



SIMIT

Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

Position paper:
Influenza pandemica A H1N1

Aggiornato al 30 Novembre 2009

Indice

	Pag.
<u>Presentazione</u>	4
<u>Background</u>	5
- <i>Aspetti virologici dei virus influenzali</i>	5
- <i>Origine delle pandemie</i>	6
- <i>Storia delle pandemie</i>	7
- <i>Timeline delle pandemie da virus influenzale 2009 A/H1N1</i>	8
- <i>Caratteristiche del ceppo 2009 A/H1N1</i>	9
- <i>Variazioni genetiche del ceppo 2009 A/H1N1v</i>	9
- <i>Tasso di trasmissione</i>	10
- <i>Vie di trasmissione</i>	11
- <i>Patogenesi</i>	11
<u>Aspetti epidemiologici</u>	13
- <i>Epidemiologia del virus 2009 del virus A/H1N1 in Italia</i>	13
- <i>Dati epidemiologici del virus 2009 A/H1N1 in Europa nell'emisfero australe e negli Stati Uniti</i>	14 15
<u>Presentazione clinica</u>	18
- <i>Tasso di attacco in funzione dell'età</i>	18
- <i>Tassi di attacco in soggetti di età \geq 65 anni</i>	19
- <i>Evoluzione clinica e tasso di letalità</i>	19
- <i>Complicanze</i>	19
- <i>Fattori di rischio per malattia grave, ospedalizzazione e decesso.</i>	18
- <i>Incidenza e gravità in persone di età $>$ 65 anni</i>	19
- <i>Pazienti a rischio di complicanze</i>	22
- <i>in corso di influenza pandemica A H1N1</i>	22
<u>Come si accerta ? Il test quando e come</u>	23
- <i>Diagnosi di influenza</i>	23
- <i>Chi può beneficiare del test per l'identificazione del virus 2009 A/H1N1</i>	23
- <i>Tests per l'identificazione del virus influenzale 2009 A/H1N1</i>	24
- <i>Variazioni genetiche del ceppo 2009 A/H1N1v</i>	25
<u>Trattamento dell'influenza</u>	26
<u>Antivirali</u>	26

- Antivirali approvati per l'influenza	26
- Adamantani	26
- Inibitori della neuraminidasi	26
- Sensibilità agli antivirali	27
- Indicazioni all'uso degli antivirali nella terapia dell'influenza	28
- Scelta del trattamento	29
- Dosaggio degli antivirali	29
- Durata del trattamento	30
- Uso degli antivirali in gravidanza	30
- Uso degli antivirali in età pediatrica	30
- Oseltamivir sospensione orale	31
- Precauzioni in pazienti con funzione renale insufficiente	32
- Precauzioni in pazienti affetti da malattie epatiche	32
- precauzioni in persone affette da epilessia o con una storia clinica di attacchi epilettici	32
- Interazione tra farmaci	32
- Sicurezza	33
- Nuovi antivirali e formulazioni	33
<u>Gestione della donna in gravidanza</u>	35
<u>Come si previene: farmaci e vaccino</u>	36
<u>Chemioprofilassi</u>	36
- Dose degli antivirali in chemioprofilassi	37
<u>Raccomandazioni all'impiego del vaccino</u>	38
<u>Il vaccino pandemico</u>	41
- Produzione del vaccino pandemico	41
- Immunogenicità e tollerabilità del vaccino pandemico	42
- Sicurezza del vaccino pandemico	43
- Immunogenicità nei bambini	45
- Efficacia per la prevenzione dell'influenza 2009 A/H1N1	46
<u>Strategie preventive non farmacologiche o vaccinali</u>	47
<u>Referenze</u>	50
<u>Documenti da organizzazioni scientifiche internazionali e nazionali</u>	55

PRESENTAZIONE

Il Consiglio Direttivo SIMIT nella seduta del 18 settembre 2009 ha costituito, nell'ambito del gruppo di lavoro Linee-guida, una Commissione al fine di redigere una Position paper SIMIT sull'influenza AH1N1.

Questo documento base, redatto dal Prof. Carosi con la fattiva collaborazione del Dott. Matteelli (nell'ambito della Commissione includente la Prof.ssa Orani, il Prof. Pizzigallo e il Prof. Russo), è integrato da documenti satelliti per le varie situazioni speciali.

E' infatti già stato redatto dal Prof. Galli (nell'ambito di una Commissione includente i Proff. Antinori e Lazzarin) un documento per gli aspetti specifici della vaccinazione AH1N1 nei pazienti positivi per HIV.

Il documento verrà altresì aggiornato periodicamente tenendo conto della situazione epidemica in Italia sul sito SIMIT www.simit.org e auspico che tutti i Soci intervengano con loro commenti e/o integrazioni.

Colgo l'occasione per ringraziare i membri della Commissione per il lavoro svolto.

Il Presidente SIMIT

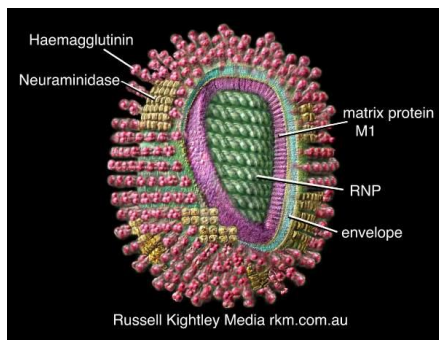
Francesco Mazzotta

BACKGROUND

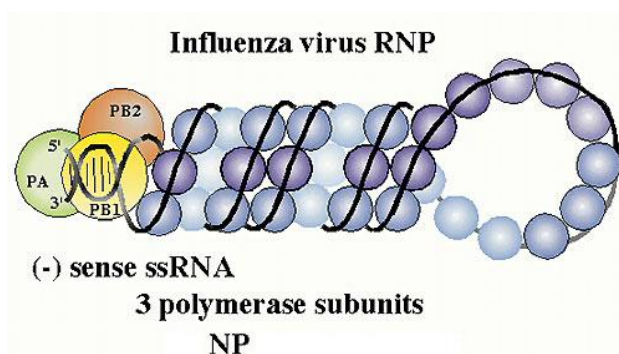
Aspetti virologici dei virus influenzali

I virus influenzali sono virus a RNA singola elica appartenenti alla Famiglia degli *Orthomixovirus*, divisi in tre differenti generi in rapporto alle caratteristiche antigeniche delle nucleoproteine: virus influenzale A, B e C. L'influenza umana è sostenuta principalmente da virus influenzali di tipo A e, in misura minore, di tipo B (il tipo C è raramente isolato dall'uomo). Ai soli virus influenzali A sono ascrivibili gli eventi pandemici che hanno caratterizzato la storia della influenza.

I virioni sono pleiomorfi, più spesso di forma sferica/ovoidale, di diametro pari a 80-120 nm. E' presente una membrana esterna lipidica che il virus acquisisce dalla cellula ospite. La membrana è attraversata da due glicoproteine: la emoagglutinina e la neuraminidasi. Esiste una terza proteina transmembranaria, presente in un numero molto limitato di molecole, la proteina della matrice M2.



Al di sotto della membrana esterna vi è una matrice proteica costituita dalla proteina M1, al cui interno è contenuto il complesso ribonucleoproteico. Questo è di forma elicoidale e contiene tre polipeptidi polimerasici (PA, PB1 and PB2 responsabili dei processi replicativi e di trascrizione) associati al materiale nucleico: RNA a singola elica e polarità negativa strutturato in 8 segmenti, ciascuno codificante per una singola proteina ad eccezione dei frammenti 7 e 8 che ne codificano 2.



La emoagglutinina (H) ed la neuraminidasi (N) sono responsabili rispettivamente dell'attacco ai recettori cellulari e della liberazione del virus dalla cellula infettata. Entrambe presentano una elevata variabilità nei virus influenzali A nei quali possono essere presenti 16 sottotipi di emoagglutinina (da H1 a H16) e 9 sottotipi di neuraminidasi (da N1 a N9). I virus influenzali B presentano modificazioni molto meno marcate ed i virus influenzali C di norma non ne presentano.

I virus influenzali sono codificati con sigle che ne definiscono, nell'ordine, il tipo (A, B o C), la sede del primo isolamento, il numero di laboratorio del ceppo, l'anno di isolamento ed il sottotipo riportante la combinazione antigenica di H ed N (ad esempio [A/Beijing/32/92 (H3N2)]).

Origine delle pandemie

Alla base dell'epidemiologia dell'influenza vi è la spiccata tendenza dei virus influenzali a variare ed aggirare in questo modo le barriere immunitarie costituite nella popolazione dell'ospite.

Nell'uomo nuovi sottotipi antigenici lievemente differenti rispetto a quelli precedentemente circolanti emergono annualmente per mutazioni puntiformi, di norma sul gene che codifica per la emoagglutinina (H). Si parla in tal caso di modifiche antigeniche o *antigenic drift*.

Si definisce influenza stagionale la malattia causata da virus che sono già presenti sulla scena epidemiologica e che nei Paesi delle fasce temperate, circolano quasi esclusivamente nella stagione invernale fino a produrre epidemie più o meno estese. Nei paesi a clima temperato, infatti, la catena infettiva è impercettibile nei mesi estivi e autunnali mentre diventa evidente durante l'inverno per motivi climatici e ambientali che favoriscono la vita in ambienti confinati e contatti più stretti fra le persone. Attualmente i virus responsabili delle influenze stagionali sono i sottotipi AH3/N2 e AH1/N1 e il tipo B. Variazioni significative dovute al fenomeno dell'*antigenic drift* si verificano ogni 2-3 anni per il virus AH3/N2 e con intervallo più ampio per i virus B e AH1/N1. I virus influenzali si garantiscono la sopravvivenza nella popolazione trasmettendosi da uomo a uomo in modo pressoché continuo. Circa il 10 – 20% della popolazione è colpito, ogni anno, dall'influenza stagionale.

Le pandemie di influenza sono eventi causati dalla comparsa sulla scena epidemiologica di un virus di tipo A “ antigenicamente nuovo” per l'uomo e capace di trasmettersi facilmente da uomo a uomo. L'estesa variazione antigenica (o *antigenic shift*) che è alla base dell'emergenza del nuovo virus può attuarsi per mezzo di due meccanismi. Il primo consiste nel riassortimento genetico tra virus influenzali umani ed animali. Il

riassortimento più spesso avviene in occasione della co-infezione di una medesima cellula ospite da parte di due virus, uno di origine umana e l'altro animale, ed è favorito dalla organizzazione in frammenti dell'RNA virale. La cellula ospite può essere umana oppure di un terzo animale, normalmente il maiale. Il secondo meccanismo è rappresentato dalla mutazione genetica di un sottotipo virale aviario che ne consente l'adattamento (salto di specie) all'uomo.

Poiché l'intera popolazione mondiale è priva di difese immunitarie verso i virus originati da antigenic shift, l'evento pandemico è caratterizzato da un alto numero di ammalati in un arco di tempo relativamente contenuto.

Le differenze tra influenza epidemica e pandemia sono riassunte nella tabella.

INFLUENZA STAGIONALE

I ceppi virali stagionali sono in parte già 'conosciuti' al sistema immunitario

Sintomi: febbre, tosse, dolori articolari.
Talvolta in soggetti a rischio possono insorgere complicanze che in gravi casi portano al decesso (es. Polmonite)

La vaccinazione viene condotta all'inizio della stagione influenzale sulla base di ceppi isolati e individuati in anticipo
Mortalità relativamente bassa

INFLUENZA PANDEMICA

Ceppo virale totalmente nuovo, nessuna o minima difesa immunitaria

Possibile il coinvolgimento multiorgano, complicazioni rapide e gravi, alta mortalità

Data la natura del nuovo ceppo virale, il vaccino non è disponibile in coincidenza dell'inizio della pandemia

Mortalità dipendente dalle caratteristiche patogenetiche del ceppo emergente

Storia delle pandemie

Nel corso del XX secolo, si sono verificate 3 pandemie influenzali, di cui la prima, detta "spagnola" dal nome del Paese che per primo la segnalò pubblicamente, fu particolarmente letale causando oltre 50 milioni di decessi (Michaelis M, 2009)

1918-19 → H1N1 → pandemia spagnola

1957-58 → H2N2 → pandemia asiatica

1968-69 → H3N2 → pandemia Hong Kong

Per quanto riguarda il virus della Spagnola, il gruppo di studiosi che ha recentemente "resuscitato" il virus, ritiene che sia originato da un virus aviario progressivamente adattatosi

all'uomo per mutazioni successive. Sia il virus umano AH2N2 del 1957, sia l'AH3N2 del 1968 sono nati per un fenomeno di riassortimento genetico fra il virus dell'uomo in precedenza circolante e virus aviari.

