienti da 4 Paesi, la presenza di una mutazione responsabile di elevati livelli di resistenza all'oseltamivir. La proporzione di virus A/H1N1 resistenti è risultata particolarmente elevata in Norvegia [1], sia utilizzando test di sequenziamento genomico che con test fenotipici.

Il 27 gennaio, sulla base di questi risultati preliminari e sulle conoscenze disponibili [3], il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (Ecdc) ha pubblicato un documento con una valutazione del rischio preliminare. Dal 31 gennaio sono stati identificati virus resistenti in 9 Paesi europei su 18 (Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Paesi Bassi, Norvegia, Portogallo, Svezia e Regno Unito) [1]. Sebbene sia stata trovata resistente un'alta percentuale di isolati (circa il 14%), la dimensione del campione è relativamente modesta: ciò significa che potrebbe non rispecchiare con esattezza la proporzione effettiva di resistenza rispetto a tutte le infezioni. La Norvegia e la rete Virgil hanno allertato l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), i 27 Stati membri dell'Ue e gli altri due Paesi del Eea (Islanda e Liechtenstein), sulla base delle procedure previste dal [regolamento sanitario internazionale](#) e dal Sistema di allarme e risposta rapido ([Early warning and response system](#)).

Altri test sono stati avviati nei laboratori dell'Agenzia per la protezione della salute del Regno Unito e nel Centro di collaborazione sull'influenza dell'Oms di Londra, sia attraverso il sequenziamento che la tipizzazione fenotipica. L'Oms ha avviato consultazioni internazionali e i Centri di collaborazione Oms hanno trovato risultati simili in varie altre aree del mondo, ma non ovunque. Non è ancora chiaro da dove questi virus siano originati o perché. Tuttavia, essendo comparsi in Europa, è necessario studiare il fenomeno. Il fatto che i primi risultati provengano dall'Europa può essere semplicemente dovuto agli strumenti ed alla tempestività dei sistemi di sorveglianza utilizzati. Questo implica che questi virus siano emersi in Europa solo perché identificati dalla sorveglianza. L'Oms sta coordinando ulteriori indagini a livello mondiale, mentre l'Ecdc, in collaborazione con l'Oms della Regione Europea e la Commissione europea, sta coordinando le indagini nell'Ue e nei Paesi Eea/Efta.

L'indagine sulla resistenza all'oseltamivir è ancora nelle sue fasi iniziali, e solo un piccolo numero di campioni provenienti da diversi Paesi sono stati testati. Si avrà un quadro più preciso della situazione solo quando più campioni saranno testati e saranno disponibili più dati epidemiologici. In Europa l'attività influenzale di questa stagione ha cominciato ad aumentare in maniera significativa solo di recente, e finora l'A/H1N1 è stato il ceppo più diffuso [4]. Dai campioni esaminati fino a oggi, emerge che la proporzione del nuovo virus A/H1N1 con mutazione H274Y sia bassa [1].

Il farmaco oseltamivir sembra poco utilizzato in Europa, anche se dovrebbero essere raccolti dati più accurati sull'uso di questo e di altri farmaci antivirali. Non vi è evidenza ad oggi che nessuno dei pazienti norvegesi si sia esposto al farmaco prima dell'infezione. Pertanto, è improbabile che la resistenza sia correlata alla terapia antivirale in uso in Europa per i singoli pazienti. Per la stessa ragione, questi risultati hanno meno implicazioni per il trattamento clinico routinario delle infezioni lievi causate dai virus influenzali rispetto ad un eventuale uso

estensivo dell'oseltamivir. La valutazione del rischio preliminare dell'Ecdc ha anche evidenziato che questi avvenimenti non sono collegati alle problematiche dell'influenza aviaria (conosciuta con il nome A/H5N1), della pandemia o dei piani di preparazione ad una eventuale pandemia. Tuttavia, rappresentano un tempestivo richiamo alla capacità dei virus influenzali di sviluppare resistenza antivirale e al fatto che non si può garantire che ogni nuovo virus emergente sarà sensibile a un particolare farmaco antivirale [5,6,7,8].

