



## Uso di massa di oseltamivir rischioso per sviluppo resistenze virali

**Data** 22 dicembre 2005  
**Categoria** infettivologia

L'incetta di oseltamivir al fine di poterne prontamente disporre in caso di necessità aumenta il rischio di selezionare forme di virus influenzali resistenti.

Gli inibitori della neuraminidasi sono le migliori armi disponibili per il trattamento dell'influenza. La richiesta di prescrizioni, specie in concomitanza con l'allarme per l'aviaria, è altissima. A prima vista parrebbe logico che in corso di epidemia influenzale i cittadini, piuttosto che stare in fila alle farmacie, potessero disporre nell'armadietto di casa del farmaco che, oltretutto, è tanto più efficace quanto prima viene assunto. Tuttavia alcuni studi effettuati specialmente in Giappone hanno posto il serio problema dell'insorgenza di ceppi virali resistenti all'oseltamivir.

Nel 2004 9 su 50 bambini con influenza A (H3N2) trattati con oseltamivir (18%) presentavano una resistenza con una mutazione del gene della neuraminidasi (1) (R292K, N294S, or E119V). Uno studio giapponese del 2000-2001 (2) ha evidenziato ceppi virali A (H1N1) con la mutazione H274Y in 7 bambini su 43 trattati con oseltamivir (16%).

Queste alte percentuali di ceppi resistenti sono verosimilmente dovute ad un uso scorretto del farmaco per dosi troppo basse e/o per trattamenti troppo brevi. La prova è che su 147 bambini arruolati in un trial (che includeva 26 bambini di età inferiore a 5 anni) trattati con dosi appropriate di oseltamivir in base all'età ed al peso nessuno sviluppò forme resistenti. Questo dimostra che solo un uso sotto stretto controllo medico del farmaco può limitare l'insorgenza di forme mutanti resistenti. Nessuna segnalazione è giunta finora di resistenza all'altro inibitore della neuraminidasi: lo zanamivir che tuttavia può essere assunto solo per via inalatoria. La spiegazione della mancata insorgenza di ceppi resistenti allo zanamivir risiede nell'interazione tra la tasca del recettore per l'acido sialico, ligando naturale della neuraminidasi e gli inibitori della neuraminidasi. Per consentire l'entrata dell'oseltamivir nel sito attivo della neuraminidasi un residuo aminoacidico E276 deve ruotare per creare una tasca. Alcune mutazioni codificanti per i residui vicini possono impedire tale rotazione e dunque non consentire l'entrata dell'oseltamivir. Lo zanamivir invece fitta il sito attivo della neuraminidasi e dunque non abbisogna della formazione della tasca. I virus mutanti resistenti possono avere la capacità di trasmettersi da uomo ad uomo, come è stato evidenziato su una casistica di 1200 non esposti ad inibitori della neuraminidasi tra i quali 3 soggetti presentavano ceppi resistenti all'oseltamivir. La questione assume la massima rilevanza in considerazione della possibile pandemia da virus H5N1. Ci sono state segnalazioni di casi di influenza umana da virus H5N1 resistenti all'oseltamivir (2). I casi descritti da de Jong et al. fanno ritenere che, anche a dosi terapeutiche, la resistenza ad oseltamivir possa insorgere durante il decorso della malattia e condizionarne l'esito, tuttavia, seppur assunto tradizionalmente, oseltamivir può ridurre la replicazione del virus H5N1. E' probabile che per il virus aviario occorran dosi più alte di oseltamivir e trattamenti più prolungati rispetto a quelli previsti per la comune influenza stagionale(3).

In conclusione appare saggio evitare al massimo il rischio di selezionare ceppi resistenti e dunque l'uso indiscriminato di massa di oseltamivir per la comune influenza appare molto rischioso per l'alta probabilità di trattamenti incongrui che possono facilitare l'insorgenza di ceppi resistenti indebolendo un'arma probabilmente utile contro H5N1.

Fonte: NEJM 2005; 353:2633-2636

### Bibliografia

- 1) N Engl J Med 2005;353:1363-1373
- 2) N Engl J Med 2005;353:1374-1385
- 3) Treat Respir Med 2005;4:107-116