In Italia si stima che la pandemia spagnola abbia causato 300,000 morti, con impatto peggiore di quello occorso in altri paesi europei. L'ultima pandemia (Hong Kong, 1969) ha determinato un eccesso di decessi di 20,000 persone, rispetto alla media di 8,000 decessi attribuiti alle epidemie stagionali nel periodo 1970 – 2001. Durante la pandemia del 1968 la mortalità è stata 7 volte maggiore nella fascia di età 0-14 anni, 4 volte maggiore nella fascia 15-64 anni, e 2 volte maggiore nella fascia > 65 anni. Questi dati insegnano che durante la pandemia l'eccesso di mortalità è più rilevante nelle popolazioni giovani, al contrario di quanto si osserva per l'influenza stagionale, la cui fatalità è massima nella popolazione anziana.

E' evidente che non tutte le pandemie sono uguali per quanto concerne l'impatto su morbilità e mortalità. Una delle ragioni per cui la Spagnola può aver avuto un impatto devastante è che originando da un ceppo aviario mutato aveva caratteristiche antigeniche ma anche patogenetiche completamente nuove rispetto ai virus influenzali precedenti.

Timeline della pandemia influenzale da virus 2009 A/H1N1

24/02/2009 Il primo paziente affetto dal virus pandemico è considerato una bambina di 6 mesi nel nord del Messico (*Cohen J. Swine flu outbreak, day by day.*

ScienceInsider. July 17, 2009. Available at:

<http://blogs.sciencemag.org/scienceinsider/special/swine-flu-timeline.html>

Accessed September 16, 2009.)

03/03/2009 I primi casi vengono riconosciuti a Messico City. I casi si moltiplicano fin entro il 18 marzo.

06/04/2009 Outbreak nel paese di La Gloria, Mexico, con un tasso di attacco del 60%.

15/04/2009 Primi casi virologicamente confermati in Messico. Negli USA viene identificato il primo caso fuori dai confini del Messico: si tratta di un ragazzo di 10 anni in California.

26/04/2009 Gli Stati Uniti dichiarano l'emergenza sanitaria

- 29/04/2009** Il Ministro della Salute del Messico riporta, nel primo mese di attività del virus, 2155 casi di polmonite grave con 100 decessi.
- 09/05/2009** Riconosciuta la globalità dell'epidemia con diffusione di casi compatibili con i flussi di viaggiatori in partenza dall'aeroporto internazionale di Messico City. (*Khan K, Arino J, Hu W, Raposo P, et al. Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation. N Engl J Med. 2009;361:212-214. Available at: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/361/2/212> Accessed September 16, 2009.*)
- 11/06/2009** L'OMS dichiara la fase pandemica 6 (Dr. Margaret Chan, Director General) e dichiara la pandemia "inarrestabile".
- 01/07/2009** Viene superato il milione di casi totali. L'87% dei decessi è nella fascia di età 5-59 anni.
- 17/07/2009** L'OMS dichiara il termine dell'obbligo di notifica dei casi. (*World Health Organization. Chan M. Available at: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html Accessed November 16, 2009.*)

Caratteristiche del ceppo 2009 A/H1N1v

Il virus influenzale A/H1N1v 2009 è stato generato da un quadruplo riassortimento e contiene geni di virus del maiale (sia di provenienza europea che asiatica) di virus aviari e di virus umani. Originatosi nel maiale, è stato successivamente trasferito all'uomo, verosimilmente in un singolo evento, come suggerito dalla limitata diversità antigenica del virus. Nella specie nativa non determina malattia conclamata.

Le caratteristiche antigeniche del nuovo virus sono differenti da quelle del virus A/H1N1 umano in circolazione dopo il 1957. (*Garten RJ, 2009; Zimmer SM 2009*). La vaccinazione con vaccine stagionale, adiuvato o non adiuvato, induce livelli non significativi di anticorpi cross reagenti nei confronti del virus 2009 A/H1N1 (*Hancock, 2009*): è quindi improbabile che gruppi di popolazione inclusi nei precedenti programmi di vaccinazione per l'influenza stagionale presentino apprezzabili livelli di protezione nei confronti dell'influenza pandemica.

Rispetto al virus A/H1N1 stagionale il nuovo ceppo pandemico presenta, nell'infezione sperimentale nel modello animale, alcune importanti differenze: nel topo si replica più efficacemente nel parenchima polmonare, stimola una differente risposta di citochine pro-infiammatorie, determina un quadro clinico più severo e possiede una letalità più elevata. (Itoh Y, 2009.). Esperimenti nel furetto, il modello animale considerato più significativo per le implicazioni cliniche, il virus 2009 A/H1N1 mostra una spiccata replicazione a livello di trachea, bronchi e bronchioli, ed anche mucosa intestinale, mentre il virus A/H1N1 stagionale replica solo a livello delle cavità nasali (Maines TS, 2009; Munster VJ, 2009).

Variazioni genetiche del ceppo 2009 A/H1N1v

Il virus pandemico ha presentato a lungo una sostanziale stabilità antigenica nel tempo e nelle differenti sedi geografiche (Michaelis, 2009). Tuttavia, il 20 novembre 2009 l'Organizzazione mondiale della Sanità ha reso noto che in Norvegia è stata riscontrata una mutazione nel virus della nuova influenza da virus AH1N1 isolati in tre pazienti, dei quali due sono deceduti (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091120/en/index.html). Nel paese sono stati analizzati un totale di 70 isolati virali, dei quali solo 3 con mutazioni geniche ad indicare che la diffusione del virus mutato è attualmente molto limitata.

L'analisi delle mutazioni suggerisce che i farmaci antivirali (oseltamivir e zanamivir) sono attivi nei confronti dei virus mutati e che il vaccino anti-influenza pandemica produce una risposta protettiva nei confronti del virus mutato.

La mutazione era tuttavia stata precedentemente osservata in altri paesi (Brasile, Cina, Giappone, Messico, Ucraina, e Stati Uniti) e non era stata associata ad una maggiore patogenicità.

Tasso di trasmissione

Una delle caratteristiche fondamentali relative a tutti i virus influenzali è la contagiosità. Una misura della contagiosità è fornita dal tasso di riproduzione, che rappresenta il numero medio di casi secondari originati da ogni singolo caso affetto. Le caratteristiche relative al virus 2009 A/H1N1 sono elencate di seguito:

- Tasso di riproduzione (R_0) = 1.4
- Tasso di attacco in casi secondari (familiari) = 8%-18%; tasso di manifestazioni di malattia similinfluenzale (ILI) 12%; tasso di manifestazioni di malattia respiratorie acute (ARI) = 18%-19%.

- Il periodo di contagiosità va da un giorno prima dell'esordio sintomatologico e dura per 5-7 giorni oppure fino al giorno della risoluzione sintomatologica

Vie di trasmissione

Il virus dell'influenza 2009 A/H1N1 si trasmette, come tutti i virus influenzali, da uomo a uomo per via respiratoria. Si ritiene che una proporzione largamente maggioritaria di casi si contagino per mezzo di droplet infette che, emesse tramite la tosse, gli starnuti e la fonazione, raggiungono le prime vie aeree del soggetto suscettibile prima di depositarsi al suolo: in questo modello è vincolante la prossimità del soggetto fonte e di quella suscettibile, stimata in un metro di distanza o meno. E' però anche ammessa la trasmissione per via aerogena dell'influenza mediante la inalazione di aerosol infetti che rimangono sospesi a lungo negli spazi aerei contaminati: in questo modello non è vincolante la prossimità tra paziente fonte e soggetti suscettibili, al pari di quanto ammesso per la tubercolosi.

Per i virus influenzali è anche ammesso il contagio indiretto, legato alla contaminazione delle mani oppure di oggetti che poi vengono portati alla bocca.

Vi è infine una ipotesi, attualmente non dimostrata, che il virus pandemico attualmente circolante possa essere trasmesso anche per via oro-fecale, sulla base dell'osservazione che il 25% delle persone affette presenta sintomatologia diarroica (NSOI 2009).

Patogenesi

Al pari dei virus dell'influenza stagionale il virus pandemico colonizza rapidamente l'epitelio colonnare ciliato delle vie respiratorie, ma anche le cellule alveolari, le cellule delle ghiandole mucose e i macrofagi possono essere infettati. Il virus non si localizza altresì in sedi extrapolmonari: l'isolamento è possibile pressoché esclusivamente dalle secrezioni respiratorie.

Il ciclo replicativo virale è breve, 4-6 ore, e i virioni prodotti abbandonano la cellula per esocitosi ed infettano le cellule viciniori.

L'azione patogenetica appare correlata all'effetto citopatico diretto del virus: la quantità di virus emesso è proporzionale alla gravità del quadro clinico.

La risposta immunitaria coinvolge meccanismi umorali e cellulari. L'immunità umorale, di tipo sia sistemico (IgG) sia locale (IgA), diretta prevalentemente verso l'antigene emoagglutininico di superficie, appare efficace nella prevenzione dell'infezione ma non è implicata nell'interruzione del ciclo replicativo virale durante l'episodio influenzale acuto: la replicazione termina 2-5 giorni dopo l'infezione mentre la produzione anticorpale è

dimostrabile 10-15 giorni dopo l'infezione. E' probabile che sia la risposta cellulare, di tipo prevalentemente citotossico, diretta verso antigeni della nucleoproteina e della matrice e mediata dall'interferone, a determinare l'interruzione del ciclo replicativo virale e la risoluzione della sintomatologia.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

Epidemiologia del virus 2009 A/H1N1 in Italia

La situazione epidemiologica in Italia è in rapida evoluzione. Di seguito sono riportati i dati fino alla 47° settimana (16-22 novembre) riportati nel comunicato del Ministero della Salute n. 544 del 27 Novembre 2009 (disponibile al sito

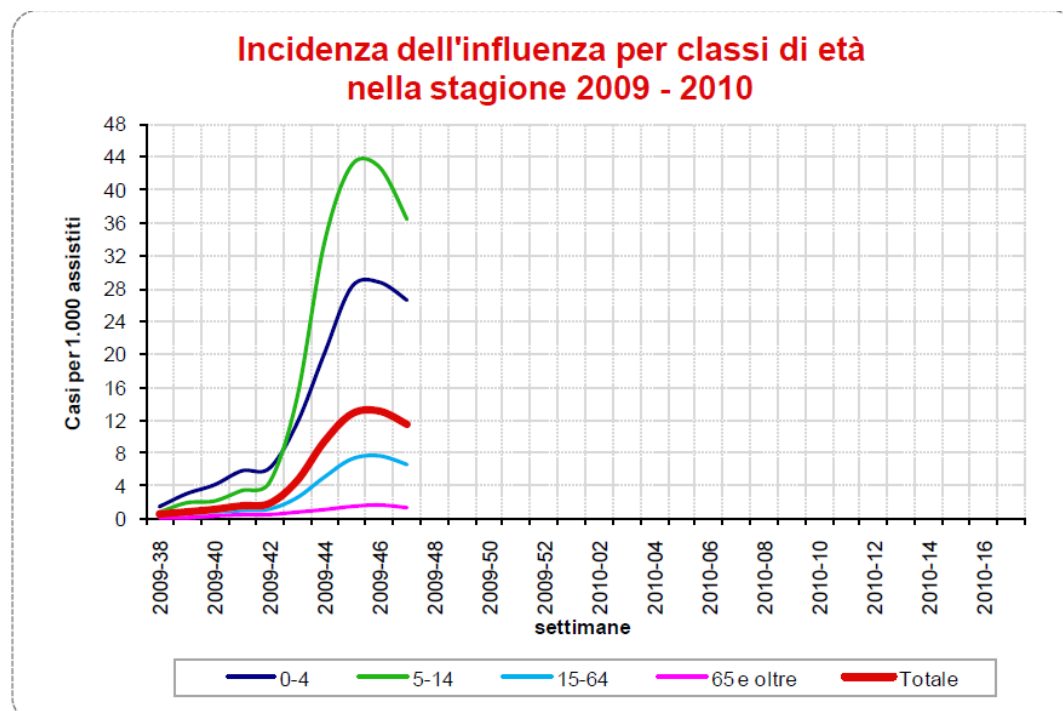
http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_comunicati_2605_testo.rtf).

L'Italia usufruisce dei dati epidemiologici generati dal sistema di sorveglianza Influnet che permettono di misurare l'incidenza della diagnosi di influenza (fatta esclusivamente attraverso il criterio clinico) in un network rappresentativo di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta e di estrapolare successivamente la stima dei casi nazionali totali. Alla sorveglianza clinica si associa, su un sottocampione di casi, la sorveglianza virologica.