Le stagioni influenzali in cui predominano i virus A/H1N1 sono tipicamente associate a disturbi meno gravi e con una mortalità complessiva ridotta rispetto alle stagioni in cui predominano altri virus influenzali di tipo A. Attualmente non vi è evidenza che il ceppo A/H1N1 mutato sia più virulento di altri ceppi dell'influenza stagionale (tutti i pazienti norvegesi presentavano classica sintomatologia influenzale), tuttavia ogni virus influenzale A può provocare gravi complicanze o essere fatale per le persone vulnerabili, come i bambini, gli anziani e coloro che soffrono di malattie croniche debilitanti.

I virus A/H1N1 in circolazione, compresi quelli oseltamivir-resistenti, sono gli stessi contenuti nell'attuale vaccino dell'influenza stagionale: coloro che sono stati già vaccinati hanno perciò un più basso rischio di contrarre la malattia o di sviluppare gravi complicanze rispetto alle persone che, al contrario, non sono state ancora vaccinate. I test condotti finora hanno anche dimostrato che i virus mutati sono sensibili agli altri farmaci antivirali attualmente disponibili, come lo zanamivir e le adamantidine (amantadina e rimantadina) [1]. Tuttavia, vi è accordo sul fatto che per le autorità oggi non esiste sufficiente evidenza per considerare eventuali cambiamenti nelle linee guida per la gestione della sindrome influenzale.

Virus resistenti con la stessa mutazione sono stati osservati in stagioni precedenti ma, come accade per la maggior parte dei virus resistenti, sono stati pochi in numero, "non adattati" e scarsamente trasmissibili. Di conseguenza, probabilmente alla fine hanno prevalso virus "adattati" non resistenti. Il cauto uso di farmaci antivirali potrebbe aver contribuito a questo risultato. Gli isolati A/H1N1 con mutazione H274Y sono più "adattati", sono presenti in diversi Paesi e si stanno trasmettendo alla collettività [1]. Gli esemplari testati finora sono stati isolati all'inizio della stagione e potrebbe accadere che, al progredire della stagione, predominino i virus ordinari A/H1N1. Analogamente, potrebbero avere la meglio i virus resistenti, come è stato in alcune parti del mondo, in particolare in Nord America, per i virus resistenti alle amantidine in altri virus influenzali di tipo A [5]. È auspicabile dunque proseguire con un'attenta sorveglianza epidemiologica e virologica per il resto di questa stagione e durante le prossime. L'Ecdc rivedrà la sua valutazione del rischio man mano che emergeranno ulteriori informazioni e verranno ricevuti commenti su questa tematica. In collaborazione con la rete Virgil ed il Sistema europeo per la sorveglianza dell'Influenza (Eiss), il Centro aggiornerà regolarmente, inizialmente con cadenza settimanale, i dati sulla resistenza in Europa. Maggiori informazioni sull'influenza stagionale si possono trovare sui siti web di [Ecdc](#) e dell'[Oms](#).

Riferimenti

1. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, Zambon MC. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. Euro Surveill 2008; 13(5). Available from: http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n05/080131_2.asp
2. Meijer A, Lackenby A, Hay A, Zambon M. Influenza antiviral susceptibility monitoring activities in relation to national antiviral stockpiles in Europe during the winter 2006/2007 season. Euro Surveill 2007; 12(4)[Epub ahead of print]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n04/1204-222.asp>
3. Interim ECDC Risk Assessment. Emergence of seasonal influenza viruses type A/H1N1 with oseltamivir resistance in some European countries at the start of the 2007-8 influenza season. 27 January 2008. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/pdf/080127_os.pdf
4. Arkema JMS, Meijer A, Paget WJ, van Casteren V, Hungnes O, Mazick A and van der Velden J. The influenza season has started in a number of European countries. Euro Surveill 2008; 13(4). Available from: http://www.eurosurveillance.org/edition/v13n04/080124_2.asp
5. Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y, Shu Y, Gubareva LV, Cox NJ, Klimov AI. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. J Infect Dis. 2007 Jul 15; 196(2):249-57. Epub 2007 Jun 7.

6. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA*. 2006 Feb 22;295(8):891-4. Epub 2006 Feb 2.
7. Bright RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, Povinelli L, Cox NJ, Klimov AI. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet*. 2005 Oct 1;366(9492):1175-81. Epub 2005 Sep 22.
8. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jul 13;56(RR-6):1-54.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza information. Available from: http://ecdc.europa.eu/Health_topics/Seasonal%20Influenza/Seasonal_Influenza.html