

Emergere di resistenza all'oseltamivir tra virus influenzali del tipo A(H1N1) in Europa 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)*

La sorveglianza della sensibilità agli antivirali dei virus influenzali che circolano in Europa è attiva dal 2004, attraverso la Rete europea di sorveglianza per la vigilanza della resistenza virale (Virgil), in collaborazione con il Sistema di sorveglianza europeo dell'influenza (Eiss), l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) e i Centri di riferimento nazionali per l'influenza. I risultati delle analisi compiute sugli isolati appartenenti al sottotipo A(H1N1) all'inizio dell'inverno (novembre 2007 - gennaio 2008) hanno mostrato che una percentuale significativa, circa il 14% di questi ceppi europei (vedi tabella), sono resistenti all'oseltamivir (Tamiflu), il farmaco antinfluenzale più utilizzato. Questi ceppi continuano invece a essere sensibili allo zanamivir (Relenza) e all'amantadina/rimantadina.

A partire dalla terza settimana del 2008, 16 Paesi europei hanno cominciato a riferire di un'attività influenzale significativa (Austria, Belgio, Bulgaria, Francia, Ungheria, Irlanda, Italia, Lituania, Lussemburgo, Irlanda del Nord, Polonia, Portogallo, Romania, Slovenia, Spagna e Svizzera). Del totale dei virus influenzali isolati dalla 40esima settimana del 2007 (n=3447), l'81% appartenevano al tipo A ed il 19% al tipo B. I virus predominanti, che hanno circolato nella maggior parte dei Paesi, erano del sottotipo A(H1N1), simili al ceppo A/Isole Salomone/3/2007 contenuto nel vaccino [1]. La presenza di virus circolanti resistenti all'oseltamivir in alcuni Paesi europei (Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Paesi Bassi, Norvegia, Portogallo, Svezia e Regno Unito) è in netto contrasto con i dati relativi alle precedenti stagioni invernali (2004/2005, 2005/2006 e 2006/2007), quando la resistenza all'oseltamivir, nei ceppi isolati provenienti da 24 Paesi, era inferiore all'1%.

Sono stati testati un totale di 437 virus influenzali di tipo A(H1N1), isolati tra il novembre 2007 e il gennaio 2008, usando una misurazione dell'attività enzimatica della neuraminidasi (NA) in presenza di oseltamivir per determinare la sensibilità al farmaco (IC50) dell'enzima virale (2), combinata con l'analisi della sequenza del gene virale della neuraminidasi. A oggi, i virus resistenti all'oseltamivir sono stati isolati in nove Paesi (tabella 1). In particolare, 26 su 37 (70%) in Norvegia, 15 su 87 (17%) in Francia, 3 su 43 (7%) in Germania e 8 su 162 (5%) nel Regno Unito presentano la stessa mutazione, con la conseguente sostituzione della tirosina con istidina in posizione 274 (H274Y) della neuraminidasi che, come noto, conferisce un alto livello di resistenza all'oseltamivir. I virus con questa mutazione, quando vengono testati per l'attività enzimatica, mostrano una riduzione della sensibilità all'oseltamivir di circa 400 volte (i valori di IC50 aumentano da circa 1nM a più di 400nM). Tutti questi virus rimangono comunque sensibili all'altro inibitore della neuraminidasi (zanamivir) e ai farmaci inibitori della proteina M2 (amantadina e rimantadina).

I virus resistenti (H274Y) sono stati isolati sia in adulti che in bambini (range di età compreso tra 1 mese e 61 anni), la maggior parte tra gli adulti. Finora non risulta che nessuno di questi virus, in nessun Paese, sia stato isolato in una persona trattata con oseltamivir o che si sia trovata a stretto contatto con qualcuno curato con oseltamivir. Si deve pertanto concludere che l'aver identificato questi virus resistenti all'oseltamivir in così grande proporzione rispetto al totale dei virus circolanti, in particolare in Norvegia, è la prima chiara prova del fatto che il virus influenzale di tipo A(H1N1) con la mutazione H274Y può trasmettersi facilmente tra gli individui.

Per stabilire la prevalenza e la relativa distribuzione geografica di questi virus resistenti, e per valutare il loro impatto potenziale sull'efficacia dei farmaci, è necessaria una più ampia sorveglianza in Europa e in altre parti del mondo. Il quadro clinico associato all'infezione causata da virus resistenti all'oseltamivir è ancora lontano dall'essere pienamente delineato, anche se le pur limitate informazioni sui primi casi non suggeriscono la presenza di segni e sindromi, della malattia, insoliti. Sebbene i virus resistenti siano stati isolati da novembre a

gennaio, la capacità di questi virus di sopravvivere alla stagione influenzale e di passare da una stagione all'altra, richiederà una continua sorveglianza globale da parte della rete di sorveglianza sull'influenza dell'Oms. Determinare l'origine e la genesi di questi ceppi farmaco-resistenti, che sembrano essere emersi in regioni del mondo in cui c'è poco ricorso all'uso di antivirali in caso di sindrome influenzale, sarà importante per capire la nascita e la persistenza della resistenza all'oseltamivir in relazione all'evoluzione dei virus influenzali e all'uso del farmaco.

TABLE 1

A(H1N1) viruses resistant to Oseltamivir in Europe, winter season 07/08 (Nov 2007-Jan 2008)

Country	Total tested	Oseltamivir resistant by IC50(nM) or by 274Y	Percentage resistance with 95% confidence intervals
Austria	5	0	0% (0-43 %)
Denmark	10	1	10% (2-40%)
Finland	7	2	29% (8-64%)
France	87	15	17% (11-27%)
Germany	43	3	7% (2-19%)
Greece	5	0	0% (0-43%)
Hungary	5	0	0% (0-43%)
Italy	13	0	0% (0-23%)
Latvia	4	0	0% (0-49%)
Netherlands	16	1	6% (1-28%)
Norway	37	26	70% (54-83%)
Portugal	6	2	33% (10-70%)
Slovakia	5	0	0% (0-43%)
Slovenia	1	0	0% (0-79%)
Spain	11	0	0% (0-26%)
Sweden	13	1	8% (1-33%)
Switzerland	7	0	0% (0-35%)
United Kingdom	162	8	6% (3-9%)
Total	437	59	14% (11-17%)

Riferimenti:

1. European Influenza Surveillance Scheme. Increased influenza activity in Europe. EISS Weekly Electronic Bulletin 2008; 25 January 2008: 250. Available from: <http://www.eiss.org>
2. Methodology used for testing *in vitro* susceptibility of influenza viruses to oseltamivir and zanamivir was described by the Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network (NISN) in Wetherall et al, J Clin Microb. 2003;41;742-50. Surveillance of the antiviral susceptibility of influenza viruses circulating in Europe is supported by the EU-funded VIRGIL programme (Contract No 503359), in collaboration with EISS and the WHO.