Dati di sorveglianza clinica

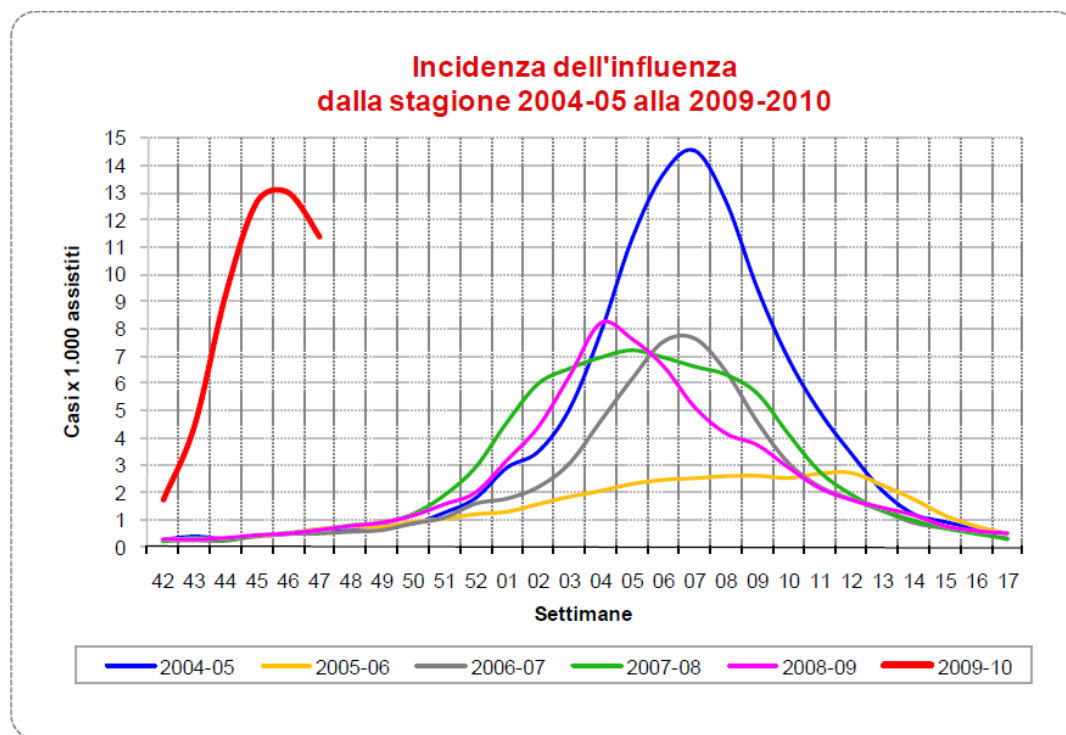
Al termine della 47° settimana del 2009 (16 – 22 Novembre) erano segnalati i seguenti dati:

- 680 mila casi settimanali incidenti, in riduzione rispetto alla settimana precedente
- 3.064.933 casi stimati dall'inizio della pandemia (dal 19 ottobre).
- 600 ricoveri ospedaliero per complicanze
- 315 casi in reparti alta specializzazione/assistenza respiratoria (0.010% degli affetti)
- 93 decessi (0,0030% dei malati)



Le Regioni dove nella settimana 47 si è registrato il maggior numero di casi rispetto alla popolazione in osservazione sono le Marche con un'incidenza del 3,7 per cento, seguite da Abruzzo (2,3) Emilia Romagna (1,9), Sardegna e Basilicata (1,5).

Anche nella settimana 47 i più colpiti sono bambini e adolescenti, da zero a 14 anni, con un'incidenza pari al 3,3 per cento (2,7 nei più piccoli da zero a 4 anni e 3,6 per cento dai 5 ai 14). Tra i giovani e gli adulti dai 15 ai 64 anni l'incidenza dell'influenza è stata dello 0,7 per cento mentre tra persone dai 65 anni in su è pari a 0,1 per cento



Dati di sorveglianza virologica

Nell'ultima settimana di sorveglianza virologica in Italia (settimana 46, fino al 18 novembre 2009) sono stati raccolti ed analizzati 2.550 campioni, di cui 1.955 (76.7%) sono risultati positivi al virus influenzale. In particolare, 1.933 sono risultati appartenenti al ceppo A/H1N1 Sw1 e i restanti 22 sono risultati di tipo A non sotto tipizzato.

Epidemiologia del virus 2009 A/H1N1 in Europa

L'ECDC (European Center for Disease Control) ha cessato di riportare i casi totali di influenza, in accordo con il fatto che la maggioranza degli stati membri hanno interrotto l'obbligo di notifica dei casi. La sorveglianza si concentra, quindi, sul numero dei decessi: nel rapporto del 27 novembre relativo alla 47ima settimana erano segnalati 825 decessi nell'area EU ed EFTA, con un trend in continuo incremento nelle ultime settimane

http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/091127_Influenza_AH1N1_Situation_Report_0900hrs.pdf, accessed 29 novembre 2009).

Nell'ambito del sistema sentinella di sorveglianza virologica della presente stagione sono stati isolati e caratterizzati 10,115 ceppi di virus influenzali, di cui 4, 1 e 40 di tipo stagionale AH1N1, AH3N2 e B rispettivamente; dei restanti 10,070 isolati 9,582 erano AH1N1 pandemico (94,7%) 438 non sottoposti a tipizzazione e 50 virus A non tipizzabili.

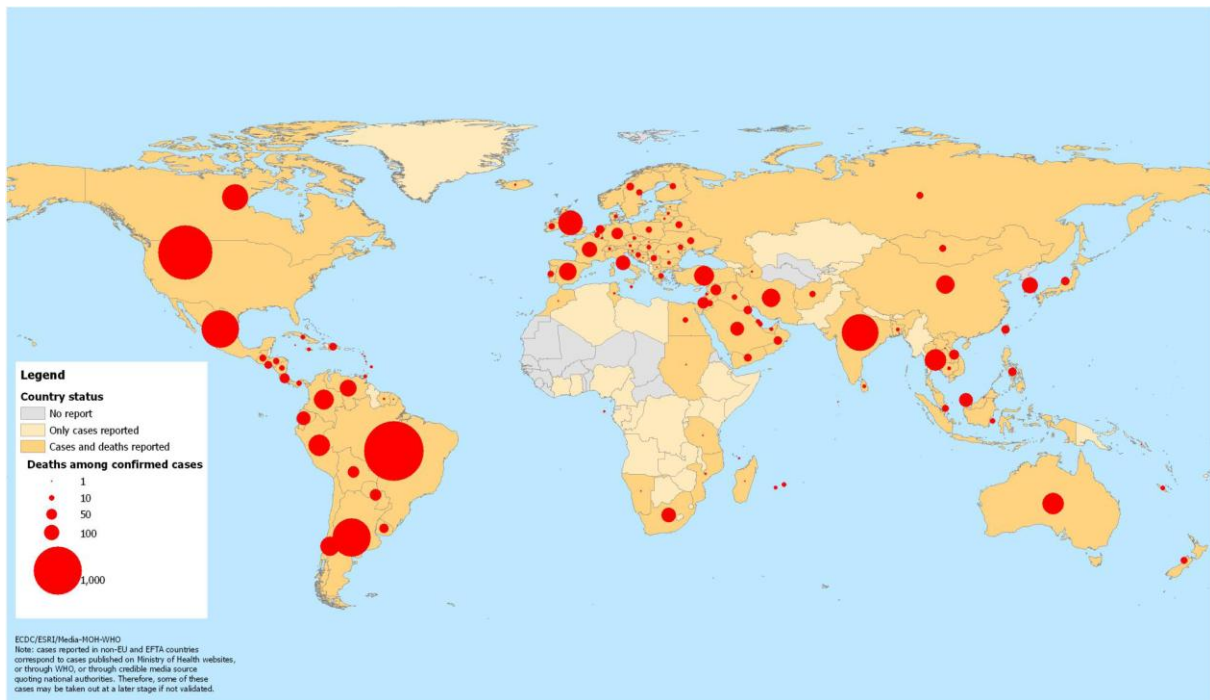
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/091127_EISN_Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.pdf accessed il 29 Novembre 2009). Dei 904 ceppi di virus pandemico sottoposti a test per sensibilità agli antivirali in Europa 4 (0.44%) erano resistenti a oseltamivir; nessuno dei 282 ceppi testati erano invece resistenti a zanamivir.

Dati epidemiologici del virus 2009 A/H1N1 nell'emisfero australe e negli Stati Uniti

La pandemia influenzale è certamente un evento globale (vedi mappa dal sito ECDC http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/091127_Influenza_AH1N1_Situation_Report_0900hrs.pdf visitato il 29 Novembre 2009)

Il comunicato n° 76 dell'OMS del 27 novembre 2009 riporta che al 22 novembre 2009 erano segnalati almeno 622,482 casi totali nel mondo con almeno 7,826 decessi (http://www.who.int/csr/don/2009_11_27a/en/index.html, accessed 29 novembre 2009).

Poiché numerosi paesi hanno interrotto la notifica dei casi, in particolare di quelli che non richiedono ospedalizzazione, questi numeri verosimilmente sottostimano largamente il numero effettivo dei casi.



Stati Uniti

Nella settimana 44 (1 – 7 novembre 2009) l'attività dell'influenza era in decremento lieve negli Stati Uniti, con il 30% dei casi di ILI positivi per virus influenzali. Per la sesta settimana consecutiva il numero dei decessi attribuiti a influenza e polmonite è risultato superiore alla media annuale. Tutti i virus influenzali tipizzati erano A\H1N1 pandemico. Dall'inizio dell'epidemia il CDC stima in 22 milioni i casi di influenza pandemica negli USA, con 98,000 casi ospedalizzati e 3,900 decessi

(http://www.cdc.gov/h1n1flu/pdf/details_eip_methods_plus_schematic.pdf, accessed 2009).

Durante quest'ultima settimana di sorveglianza virologica la circolazione dei virus influenzali ha registrato una lieve diminuzione. Sono stati raccolti e testati 14.151 campioni di cui 3.834 (30.1%) sono risultati positivi al virus influenza.

Tra i campioni positivi, 2.830 (74.2%), sono risultati appartenere al nuovo virus H1N1, mentre i restanti risultano appartenenti ai ceppi stagionali circolanti.

Per ulteriori informazioni è possibile consultare il sito:

<http://www.cdc.gov/flu/>

Le attuali stime per gli US prevedono un tasso di attacco del nuovo virus pandemico durante il periodo invernale del 30 – 50% della popolazione, con una stima di 1.8 milioni di soggetti per cui sarà necessaria l'ospedalizzazione: valori considerati vicini al "limite di rottura" dei presidi di Pronto Soccorso, in termini sia di risorse umane che finanziarie.

Una analisi del Center for Biosecurity at the University of Pittsburgh Medical Center ha stimato in 4.6 e 2.0 il tasso di incremento necessario in posti letto nelle rianimazioni e nei reparti medici rispettivamente. (*Bartlett JG, Borio L. Healthcare epidemiology: the current status of planning for pandemic influenza and implications for health care planning in the United States. Clin Infect Dis. 2008;46:919-925.*)

Nuova Zelanda

Il picco di casi di ILI è stato registrato dalla rete di medici di medicina generale nella settimana 13-19 luglio, pari a 287 casi / 100,000. Questo valore è tre volte maggiore del picco raggiunto nella stagione (non pandemica) 2008 (95 / 100,000).

La sorveglianza virologica condotta su 527 ceppi ha messo in evidenza che il 65% appartenevano al ceppo 2009 A/H1N1v.

Il tasso di incidenza di ILI per fascia di età è stato, in ordine decrescente (/ 100,000), bambini 1-4 anni (154); bambini < 1 anno (110); ragazzi 15-17 anni (97); adulti 20-34 anni (96); 35-49 anni (66); 50-64 anni (57); e ≥ 65 anni (23).

Australia

Sono stati riportati 35,936 casi di ILI (considerata una grave sottostima), di cui 4,649 casi ospedalizzati e 169 decessi (fatalità del 3.6% dei casi ospedalizzati).

Dati autoptici da 13 casi fatali non hanno evidenziato coinvolgimento di sedi extrapolmonari coerentemente con l'ipotesi che la disseminazione viremica del virus 2009 A/H1N1v sia rara.

Il 76% dei ceppi virali isolati da pazienti con ILI in reparti di terapia intensiva era rappresentato dal virus 2009 A/H1N1v, con co-circolazione del ceppo H3N2.

In una casistica prospettica di 112 pazienti ospedalizzati a Melbourne con diagnosi accertata di influenza pandemica, 30 hanno richiesto l'accesso in terapia intensiva e 3 sono deceduti. Il fattore di rischio più comunemente rilevato è stato la gravidanza (15 casi) (Denholm JT, 2009)

PRESENTAZIONE CLINICA

Il periodo di incubazione dell'influenza da virus 2009 A/H1N1 è normalmente di 1-4 giorni, occasionalmente esteso a 7 giorni.

