Insorgenza di influenza H1N1 in corso di chemioprofilassi con oseltamivir

Data 14 settembre 2009
Categoria infettivologia

Sono stati segnalati due casi di resistenza ad oseltamivir, ma non a zanamivir in 2 campeggiatrici che stavano ricevendo una chemioprofilassi per l'influenza H1N1 2009.

Sono stati segnalati 2 casi di resstenza ad oseltamivir in due campeggiatrici del Nord Carolina che stavano ricevendo una chemioprofilassi per l'influenza da H1N1 poichè un cluster epidemico si era verificato tra i campeggiatori.

Il primo dei due casi ha effettuato un primo ciclo di chemioprofilassi con 75 mg/die di oseltamivir senza un contatto con una persona ammalata. Dopo aver concluso il primo ciclo di chemioprofilassi, a seguito del contatto con una persona ammalata di influenza H1N1 è stato iniziato un secondo ciclo di chemioprofilassi con oseltamivir. Dopo 3 giorni di assunzione di oseltamivir la paziente ha presentato sintomi influenzali che tuttavia non hanno determinato l'aumento della dose dell'oseltamivir. Per il persistere dei sintomi è stato effettuato il test rapido per l'influenza che ha confermato che trattavasi di H1N1 2009, pertanto l'oseltamivir è stato somministrato alla posologia di 75 mg due volte al dì. Il test con real time reverse PCR ha confermato che era in atto un'infezione da virus H1N1 e che il virus presentava 2 mutazioni: H275Y (conosciuta per conferire resistenza all'oseltamivir) e I223V. La ragazza è divenuta asintomatica dopo 7 giorni dall'inizio dei sintomi.

Una delle compagne di camper del primo caso, a seguito del contatto con la stessa paziente ammalata che aveva cagionato il secondo cilco chemioprofilattico nel primo caso, ha iniziato una chemioprofilassi con oseltamivir 75 mg /die. Dopo 4 giorni di chemioprofilassi la ragazza ha iniziato a presentare sintomi influenzali senza che questo modificasse le sue abitudini di vita tanto che si è recata a fare shopping in un mall ed è andata a teatro nonostante una febbre a 38,8 °C . Al quinto giorno dall'inizio della chemioprofilassi (al secondo giorno dall'insorgenza dei sintomi) è stato effettuato un test rapido che ha confermato che trattavasi di influenza H1N1 2009. L'oseltamivir è stato interrotto ed è stata iniziata una terapia con zanamivir 5 mg per inalazione nasale 2 volte al giorno. Dopo 2 ulteriori giorni il laboratotrio ha caratterizzato il virus confermando anche in questo caso la presenza delle due mutazioni già descritte nel primo caso. La ragazza è divenuta asintomatica dopo 7 giorni dall'inizio dei sintomi.

Fonte http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5835.pdf

Commento di Luca Puccetti

Questa segnalazione, che non è la prima in assoluto, ma è la prima in corso di un cluster epidemico, deve richiamare l'attenzione sulla possibilità concreta che un utilizzo diffuso e relativamente poco motivato di oseltamivir (assunzione di chemioprofilassi senza un contatto con una persona malata di influenza H1N1 2009, ma solo come generica prevenzione in corso di un cluster epidemico) possa favorire la comparsa di forme del virus H1N1 2009 resistenti al farmaco. La dose consigliata come chemioprofilassi di oseltamivir può favorire la comparsa di resistenze. Nei casi descritti è verosimile che la prima paziente abbia trasmesso alla seconda un virus mutato resistente ad oseltamivir, ma non si possono escludere ipotesi alternative.
Nel 2004 nove su cinquanta 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 approriate di oseltamivir in base all'età ed al peso nessuno sviluppò forme resistenti.
La spiegazione della più difficile insorgenza di ceppi resistenti allo zanamivir potrebbe risiedere 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 ad oseltamivir 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. Ci sono state segnalazioni di casi di influenza umana da virus H5N1 resistenti all'oseltamivir (2).

In conclusione appare saggio evitare al massimo il rischio di selezionare ceppi resistenti evitando trattamenti indiscriminati preventivi, iniziati solo perché è in corso un'epidemia senza che si si abbiano contatti con persone ammalate. Tali trattamenti infatti possono facilitare l'insorgenza di ceppi resistenti ad oseltamivir. Anche se non sussiste unanimità tra le principali Istituzioni sanitarie internazionali, tuttavia, al momento, la raccomandazione di usare il farmaco solo in casi "a rischio di complicanze" appare la più appropriata. Inoltre appare altresì appropriato somministrare dosi terapeutiche di antivirale se in corso di chemioprofilassi dovessero insorgere sintomi influenzali, ovvero somministrare dosi terapeutiche di un altro antivirale.

Referenze

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
4) NEJM 2005; 353:2633-2636
5) Expert Rev Mol Diagn 2009;9:493–509
6) http://www.who.int/csr/don/2009_08_04/en/index.html
7) http://www.who.int/csr/don/2009_09_11/en/index.html