I segni e sintomi dell'influenza da virus 2009 A/H1N1v sono sovrapponibili a quelli dell'influenza stagionale (*CDC. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. June 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm> Accessed September 16, 2009.*):

- Rialzo improvviso della temperatura (che raggiunge normalmente valori elevati);
- cefalea;
- affaticamento estremo;
- tosse secca;
- faringodinia;
- rinite;
- mialgie ed epigastralgie (più comuni nella popolazione pediatrica)

Vi sono segnalazioni che il virus pandemico possa differenziarsi da quello stagionale per una maggior frequenza di sintomi gastroenterici (vomito e diarrea) (*NSOI, 2009*) e per una maggior frequenza di forme che decorrono in assenza di rialzo termico.

Tasso di attacco in funzione dell'età

I tassi di attacco, ospedalizzazione e decesso registrati nel periodo maggio – luglio 2009 negli US sono riportati nella tabella (/ 100,000); i dati dimostrano un tasso di attacco inversamente proporzionale all'età, un tasso di ospedalizzazione più elevato nei bambini piccoli, ed una preponderanza dei decessi nella fascia di età 25-49 anni.

Età	Casi/100,000	Ospedalizzazione/100,000	Decesso %
0-4 anni	23	4.5	7 (2%) ^a
5-24 anni	27	2.1	48 (16%)
25-49 anni	7	1.1	124 (41%)
50-64 anni	4	1.2	71 (24%)
> 65 anni	1.3	1.7	26 (2%)

Tassi di attacco in soggetti di età ≥ 65 anni

I dati di incidenza in Nuova Zelanda, Australia e USA dimostrano valori molto bassi in soggetti nella fascia di età ≥ 65 anni. Questa osservazione può in parte essere giustificata da alcune omologie antigeniche tra il ceppo 2009 A H1N1 e quello A H1N1 della pandemia spagnola, che è circolato nel mondo fino al 1957. Soggetti nati prima di questa data possono aver avuto contatto e quindi priming immunologico parzialmente protettivo nei confronti del virus. Sebbene il virus A H1N1 della pandemia spagnola sia riemerso nel 1977 e sia attualmente circolante, la risposta immune a questo virus non appare fornire alcuna cross protezione nei confronti del nuovo ceppo pandemico. (*Itoh Y, 2009; MMWR 2009 58: 521*)

Evoluzione clinica e tasso di letalità

L'evoluzione clinica sfavorevole, con ospedalizzazione e rischio, progressivamente di trasferimento in ICU e morte è possibile, a incidenza molto bassa, per un sottogruppo di persone senza co-morbidità in età prevalentemente adulta.

- I dati iniziali dell'epidemia in Messico avevano messo in evidenza un tasso di fatalità dello 0.4% (range 0.3% - 1.5%) (Fraser, 2009). Il tasso di fatalità è però difficile da stimare per le incertezze relative al denominatore. (*Garske T, 2009*)
- In Europa il tasso è stimato pari allo 0.12%. Quindi solo marginalmente superiore al tasso appena al di sotto dello 0.1% dell'influenza stagionale

Sebbene il tasso di letalità dell'influenza pandemica possa essere globalmente sovrapponibile a quello dell'influenza stagionale, due sostanziali differenze devono essere sottolineate:

- I decessi causati dall'influenza pandemica si concentrano nell'età giovanile adulta ed in quella pediatrica, mentre nell'influenza stagionale il picco è in soggetti di età $> 65\%$
- Almeno il 50% dei soggetti deceduti per influenza pandemica non è affetto da malattie croniche

I timori di una possibile variazione della patogenicità dell'attuale virus pandemico si basano sull'esperienza di precedenti pandemie e sul calcolo che circa nel 3% dei casi di influenza umani si verifichi una infezione da due virus influenzali differenti: un tale evento fornirebbe ampie possibilità di riassortimento al virus pandemico (*Michaelis, 2009*).

Complicanze

Complicanze polmonari

Vi è evidenza che una quota, seppure minima, di soggetti adulti può presentare in corso di influenza da nuovo ceppo A H1N1 una pneumopatia severa con evoluzione verso la sindrome da distress respiratorio (ARDS) in presenza od assenza di co-morbidità.

La prima descrizione di pneumopatie ad evoluzione fatale in corso di influenza 2009 A/H1N1 è giunta durante la fase epidemica in Messico (Perez-Padilla R 2009). Nell'analisi retrospettiva di 18 casi di pneumopatia grave vennero subito segnalate due caratteristiche fondamentali dell'epidemia: l'interessamento della fascia di età giovanile adulta (nella casistica, range 13 – 47 anni) e l'assenza di co-morbidità in una quota significativa di casi (10/18 nella casistica).

Negli USA è stata descritta una serie di 10 casi di età mediana di 49 anni, tutti caratterizzati da ARDS ed ipossiemia non correggibile con metodiche convenzionali di ventilazione. In tutti i casi il quadro radiologico dimostrava polmonite multi lobare severa. In nessun caso è stata dimostrata una comorbidità batterica. Il fattore di rischio maggiore era rappresentato dall'obesità (in 9/10, in 4 soggetti con BMI > 40). (CDC 2009).

In Europa i dati sulle complicanze polmonari dell'influenza 2009 A/H1N1 vengono da uno studio multicentrico spagnolo su 32 casi che hanno richiesto il ricovero in reparto di terapia intensiva (ICU): l'età mediana dei casi era di 36 anni e solo il 50% aveva co-morbidità (Rello J et al, Critical Care 2009; 13: R148). La larga maggioranza (91%) presentava polmonite virale con esteso coinvolgimento polmonare bilaterale, solo 2 presentava polmonite batterica secondaria (3%) e due (6%) aggravamento di forme pneumopatiche pre-esistenti. In tutti i casi la presentazione clinica era dominata dalla grave ipossiemia, e nel decorso clinico il 75% ha richiesto la ventilazione meccanica. Il dato più eclatante dello studio è che 24 casi (75%) hanno sviluppato una insufficienza multi-organica (MOF). Otto casi (24%) sono deceduti. In 4 casi di complicanza pneumopatica negli USA è stata dimostrata embolia polmonare, ma questa evenienza è riportata in un solo caso nella casistica europea (Rello, 2009).

Sebbene lo studio spagnolo indichi una larga preponderanza delle forme virali primarie di polmonite tra i soggetti in terapia intensiva, uno studio autoptico su 77 soggetti deceduti per influenza A/H1N1 negli Stati Uniti ha osservato polmoniti batteriche secondarie in 22 (29%) casi, con *S.pneumoniae* come patogeno più frequentemente identificato, in 10 di tali soggetti (MMWR 2009; 58 (38) 1071)

Interessamento del sistema nervoso centrale.

Sono riportati 4 casi, tutti i età pediatrica (7-17 anni) di complicanze neurologiche in corso di influenza da virus A H1N1. Le manifestazioni neurologiche comprendevano crisi convulsive, atassia ed encefalite. In tutti i casi la risoluzione è stata senza esiti. L'evoluzione di questi casi di neuropatia appare meno severa di quella descritta in corso di influenza stagionale. (CDC. *Neurological complications associated with novel influenza A (H1N1) infection in children -- Dallas, Texas, May 2009*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:773-778.; Maricich SM, Neuf JL, Lotze TE, et al. *Neurologic complications association with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas*. Pediatrics. 2004;114:e626-e633.; Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. *Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan*. Clin Infect Dis. 2002;35:512-517.)

Fattori di rischio per malattia grave, ospedalizzazione e decesso.

Due condizioni predisponenti a forme severe e ad esito letale sono emerse nel corso della pandemia 2009 A/H1N1v, gravidanza ed obesità, in aggiunta ai fattori di rischio noti anche per l'influenzastagionale.

Gravidanza

L'analisi di 34 casi confermati in donne gravide inUS evidenzia che 11 hanno richiesto l'ospedalizzazione e 6 sono decedute. In tutti i casi il decesso è avvenuto per pneumopatia ed ARDS in donne senza co-morbidity. Il tasso di ospedalizzazione per influenza pandemica in donne gravide era significativamente superiore a quello della popolazione generale (0.32 vs 0.076 / 100,000) (Jamieson 2009; CDC MMWR 2009;58:536-541; CDC 2009;58:749-752.). Il ruolo della gravidanza emerge anche nella casistica europea (Rello,2009). La gravidanza è un fattore di rischio per malattia complicata anche nell'influenza stagionale (Dodds, 2007).

Obesità

L'obesità è un fattore di rischio specificatamente identificato per l'influenza 2009 A/H1N1 e non precedentemente riconosciuto in casi di influenza stagionale. Una quota rilevante (fino al 35%) dei soggetti ospedalizzati negli US presentava BMI ≥ 30 ed il 90% dei casi in ICU erano obesi (MMWR 2009; 58: 470-2; MMWR 2009; 58: july 10). Anche nella casistica europea l'obesità (BMI ≥ 30) è emersa come fattore di rischio per ospedalizzazione in ICU e per morte (Rello, 2009).

Patologie croniche e condizioni di immunocompromissione

Pazienti affetti da patologie croniche o condizioni di immunosoppressione (in modo simile a quanto evidenziato per l'influenza stagionale) presentano una quota maggioritaria tra coloro

che richiedono l'ospedalizzazione. Nella casistica spagnola di casi ospedalizzati in ICU il 50% presentava co-morbidità rappresentate quasi esclusivamente da asma e BPCO (Rello, 2009).

Incidenza e gravità in persone di età > 65 anni

In corso di influenza stagionale le persone di età > 65 anni rappresentano il 60% di tutti i casi ospedalizzati ed il 90% dei decessi [CDC. *MMWR* 2009;58(RR-10):1]. Al contrario, i dati registrati in US sulla pandemia da virus A H1N1 dimostrano che i soggetti di età > 65 anni rappresentano solo il 5% dei casi ospedalizzati e l'8% dei deceduti [CDC. *MMWR* 2009;58:421]. Questi dati dimostrano che i soggetti di età > 65 anni non presentano un eccesso di rischio di ospedalizzazione e morte per l'influenza pandemica in corso.

Pazienti a rischio di complicanze in corso di influenza pandemica A H1N1.

- Bambini di età \leq 5anni, e particolarmente quelli di età \leq 2 anni;
- adulti di età \geq 65 anni;
- donne gravide;
- persone di età < 19 anni in trattamento cronico con aspirina
- persone con malattie croniche respiratory, cardiovascolari, neurologiche, renali, epatiche e malattie metaboliche, incluso il diabete
- persone con immunosoppressione;
- soggetti con AIDS, secondo il CDC, ma non secondo il WHO. (Reuters. WHO warns of severe form of H1N1 virus. Fox News. August 29, 2009 Available at: <http://www.foxnews.com/story/0,2933,544262,00.html> Accessed September 16, 2009.)

COME SI ACCERTA ? IL TEST QUANDO E COME

Diagnosi di influenza

La diagnosi di influenza da virus 2009 A/H1N1 si basa sul solo criterio clinico (sindrome simil-influenzale - ILI). La definizione di caso si basa su:

- Esordio brusco ed improvviso di febbre ≥ 38 °C

E (almeno un sintomo tra i seguenti)

- Cefalea
- Malessere generalizzato
- Sudorazione/brivido
- Astenia

E (almeno un sintomo tra i seguenti)

- Tosse
- Faringodinia
- Congestione nasale

Nel corso della pandemia a New York il 95% dei casi di influenza virologicamente confermati soddisfacevano la definizione di ILI accettata in US, costituita da febbre > 37.8 °C associata a tosse con o senza faringodinia (*CDC. Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school -- New York City, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep Dispatch. 2009;58:1-3. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a1.htm> Accessed September 25, 2009.*)

Chi può beneficiare del test per l'identificazione del virus 2009 A/H1N1

Nella fase attuale la diagnosi di caso di influenza pandemica è basata su criteri clinici. L'eventuale terapia antivirale deve essere iniziata sulla base della diagnosi clinica di influenza, senza attendere l'esito di eventuali accertamenti virologici.

L'accertamento diagnostico virologico, pur costituendo un criterio di certezza nella diagnosi, è attualmente raccomandato soltanto in circostanze particolari:

- Pazienti con sindrome respiratoria acuta grave o stato settico;
- Pazienti ospedalizzati appartenenti a gruppi di popolazione ad elevato rischio per forme gravi o complicate di influenza.

I benefici del test virologico sono riassumibili come segue:

- a) un risultato negativo impone un ulteriore work-out diagnostico alla ricerca di una etiologia alternativa;
- b) il test negativo permette di considerare la sospensione del farmaco antivirale
- c) la conferma diagnostica potrebbe portare a modificazioni di dose e di durata dei farmaci antivirali.
- d) Rende possibile il ricovero nella medesima stanza di degenza ospedaliera di pazienti con diagnosi di influenza A H1N1

La possibilità di test falsamente negativi in soggetti con successiva conferma di malattia grave da influenza 2009 A/H1N1 è riportata sia negli USA che in Europa (*MMWR 2009; 58: 470 – 2; Rello, 2009*). In particolare, i test immunoenzimatici possono esserne penalizzati, ma il fenomeno è descritto anche per la PCR.

Tests per l'identificazione del virus influenzale 2009 A/H1N1

L'introduzione dei test molecolari di amplificazione, hanno reso la diagnostica dell'influenza più sensibile e specifica e l'affermarsi della tecnica real time ha permesso maggiore rapidità e la riduzione del rischio di falsi positivi da carry-over. Il metodo principale per l'identificazione del virus influenzale responsabile della pandemia è la PCR (rRT-PCR Swine Flu Panel), test approvato dall'FDA e disponibile presso i laboratori di riferimento in Italia. Uno dei punti critici nell'iter diagnostico è naturalmente la corretta raccolta del campione da inviare al laboratorio, per ovviare a questo problema è mandatario un training del personale sanitario che esegue il tampone.

E' disponibile anche un test per l'identificazione dell'antigene con metodo di immunofluorescenza diretta (DFA). Questa metodica presenta una sensibilità del 93% rispetto alla PCR ed un valore predittivo negativo del 96% (*Pollack NR, 2009*).

Sono inoltre disponibili sul mercato molti test rapidi (mediante rilevazione di antigeni virali) per la diagnosi di influenza, che hanno il vantaggio di essere eseguibili al letto del paziente (tempo di esecuzione inferiore ai 30 minuti). Tuttavia, tali test hanno una sensibilità di solo il 40-69% in casi virologicamente confermati e non ne è raccomandato l'impiego nella gestione di casi sospetti di influenza (*CDC. MMWR 2009;58:826-829*) (*Faix DJ, 2009; Ginocchio CC, 2009; Foo H, 2009*).

Nella pratica clinica la positività di un test rapido non permetterebbe di discriminare un virus A pandemico (2009 A/H1N1) dai virus A stagionali (A/H1N1 e A/H3N2), ed un test negativo non permetterebbe di escludere la diagnosi di influenza per il basso potere predittivo negativo del test.

Variazioni genetiche del ceppo 2009 A/H1N1v

La sorveglianza nazionale dell'influenza A/H1N1 si è basata fino al 26 luglio 2009 sulla segnalazione individuale dei casi che in seguito venivano confermati dal Centro Nazionale Influenza dell'Istituto Superiore di Sanità. Dal 27 luglio 2009 le modalità per la sorveglianza epidemiologica e la conferma dei casi sono state aggiornate (circolare DGPREV/V/34102/1.4c.a.9):

Attualmente le disposizioni ministeriali prevedono la segnalazione settimanale dei dati aggregati di tutti i nuovi casi ospedalizzati con infezione confermata da virus A/H1N1 pandemico e la segnalazione individuale ai casi gravi e complicati mediante scheda specifica.

TRATTAMENTO DELL'INFLUENZA

ANTIVIRALI

Le linee guida per l'impiego degli antivirali in casi di influenza stagionale è stato recentemente riassunto in un position paper di SIMG, SITI e SIMI, a cui si rimanda largamente

Antivirali approvati per l'influenza

I farmaci con dimostrata attività contro i virus dell'influenza e autorizzati per l'uso clinico nell'uomo appartengono a due grandi classi: gli adamantani e gli inibitori della neuraminidasi.

Adamantani

L'amantadina (Mantadan® – Roche) è una molecola disponibile da alcuni decenni ed efficace solo sui virus di tipo A. Agiscono infatti a livello della proteina virale M2, che costituisce il canale ionico proprio dei virus di tipo A e non presente in quelli di tipo B, e che svolge un ruolo importante nel meccanismo di penetrazione del virus nelle cellule. Il loro uso è accompagnato con notevole frequenza da effetti collaterali di tipo tossico e, specie negli anziani, di tipo neurologico. Il virus 2009 A/H1N1 è resistente all'amantadina. Per tutte queste ragioni l'amantadina non ha alcuna raccomandazione d'impiego nel trattamento dell'influenza in Italia.

Inibitori della neuraminidasi

Farmaci che agiscono inibendo la neuraminidasi virale, impedendo il rilascio delle particelle virali neoformate dalla cellula in cui si sono replicate e ostacolando il proseguimento del ciclo infettivo, attivi contro virus influenzali sia di tipo A sia di tipo B. I farmaci di questo gruppo attualmente autorizzati e disponibili in commercio sono lo Zanamivir e l'Oseltamivir.

Pur agendo in modo simile vi sono fra i due farmaci alcune differenze. Lo Zanamivir (Relenza® - GSK) è formulato come polvere secca per inalazione orale mediante un apposito diskhaler. L'Oseltamivir (Tamiflu® – Roche) è il profarmaco etilestere del composto attivo GS 4071; viene assunto per via orale (capsule o sciroppo), è assorbito dal tratto gastrointestinale e viene deesterificato dal fegato. Gli effetti collaterali, come descritto più avanti, sono diversi per i due farmaci ma generalmente modesti.

Sensibilità agli antivirali

Virtualmente tutti i ceppi di virus 2009 A/H1N1 sono sensibili ad oseltamivir. Nel sistema di sorveglianza virologica degli USA solo 9/1865 ceppi (0.5%) nel nuovo virus A H1N1 testati per sensibilità agli antivirali si sono dimostrati resistenti ad oseltamivir, e 8/9 pazienti erano stati precedentemente esposti al farmaco (*CDC, Influenza Division. FluView. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/> Accessed September 16, 2009*). Casi isolati di ceppi 2009 A/H1N1 resistenti ad oseltamivir sono stati riportati dal Giappone, Canada, Cina, Danimarca ed Hong Kong.

In netta contrapposizione, pressochè tutti ceppi di influenza stagionale A/H1N1 circolati nel 2009 (stagione influenzale 2008/2009) sono resistenti ad oseltamivir. I ceppi di influenza A H3N2 circolati nella passata stagione, che in Italia ed Europa hanno rappresentato la maggioranza dei ceppi, erano pressoché invariabilmente sensibili ad oseltamivir.

Zanamivir è attualmente efficace contro tutti i ceppi circolanti influenzali, sia stagionali che pandemici.

I dati di sorveglianza sulle resistenze virologiche in differenti ceppi di vitus influenzali negli USA sono riportati nella tabella (CDC, FluView, August 29, 2009).

Tabella. Numero e proporzione di isolati con resistenze farmacologiche - US, stagione 2009/2010

	Isolati Testati (n)	Oseltamivir n (%)	Zanamivir n (%)	Isolati testati (n)	Adamantani n (%)
Influenza stagionale (H1N1)	1148	1143 (99.6%)	0 (0)	1153	6 (0.5%)
Influenza A (H3N2)	261	0 (0)	0 (0)	261	261 (100%)
Influenza B	654	0 (0)	0 (0)	N/A ^a	N/A ^a
Influenza A 2009 (H1N1)	1497	8 (0.6%)	0 (0)	526	526 (100%)

^a Gli adamantani non sono attivi nei confronti dei virus B. (www.FluView.com, Antiviral Treatment, 2009)

Indicazioni all'uso degli antivirali nella terapia dell'influenza

Le indicazioni relative all'impiego dei farmaci antivirali per l'influenza 2009 A/H1N1 sono state specificate dal Ministero della Salute e delle Politiche Sociali italiane con una circolare del Luglio 2009 e successivamente integrate dall'ordinanza ministeriale del 30 settembre e 5 ottobre 2009. Tali indicazioni sono generalmente armoniche con quelle fornite dalle autorità negli USA (CDC) ed in Europa (ECDC).

L'uso inappropriato degli antivirali nell'attuale fase della pandemia è sconsigliato per il rischio che determini da una parte il consumo delle scorte disponibili dei farmaci e dall'altra induca resistenze nei ceppi virali attraverso una pressione medicamentosa inappropriata.

Il trattamento con antivirali è **fortemente raccomandato** nei pazienti che presentano un iniziale quadro di malattia grave, indipendentemente dall'età e dallo stato di gravidanza (incluso il I trimestre di gravidanza).

Il trattamento con antivirali è **raccomandato**, allo scopo di ridurre il rischio di complicanze, nelle seguenti gruppi di persone con influenza sospetta, probabile o confermata:

- Persone affette da asma in trattamento
- Obesi con BMI \geq 30
- Donne in gravidanza o allattamento

Il trattamento con antivirali **deve essere considerato**, allo scopo di ridurre il rischio di complicanze, nelle seguenti gruppi di persone con influenza sospetta, probabile o confermata:

- Bambini, in particolare sotto i due anni di età, appartenenti a gruppi a rischio per gravi complicanze della sindrome influenzale.
- Persone affette da malattie croniche inserite nella lista dei candidati alla vaccinazione
- Persone immunodepresse per cause naturali o iatrogene, inclusa l'infezione da HIV

Secondo autori in USA ed Europa la terapia empirica con antivirali dovrebbe essere raccomandata in tutti i pazienti ospedalizzati con diagnosi di influenza A/H1N1 senza attendere l'eventuale disponibilità dei test diagnostici (*Harper 2009; Rello, 2009*). La motivazione alla base di tali raccomandazioni è l'evidenza di un più rapido miglioramento delle condizioni cliniche e riduzione della mortalità, associate a più eliminazione virale nei soggetti trattati.

Negli USA è stato recentemente raccomandato il trattamento con oseltamivir per tutti i bambini di età inferiore a 5 anni con diagnosi di ILI (*MMWR 2009; 58 (34): 941- 7*). Questa

raccomandazione è oggetto di acceso dibattito, in Europa, sulla base della considerazione che il numero dei potenziali candidati al trattamento è elevatissimo, la critica sull'analisi dei dati del CDC secondo cui il rischio di mortalità pediatrica sarebbe certamente legato alla presenza di co-morbidità, ma non all'età inferiore ai 5 anni, e a dubbi sulla sicurezza del farmaco in età pediatrica.

Sebbene l'effetto terapeutico dei farmaci antiinfluzali sia più marcato ed evidente quanto più precoce è stata la somministrazione del farmaco rispetto alla comparsa dei primi sintomi di malattia e tali farmaci siano considerati normalmente efficaci se assunti entro 48 ore dall'esordio (*Aoki, 2003*), esperti europei (*Rello, 2009*) consigliano di iniziare il trattamento anche dopo le 48 ore dall'esordio dei sintomi, poiché vi sono dati che ne suggeriscono l'efficacia nella riduzione del rischio di morte in corso di influenza stagionale (*McGeer A, CID 2007*) e aviaria da ceppo A/H5N1 (*Writing committee of the second WHO consultation NEJM 2008; 358: 261 – 73*).

Scelta del trattamento

La scelta del farmaco antivirale, tra oseltamivir e zanamivir, non è indicata nel documento ministeriale.

Nella selezione del farmaco dovrebbe essere considerata la probabilità di resistenze: zanamivir è attualmente efficace verso tutti i ceppi influenzali, mentre oseltamivir, pur essendo efficace verso la quasi totalità dei ceppi pandemici, è inefficace verso la quasi totalità dei ceppi A/H1N1 stagionali ed una quota dei ceppi A/H3N2.

D'altro canto l'impiego di oseltamivir è ammesso, in Italia per bambini al di sopra di 6 mesi di età, mentre zanamivir al di sopra dei 5 anni di età.

Inoltre, zanamivir è controindicato nei pazienti asmatici.

Infine, sono riportate difficoltà nell'utilizzo del nebulizzatore di zanamivir che possono ridurre l'efficacia clinica.

Dosaggio degli antivirali nell'adulto

Zanamivir

Due inalazioni da 5 mg (10 mg) due volte al giorno

Oseltamivir

Negli adulti (al di sopra di 12 anni) la dose è di 75 mg due volte al giorno

Alte dosi di oseltamivir

La possibilità che alte dosi di oseltamivir (150 mg BID) siano più efficaci (e quindi indicate nella pratica clinica) rispetto alla dose standard (75 mg BID) sono emerse da studi condotti sui casi umani di influenza da ceppo aviario A/H5N1.

Oseltamivir ad alte dosi è stato utilizzato nel 31% dei casi di influenza 2009 A/H1N1 ricoverati in ICU in Spagna, sebbene questa casistica non permetta di estrapolare evidenze sull'efficacia del trattamento (*Rello 2009*).

Uno studio ha valutato su adulti sani la tollerabilità di dosi elevate di oseltamivir: 75 mg (standard), 225 mg, o 400 mg somministrati per via orale due volte al giorno per 5 giorni. Le dosi più elevate hanno determinato (1) un tasso maggiore di eventi avversi gastroenterici (20%-30%) che insorgono nel primo giorno di trattamento, durano meno di un giorno e sono di intensità "moderata o modesta"; (2) un tasso maggiore di vertigine (10%-11%) e sensazione di calore (3%-5%). Il tasso di interruzione dell'assunzione del farmaco nei soggetti trattati con i dosaggi più elevati è stato tuttavia molto basso, pari all'1% (2/196). (*Dutkowski, 2009*)

Durata del trattamento

La durata del trattamento terapeutico è di 5 giorni

Uso degli antivirali in gravidanza

Nelle raccomandazioni italiane è specificato che non vi è evidenza di teratogenicità degli inibitori della neuraminidasi. Il rischio legato alla possibile evenienza di complicanze sopravanzerebbe quindi, di gran lunga, la prudenza all'uso nella gestante.

E' tuttavia utile ricordare che non sono mai stati condotti studi clinici per la valutazione di efficacia e sicurezza di Zanamivir e Oseltamivir nelle gestanti (farmaci in fascia C secondo il CDC).

Oseltamivir è preferito a zanamivir per il trattamento della gravida per la capacità di raggiungere dosi terapeutiche nel feto (*Rasmussen 2009*).

Uso degli antivirali in età pediatrica

La sicurezza ed efficacia dell'uso degli inibitori delle neuroaminidasi in età pediatrica sono stati recentemente analizzati (*Shun-Shin, 2009*) e l'OMS ha riconosciuto tra le proprie raccomandazioni che i bambini al di sotto dei 5 anni di età rappresentano un gruppo di popolazione in cui vi è una elevata probabilità di impiego degli antivirali.

I dosaggi di farmaco raccomandati in Italia (Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali, luglio 2009) per soggetti in età pediatrica sono riportati nella tabella di seguito:

Oseltamivir

Età	Peso	Dose
< 3 mesi	/	12 mg 2 volte al dì
3-5 mesi	/	20 mg 2 volte al dì
6-11 mesi	/	25 mg 2 volte al dì
≥ 12 mesi	≤ 15 kg	30 mg 2 volte al dì
	16-23 kg	45 mg 2 volte al dì
	24-40 kg	60 mg 2 volte al dì
	> 40kg	75 mg 2 volte al dì

Benchè l'EMA abbia approvato l'impiego del farmaco per l'impiego clinico in infanti di età superiore a 6 mesi le raccomandazioni del Ministero implicano l'approvazione dell'uso del farmaco senza limiti di età.

Zanamivir

Età	Peso	Dose
≥7 anni	/	2 inalazioni da 5 mg 2 volte al dì

Oseltamivir sospensione orale

La sospensione orale di oseltamivir (12 mg/mL) è la formulazione di scelta per il trattamento antivirale dei soggetti in età pediatrica. Questa formulazione, non disponibile in farmacia, è distribuita in quantità limitata dai canali di salute pubblica nell'ambito della strategia di controllo della pandemia.

Se la formulazione orale non è disponibile si può richiedere la preparazione galenica di una sospensione di oseltamivir (15 mg/mL) utilizzando il contenuto della capsula di oseltamivir da 75 mg disciolta in sciroppo di ciliegia come illustrato nella tabella seguente (FDA.

Emergency compounding of an oral suspension from Tamiflu 75 mg capsules (final concentration 15 mg/mL). September 25, 2009. Available at:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183878.htm> Accessed October 5, 2009).

:

Peso	Volume	Trattamento
-------------	---------------	--------------------

		(5 giorni)
< 15 kg	30 mL	2 mL bid
16-23 kg	40 mL	3 mL bid
24-40 kg	50 mL	4 mL bid
≥ 41 kg	60 mL	5 mL bid

Precauzioni in pazienti con una funzione renale insufficiente

Zanamivir

Non è raccomandata alcuna modulazione della dose di zanamivir per un trattamento per via inalatoria che duri al massimo 5 giorni anche in soggetti con una insufficienza renale media o grave.

Oseltamivir

Per pazienti con una clearance della creatinina compresa tra i 10 e i 30 mL/min è indicata una riduzione della dose terapeutica dell'oseltamivir a 75 mg/die e della dose profilattica a 75 mg ogni due giorni.

Precauzioni in pazienti affetti da malattie epatiche

Zanamivir e Oseltamivir

Non sono attualmente disponibili studi su pazienti affetti da malattie epatiche sottoposte a terapia con inibitori delle neuraminidasi.

Precauzioni in persone affette da epilessia o con una storia clinica di attacchi epilettici

Zanamivir e Oseltamivir

Sebbene non siano stati riportati dei casi di attacchi epilettici durante l'uso degli inibitori delle neuraminidasi dopo la loro immissione in commercio, non sono disponibili studi epidemiologici che consentano una correlazione tra l'uso degli inibitori delle neuraminidasi e l'aumentato rischio di attacchi epilettici.

Interazioni tra farmaci:

Zanamivir:

Pochi sono i dati clinici disponibili relativi alle interazioni farmacologiche con zanamivir. In ogni caso non sono state segnalate interazioni farmacologiche note né, sulla base di dati

ottenuti da studi in vitro e nell'animale, è possibile prevedere la comparsa di interazioni farmacologiche pericolose dal punto di vista clinico.

Oseltamivir:

Oseltamivir e oseltamivir carbossilato non vengono metabolizzati dal sistema enzimatico del citocromo P 450, e non ne inducono o inibiscono l'attività, sono pertanto improbabili interazioni con i farmaci che vengono metabolizzati da questi enzimi.

Non sono disponibili dati pubblicati relativi alla sicurezza ed efficacia dei farmaci antivirali per l'influenza somministrati in associazione.

Sicurezza

Oseltamivir e Zanamivir: terapia e profilassi

Lo zanamivir è complessivamente ben tollerato. Tuttavia, si registrano casi di tosse, broncospasmo e riduzione della funzionalità respiratoria di natura reversibile e casi di reazioni allergiche cutanee facciali e orofaringee. Per questo motivo, ai pazienti in terapia con zanamivir, si consiglia di avere a disposizione un broncodilatatore ad azione rapida.

L'oseltamivir fa registrare un numero limitato di effetti collaterali. Essi sono a carico del sistema gastroenterico, ovvero nausea, vomito e dolori addominali in circa il 5-10% dei soggetti trattati. La maggior parte di questi effetti avviene soltanto all'inizio della terapia e va incontro a risoluzione spontanea. Il consumo di cibo non ostacola l'assorbimento del farmaco e può, inoltre, alleviare i suddetti effetti collaterali gastrointestinali. Nei soggetti anziani la classe di effetti collaterali presenta le stesse caratteristiche. Per l'oseltamivir sono stati riportati rari casi di sofferenza epatica e rash cutanei (*Jefferson 2006; Moscona, 2005; NICE, 2003a; NICE, 2003b*).

La sicurezza di oseltamivir e zanamivir in terapia e profilassi in bambini di età ≤ 12 anni è stata oggetto di una recente revisione sistematica e metanalisi: il tasso di completamento del regime farmacologico è stato simile per i due farmaci rispetto a placebo; l'uso di oseltamivir era significativamente associato ad un rischio maggiore di eventi avversi del sistema gastroenterico (vomito in particolare) (*Shu-Shin M, 2009*)

Nuovi antivirali e formulazioni

Peramivir è un antivirale attivo sui virus influenzali. In uno studio di fase III, randomizzato, doppio cieco, comparativo, peramivir alla dose di 300 o 600 mg per via endovenosa una volta al giorno si è dimostrato altrettanto efficace e meglio tollerato del trattamento standard con oseltamivir per via orale. (*Kohno S, et al. 2009*).

E' riportato in letteratura un caso aneddótico di trattamento con zanamivir 600 mg due volte al dì per via endovenosa in un adulto con influenza A/H1N1 2009 confermata virologicamente, malattia di Hodgkin e mancata risposta al trattamento con oseltamivir.
(Kidd IM, Down J, Nastouli E, Shulman R, Grant PR, Howell DC, Singer M. H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir. Lancet. 2009 Sep 3. [Epub ahead of print])

GESTIONE DELLA DONNA GRAVIDA

La decisione di trattare una donna gravida deve soppesare la cautela generale d'impiego di farmaci la cui sicurezza per il feto è basata su un numero limitato di osservazioni (in particolare nel primo trimestre) e la potenziale maggior gravità dell'influenza nel periodo gravidico. Il trattamento precoce è comunque riconosciuto come un fattore determinante nella prevenzione delle complicanze nella gravida. (*CDC. Pregnant women and novel influenza A (H1N1) virus: considerations for clinicians. June 30, 2009. Available at:*

http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm Accessed September 16, 2009.)

Donne gravide ospedalizzate con diagnosi di influenza dovrebbero essere separate da altre donne gravide per limitare i rischi di trasmissione.

La gravida con influenza dovrebbe indossare una maschera chirurgica (se tollerata) durante il travaglio ed il parto

La madre con influenza dovrebbe evitare contatti con il neonato fino all'assunzione di antivirali da oltre 48 ore e la defervescenza e risoluzione della sintomatologia respiratoria.

Non vi è controindicazione all'allattamento della madre affetta da influenza (il latte materno non è considerato veicolo di contagio) ma può essere necessario, per evitare il contatto diretto tra una madre ancora in fase contagiosa ed il neonato, la spremitura del latte materno e l'allattamento in bottiglia da parte di personale sanitario.

COME SI PREVIENE: FARMACI E VACCINO

Le attuali raccomandazioni ministeriali puntualizzano che, nell'attuale fase pandemica, la prevenzione si basa esclusivamente su due misure di controllo: i corretti comportamenti finalizzati a ridurre il rischio di contagio, e la vaccinazione,

Se i tassi di copertura vaccinale verso il virus 2009 A/H1N1 dovessero superare la soglia dell'80% si concreterebbe la possibilità di eliminare la circolazione del virus nella popolazione, minimizzando di conseguenza il rischio ipotetico che il virus acquisisca una maggiore virulenza con meccanismi di mutazioni genetiche e riassortimento (*Doerr, 2009*).

CHEMIOPROFILASSI

La profilassi con antivirali è da riservare, nell'attuale fase della pandemia, ai soggetti ad elevato rischio di sviluppare complicanze, non vaccinati ed in contatto stretto con persone infette (*Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali, 30 settembre 2009*).

Questa raccomandazione è basata su scelte strategiche di ottimizzare l'utilizzo degli antivirali, nonostante l'evidenza di efficacia della chemioprophilassi con antivirali sia per somministrazione post-esposizione che in quella prolungata (6 settimane) durante il picco epidemico (*Shun-Shin M, 2009*):

Farmaco	Efficacia
Uso quotidiano per 6 settimane	
Oseltamivir	77% (53%-88%) ^a
Zanamivir	65% (35%-84%) ^a
Post-esposizione domiciliare	
Oseltamivir	89% (67%-97%) ^a

^a % (95% CI)

Dosaggio degli antivirali in profilassi

Oseltamivir

La dose di oseltamivir nell'adulto è di 75 mg una volta al giorno. La dose in età pediatrica è riassunta nella tabella seguente:

Età	Peso	Dose
< 3 mesi	/	Non raccomandato
3-5 mesi	/	20 mg 1 volta al dì
6-11 mesi	/	25 mg 1 volta al dì
≥ 12 mesi	≤ 15 kg	30 mg 1 volta al dì
	16-23 kg	45 mg 1 volta al dì
	24-40 kg	60 mg 1 volta al dì
	> 40kg	75 mg 1 volta al dì

Zanamivir

La dose profilattica nell'adulto è di 2 inalazioni da 5 mg (10 mg) una volta al dì. L'uso di zanamivir in indicazione profilattica nell'età pediatrica è consentito per età ≥ 5 anni, alla stessa dose consigliata per gli adulti.

RACCOMANDAZIONI ALL'IMPIEGO DEL VACCINO PANDEMICO

Il Ministero della Salute ha pianificato la vaccinazione del 40% della popolazione italiana a partire dai lavoratori dei servizi essenziali, come il personale sanitario, e delle categorie a rischio di complicanze (bambini e adulti con malattie croniche nella fascia di età dai 6 mesi ai 64 anni, donne in gravidanza nel secondo e terzo trimestre).

Gruppi a cui è diretto il vaccino pandemico

In ordine di priorità il vaccino pandemico è offerto a:

1. persone ritenute essenziali per il mantenimento della continuità dell'assistenza sanitaria (personale delle strutture sanitarie e socio-sanitarie)
2. persone ritenute essenziali per il mantenimento della continuità delle funzioni essenziali dello Stato (personale delle forze di pubblica sicurezza e della protezione civile, etc.)
3. donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza e donne che hanno partorito da meno di 6 mesi
4. soggetti portatori di almeno una delle condizioni di rischio per influenza complicata (vedi tabella)
5. bambini di età superiore a 6 mesi che frequentano l'asilo nido e minori che vivono in comunità o istituzionalizzati
6. persone nella fascia di età 6 mesi – 17 anni non incluse nei precedenti punti
7. persone nella fascia di età 18 – 27 anni non incluse nei precedenti punti

La logica della scelta delle categorie dei candidati alla vaccinazione si basa sulla necessità di garantire le funzioni assistenziali pubbliche essenziali da una parte, e sull'evidenza che il controllo dell'infezione nei bambini e negli adolescenti è strategica per decapitare il picco dell'epidemia.

Tabella. Condizioni di rischio per influenza complicata (ordinanza dell'11 settembre 2009)

- malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, inclusa asma, displasia broncopolmonare, fibrosi cistica e BPCO;
- gravi malattie dell'apparato cardiocircolatorio, comprese le cardiopatie congenite ed acquisite;

- diabete mellito e altre malattie metaboliche;
- gravi epatopatie e cirrosi epatica;
- malattie renali con insufficienza renale;
- malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
- neoplasie;
- malattie congenite ed acquisite che comportino carente produzione di anticorpi;
- immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
- malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;
- patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie, ad esempio malattie neuromuscolari;
- obesita' con Indice di massa corporea (BMI) > 30 e gravi patologie concomitanti;
- condizione di familiare o di contatto stretto di soggetti ad alto rischio che, per controindicazioni temporanee o permanenti, non possono essere vaccinati.

Precauzioni nella somministrazione del vaccino

Le cautele maggiori sono indicate per i soggetti con patologie autoimmuni, in cui l'offerta vaccinale richiede una valutazione attenta da parte del medico curante (Circolare Ministeriale 6 Novembre 2009)

Dosi del vaccino

L'ordinanza Ministeriale del 6 novembre 2009, basata sul parere del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA, dell'AIFA e del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) ha disposto l'adozione della schedula con una dose singola di vaccino pandemico A/H1N1 nei soggetti di età compresa tra 10 e 60 anni. Per la fascia di età compresa tra 6 mesi e 9 anni viene mantenuta la schedula con due dosi vaccinali.

La decisione, che modifica quindi quanto specificato nel dossier registrativo dei vaccini che continua a prevedere l'impiego di due dosi indipendentemente dall'età, emerge dall'evidenza relativa al vaccino Focetria® di una equivalenza di immunogenicità della dose singola verso la doppia nell'adulto sano di età 18-60 anni. I dati sono stati poi estrapolati alla fascia di età 10-17 anni. L'OMS, attraverso il proprio gruppo di esperti di strategie vaccinali (SAGE) avalla questa decisione già dal 30 ottobre 2009.

Rimangono alcuni punti irrisolti nell'ambito della schedula vaccinale:

- l'estensione della disposizione ad altri prodotti vaccinali oltre al Focetria

- la definizione se la schedula a dose unica sia effettivamente applicabile anche ai gruppi di popolazione con deficit immunologico, quali ad esempio i soggetti con infezione da HIV

Co-somministrazione con il vaccino stagionale

E' prevista la co-somministrazione del vaccino contro l'influenza 2009 A/H1N1 e contro l'influenza stagionale (*Ministero del Lavoro, ordinanza 6 novembre 2009*). Le due vaccinazioni devono essere praticate in arti differenti. E' indicato l'utilizzo di un vaccino contro l'influenza stagionale NON adiuvato (per ovviare al possibile effetto sommatorio delle reazioni avverse a due vaccini adiuvati).

Qualora la somministrazione non venga effettuata contemporaneamente, si raccomanda di dare priorità al vaccino pandemico, e di attendere 3 settimane prima di procedere alla somministrazione del vaccino per l'influenza stagionale.

La stessa indicazione è applicabile alle vaccinazioni dell'infezione: si raccomanda di attendere tre settimane dalla somministrazione del vaccino influenzale pandemico prima di somministrare i vaccini previsti dal calendario vaccinale pediatrico

Dati sul numero dei vaccini somministrati in Italia

La sorveglianza sulla vaccinazione pandemica è condotta dal Ministero della salute e riportata nel relativo sito web

(http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_comunicati_2605_testo.rtf)

Dall'inizio della campagna vaccinale e fino alla 47ima settimana dell'anno (22 novembre 2009), sono state complessivamente somministrate, per le categorie considerate prioritarie per la prima fase della vaccinazione, 494.915 dosi

- gli operatori sanitari e sociosanitari che si sono vaccinati sono 131.055, pari al 13% del totale stimato
- alle donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza sono state somministrate 14.943 dosi
- Attualmente le Regioni sono state sollecitate a vaccinare con la maggiore rapidità le donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza e i soggetti dai 6 mesi ai 64 anni appartenenti alle categorie a rischio per patologie preesistenti, con priorità assoluta per i bambini appartenenti a tali categorie.

Dati di farmacovigilanza del vaccino Focetria somministrato in Italia

La sorveglianza sulla vaccinazione pandemica è condotta dall'AIFA e riportata nel relativo sito web (http://www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/primopiano043.html)

Eventi avversi possibilmente associati alla somministrazione del vaccino Focetria somministrato a quasi mezzo milione di persone in Italia sono stati riportati come riassunto di seguito:

- 466 segnalazioni di eventi avversi
- di queste 38 (6,6%) sono state considerate severe
- di queste, in due casi l'esito è stato fatale. I due decessi sono stati attribuiti ad infarto del miocardio a 24 ore dalla vaccinazione in un caso, e a meningoencefalite acuta a 48 ore dalla vaccinazione nel secondo caso.

Il tasso di segnalazione di eventi avversi era in calo nell'ultima settimana rispetto alle precedenti: 94 x 100,000 rispetto a 111 x 100,000

IL VACCINO PANDEMICO

Produzione del vaccino 2009 H1N1

I vaccini per il virus influenzale 2009 A/H1N1 che sono stati approvati dall'EMEA sono tre:

- Focetria ® (Novartis) - Vaccino split adiuvato con MF59
- Pandemrix ® (GlaxoSmithKline) - Vaccino intero ucciso adiuvato con MS03
- Celvapan ® (Baxter) - vaccino intero ucciso, non adiuvato

Tutti utilizzano il ceppo virale A/California 07/2009 (H1N1), approvato sia dalla US Food and Drug Administration (FDA) che dall'OMS.

Il vaccino attualmente in distribuzione in Italia è tuttavia il solo Focetria ®

I sistemi e meccanismi di produzione sono simili a quelli impiegati da decenni per la preparazione dei vaccini stagionali.

Le informazioni attualmente disponibili sulle caratteristiche di immunogenicità e tollerabilità del vaccino pandemico sono in gran parte relativi ad un vaccino (cosiddetto "mock-up"), preparato con identiche modalità di produzione rispetto ai vaccini stagionali e utilizzando antigeni di un ceppo virale H5N1 (che era ritenuto il candidato più probabile all'evento pandemico). Le aziende produttrici di vaccini hanno effettuato studi completi sulla qualità,

sicurezza ed efficacia del vaccino mock-up così preparato in maniera da essere pronti a sostituire il ceppo originale con quello effettivamente responsabile della pandemia.

Immunogenicità e tollerabilità del vaccino pandemico

Una recente metanalisi effettuata su 13 trials controllati e randomizzati condotti con i vaccini “mock-up” (con antigeni del virus H5N1) hanno permesso di individuare, nei vaccini contenenti adiuvanti diversi dall’alluminio, una immunogenicità sufficientemente alta (> 70%) con dosi relativamente basse di antigene (2 dosi di 6 µg o anche meno). La tollerabilità di questi vaccini è risultata analoga, almeno negli studi registrativi, a quella dei normali vaccini che si preparano contro l’influenza stagionale (*Manzoli, 2009*).

I risultati preliminari fino ad ora pubblicati

relativi alla sperimentazione nell’uomo dei vaccini pandemici rivolti contro il ceppo virale A/California 07/2009 (H1N1) 1) consentono di trarre alcune conclusioni:

1. Uno studio di immunogenicità e tollerabilità effettuato in Australia (*Greenberg et al., 2009*) con un vaccino split monovalente, non adiuvato, inattivato (prodotto dalla CSL Biotherapeutics – Parkville - Australia) è stato somministrato in 240 soggetti adulti suddivisi in 2 gruppi (≤ 50 anni e ≥ 50 anni) randomizzati a ricevere 15 µg o 30 µg di emoagglutinina per via i.m. Dopo 21 giorni dalla vaccinazione un titolo di anticorpi protettivo ($\geq 1:40$ con la tecnica di inibizione dell’emoagglutinazione) è stato ottenuto nel 96,7% dei soggetti che ricevevano la dose di 15 µg e nel 93,3% di quelli che ricevevano la dose di 30 µg. Eventi avversi, solo di lieve o moderata entità, sono stati osservati nel 45% circa dei soggetti vaccinati. Gli AA. rilevano che la risposta particolarmente elevata ottenuta in tutti i gruppi di pazienti potrebbe essere in parte legata al fatto che il 45% dei soggetti vaccinati contro il nuovo virus aveva effettuato in precedenza la vaccinazione contro i virus stagionali. Inoltre i vaccinati potevano essere venuti a contatto con i virus circolanti durante l’epidemia del nuovo virus H1N1 che era già in atto in Australia insieme all’epidemia stagionale dell’Emisfero sud. Una reattività crociata con il nuovo virus pandemico nella popolazione più anziana è stata già descritta (*Zimmer et al., 2009*) ed è stata messa in rapporto con l’esposizione a precedenti infezioni da virus A/H1N1 (come quello circolante fino alla pandemia asiatica del 1957). Gli AA., oltre a dimostrare l’elevata immunogenicità del vaccino monovalente non adiuvato con 15µg di antigene, prevedono che possano essere efficaci anche dosi più basse di antigene, vista l’entità della risposta immunologica ottenuta.

2. Un secondo studio è stato condotto su 175 soggetti adulti ai quali è stato somministrato un vaccino inattivato, monovalente, adiuvato con MF59 (prodotto dalla Novartis Vaccines and Diagnostics, Siena - Italy) a confronto con lo stesso vaccino non adiuvato. Si tratta di un vaccino ottenuto partendo dallo stesso ceppo di riferimento, coltivato su uova embrionate e propagato in colture cellulari (Madin - Darby Canine Kidney), come nell'equivalente vaccino in uso per l'influenza stagionale (Clark, 2009). I soggetti vaccinati sono stati randomizzati in diversi gruppi che ricevevano dosi differenti ed in tempi differenti del vaccino adiuvato e di quello non adiuvato. I risultati preliminari, relativi alle osservazioni effettuate dopo 21 giorni dalla prima dose di 7,5 µg di vaccino adiuvato con MF59, hanno evidenziato la stessa risposta nei soggetti che ricevevano una sola dose di vaccino o una doppia dose, effettuando la ricerca degli anticorpi protettivi tanto con la tecnica di inibizione della emoagglutinazione che con quella di microneutralizzazione. Al 14° giorno invece la risposta era risultata significativamente più marcata nei soggetti che avevano ricevuto la doppia dose. In conclusione, con il vaccino adiuvato la dose di antigene necessaria per ottenere una buona immunizzazione si riduce della metà rispetto alla sperimentazione del vaccino australiano e sarà interessante valutare i risultati ottenuti nell'altro gruppo di soggetti immunizzati con il vaccino non adiuvato. Anche per il vaccino adiuvato non sono emersi importanti effetti collaterali se non in una minoranza di casi, sovrapponibile ai risultati ottenuti con il vaccino anti-influenzale stagionale che ha utilizzato lo stesso vaccino con adiuvante in oltre 40.000.000 di dosi in Europa (solo nei trials clinici sono state utilizzate 16.000 dosi di vaccino con lo stesso adiuvante).
3. I dati della prima sperimentazione con il vaccino split con adiuvante di GSK, condotti su 130 volontari sani dimostrano che una singola dose di 5.25 µg produce un tasso di sieroconversione (con soglia ad 1:40) nel 98% dei soggetti. (*GlaxoSmithKline. Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Update: initial results from first clinical trial of GSK's H1N1 adjuvanted vaccine [press release]. London, United Kingdom: GlaxoSmithKline; September 14, 2009.*)

Sicurezza del vaccino pandemico

E' importante sottolineare che le procedure di produzione del vaccino monovalente contro l'influenza pandemica sono identiche a quelle utilizzate per il vaccino stagionale. Non è quindi appropriato parlare di procedure accelerate per la commercializzazione del vaccino

monovalente e sono infondate le ipotesi che il suo profilo di sicurezza non sia adeguatamente definito. Il vaccino monovalente per l'influenza risponde, in effetti, agli stessi criteri di sicurezza dei vaccini per l'influenza stagionale.

Dati specifici sulla sicurezza dei vaccini monovalenti sono ancora scarsi, e relativi a gruppi di studio molto limitati: questi dimostrano tuttavia che gli eventi avversi consistono in dolore nella sede di inoculazione della durata di 1-2 giorni e, in un numero limitato di casi, cefalea e astenia nella giornata della vaccinazione.

Vaccino antiinfluenzale e sindrome di Guillain-Barré

Uno specifico problema di sicurezza inerente il vaccino antiinfluenzale monovalente è il rischio ipotizzato di una maggiore incidenza nei vaccinati di sindrome di Guillain-Barré. In passato è stato in effetti identificato un incremento di incidenza della sindrome pari ad 1:100,000 nei soggetti vaccinati contro l'influenza suina nel 1976 negli USA (*WHO, WER 32, 2009*). Le ragioni della bassa sicurezza di quel vaccino non sono mai state identificate.

Tuttavia, nessuno dei successivi vaccini antiinfluenzali è stato nuovamente associato ad un eccesso di rischio per la sindrome: nei soggetti vaccinati per l'influenza la sindrome di Guillain-Barré ha una incidenza di circa 1:100,000, non superiore né inferiore a quella osservata nella popolazione non vaccinata.

Sebbene possa essere difficile individuare eventuali associazioni tra vaccinazione ed eventi avversi rari e che insorgono a distanza di tempo dalla vaccinazione (ad esempio una malattia autoimmune), tuttavia esistono oggi nei paesi a sviluppo avanzato sistemi di sorveglianza post-marketing ritenuti estremamente sensibili ed efficaci.

Sicurezza di adiuvanti contenenti squalene

E' oggetto attuale di discussione la sicurezza dello squalene, sostanza emulsionante componente dell'adiuvante MF59, sviluppato e prodotto da Novartis ed utilizzato nel vaccino Focetria®, correntemente impiegato in Italia. La polemica è stata innescata dall'ipotesi, della quale non esiste alcuna evidenza, che lo squalene sia responsabile di una serie di patologie del sistema immunitario note con il termine di "sindrome della guerra del golfo". Relativamente alla sicurezza dell'adiuvante MF59, di cui sono state utilizzate oltre 22 milioni di dosi nel mondo, esiste una metanalisi recente (*Schultze, 2008*) che, utilizzando un database della ditta produttrice, dimostra la buona tollerabilità dell'adiuvante nonostante vi sia, rispetto ai vaccini non adiuvati, una maggiore incidenza di reazioni locali. Si tratta di reazioni però sempre e rapidamente regredite. In particolare, gli eventi avversi severi, riportati anche in fase di

valutazione post-marketing, ed in particolare gli eventi neurologici severi, sono stati inferiori all'incidenza spontanea della patologia nella popolazione generale (es: S. di Guillain-Barré: 0,03 casi ogni 100.000 riceventi il vaccino adiuvato stagionale - solo in tre dei nove casi è risultato possibile un rapporto con la vaccinazione - *versus* 0,6-4 casi ogni 100.000 persone/anno, che rappresenta l'incidenza della malattia – *Hughes, 2005-*). Si tratta in ogni caso di tassi di incidenza sovrapponibili a quelli osservati negli studi di sorveglianza di soggetti immunizzati con altri vaccini convenzionali non adiuvati. D'altra parte uno studio recente della Novartis (*Pellegrini, 2008*) ha confermato, nella popolazione ≥ 65 anni, il netto vantaggio immunologico del vaccino adiuvato rispetto a quello non adiuvato, senza che si siano verificati maggiori effetti collaterali di tipo severo.

Motivo di polemica è infine il fatto che una medesima Azienda Farmaceutica (come Novartis oppure GSK) produca e commercializzi vaccini antiinfluenzali adiuvati in Europa e non adiuvati negli USA. Questa situazione è determinata da una maggior cautela dell'FDA, rispetto all'EMA, nell'approvazione di qualunque prodotto vaccinale contenente nuovi sistemi adiuvanti. Tuttavia, nel mese di ottobre 2009, è stato per la prima volta approvato dall'FDA un vaccino provvisto di una nuova generazione di adiuvanti, segnatamente il vaccino anti-HPV prodotto da GSK che incorpora l'adiuvante AS04.

Sicurezza di vaccini contenenti thiomersal

E' stato sollevato il dubbio che il thiomersal, sostanza utilizzata come preservante in numerose formulazioni vaccinali multidose (ma non nelle fiale da una singola dose) e che contiene tracce di mercurio, sia associato ad un rischio incrementato di eventi avversi, in particolare quello di sviluppare autismo. Una revisione dei dati disponibili condotta nel 2004 dall'Institute of Medicine ha tuttavia escluso alcun tipo di associazione, ad eccezione di un minimo rischio di reazioni di ipersensibilità locale (*Immunization Safety Review Committee. Vaccines and Autism. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academies Press; 2004. Available at: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10997 Accessed October 5, 2009.*)

Immunogenicità nei bambini

I dati di immunogenicità nel bambino dimostrano che al di sotto della soglia di età dei 10 anni circa, vi è una significativa riduzione rispetto all'adulto. I dati preliminari di una sperimentazione con vaccino pandemico monovalente, non adiuvato della Sanofi-Pasteur

(Swiftwater, Pa.), contenente 15 µg di antigene, hanno dimostrato una risposta anticorpale protettiva nel 75% dei soggetti dai 10 ai 17 anni, dopo 8-10 giorni dalla vaccinazione. Nei bambini tra i 3 e i 9 anni una buona risposta immunologica è stata osservata nel 36% di coloro che hanno ricevuto 15 µg di vaccino. Nei bambini dai 6 ai 35 mesi il vaccino ha prodotto una buona risposta solo nel 25% dei riceventi. Si tratta degli stessi risultati ottenuti per l'influenza stagionale (*NIH News, Sept 21, 2009*).

Efficacia del vaccino stagionale sulla prevenzione dell'influenza 2009 A/H1N1

Si ritiene che la vaccinazione contro il virus A/H1N1 dell'influenza stagionale non induce anticorpi protettivi nei confronti del virus pandemico (*CDC, MMWR 2009; 58: 521 – 4*), in accordo con le sostanziali differenze antigeniche del nuovo virus. Tuttavia, uno studio retrospettivo, su un campione limitato di pazienti, condotto in Messico nelle fasi precoci della pandemia dimostra una capacità protettiva del 73% (I.C. 95% 34 – 89%) della vaccinazione con vaccino trivalente stagionale ricevuto nella stagione 2008/2009 (*Garcia-Garcia, 2009*). Lo studio suggerisce in particolare un effetto protettivo nei confronti delle forme severe di malattia.

STRATEGIE PREVENTIVE NON FARMACOLOGICHE O VACCINALI

Sulla base delle conoscenze relative alle modalità di trasmissione dei virus influenzali sono raccomandate le seguenti misure di igiene comportamentale:

Misure comportamentali per i malati

- *Portare la mano od un fazzoletto davanti alla bocca in corso di starnuti o colpi di tosse.*
I fazzolettini dovrebbe in seguito essere smaltiti in sicurezza, e le mani adeguatamente lavate.
- *Lavaggio delle mani con acqua e sapone o detergenti alcolici*

Gestione domiciliare dei malati

- *Isolamento domiciliare per almeno 24 ore dopo la defervescenza.* Questa raccomandazione del CDC è però poco congruente con i dati di un recente studio che dimostra che il virus 2009 A/H1N1 è ritrovabile nelle secrezioni naso-faringee per mezzo di PCR ed in coltura nel 43% (19/44) e 30% (9/30) dei soggetti in ottava giornata di malattia, senza significative differenze in funzione dell'età (*De Serres, 2009*).
- *Mascherina chirurgica per i pazienti a domicilio, nei limiti della tollerabilità individuale.*

Gestione ospedaliera dei malati

- *Degenza ospedaliera in stanze singole.*
- *Limitare le visite di parenti ai degenti in ospedale.*
- *Precauzioni del personale sanitario:* mantenere una distanza superiore ad 1 metro dai pazienti ed evitare la contaminazione con secrezioni respiratorie.
- *Lavaggio dei tessuti con normali saponi.*
- *Lavaggio delle stoviglie con acqua e sapone.*

E' oggetto di discussione la validità di adottare, in caso di necessità, strategie di degenza in stanze a più letti utilizzando tendine separatorie tra un letto e l'altro (misura potenzialmente efficace nella prevenzione della trasmissione per droplets, ma non per via aerogena)

Misure comportamentali nel personale sanitario

- *Lavaggio delle mani con acqua e sapone o detergenti alcolici.* Un recente studio sperimentale sull'efficacia del lavaggio delle mani in volontari sani con contaminazione artificiale delle mani da virus 2009 A/H1N1 ha dimostrato una marcata e sovrapponibile riduzione della contaminazione virale delle mani per mezzo di acqua e sapone, soluzione etanolica 62%, soluzione etanolica 70% e clorexidina 0.5%, e soluzione

isopropanolica 70% e clorexidina 0.5%. Lo stesso studio ha dimostrato che una elevata carica virale persiste sulle mani per almeno un ora dopo la contaminazione (Grayson, 2009). Il ruolo delle mani come metodo di diffusione dell'influenza è però di difficile valutazione. Durante un out break epidemico scolastico da influenza 2009 A/H1N1 una campagna aggressiva e supervisionata per il lavaggio delle mani non ha dimostrato un impatto significativo sulla progressione dell'epidemia (Cohen E. *Some doubt hand washing stops H1N1*. CNN. September 24, 2009. Available at: <http://www.cnn.com/2009/HEALTH/09/24/hand.washing.helpful/index.html> Accessed October 2, 2009.)

- *Uso delle mascherine chirurgiche.* Il Ministero della Salute dispone che la protezione del personale sanitario sia basata sull'adozione di mascherine chirurgiche, fatte salve le condizioni di manovre che determinino una elevata produzione di secrezioni respiratorie in particelle aerosolizzate. Le raccomandazioni internazionali non univoche sull'impiego delle mascherine per la protezione del personale sanitario. I CDC negli USA raccomandano l'impiego dei facciali filtranti (FFP2) che sono in grado di filtrare particelle aerosolizzate di piccole dimensioni (www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm): la raccomandazione è basata su una riportata evidenza di una efficacia 8-12 volte maggiore di questi presidi rispetto alle mascherine chirurgiche nella prevenzione dell'influenza al personale sanitario (Liverman CT, Harris TA, Rogers MEB, Shine KI, eds.; *Committee on Respiratory Protection for Healthcare Workers in the Workplace Against Novel H1N1 Influenza A. Respiratory Protection for Healthcare Workers in the Workplace Against Novel H1N1 Influenza A: A Letter Report*. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academies Press; 2009. Available at: <http://www.iom.edu/Object.File/Master/72/970/H1N1%20report%20brief%20FINAL%20for%20web.pdf> Accessed September 16, 2009.). Inoltre, i risultati di uno studio comparative su 24 ospedali a Pechino dimostra che i facciali filtranti sono efficaci nella prevenzione di ILI e di influenza virologicamente confermata nel personale sanitario (riduzione del 75%) mentre le mascherine chirurgiche non lo sono (MacIntyre CR, 2009 - ICAAC). L'OMS ed altre istituzioni internazionali, al contrario, raccomandano l'uso della mascherina chirurgica, che è in grado di filtrare soltanto le droplets di grandi dimensioni (non aerosolizzate). L'efficacia delle mascherine chirurgiche nella protezione dall'infezione influenzale era suggerita da precedenti studi (MacIntyre CR, 2009 - EID). Soprattutto, i risultati di un recente studio randomizzato, che per primo ha

studiato comparativamente l'efficacia protettiva di faciali filtranti (N95, equivalenti ad FFP2) e mascherine chirurgiche non ha evidenziato alcuna differenza nella riduzione del tasso di infezione nel personale sanitario (*Loeb M, 2009*). Il tasso di contaminazione, misurato come tasso di sieroconversione anticorpale, è risultato del 22% circa con entrambi i presidi.

- *Uso dei faciali filtranti (FFP2)*. L'uso dei faciali filtranti è raccomandato uniformemente per la protezione del personale sanitario nei servizi (ad esempio di broncologia) ad elevato rischio di produzione di particelle aerosolizzate

Referenze

- Aoki F.Y, Macleod M.D, Paggiaro P., Carewicz O., El Sawy A., Wat C., Griffiths M., Waalberg E., Ward P., and on behalf of the IMPACT, Study Group Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment J. Antimicrob. Chemother., 2003: 51; 123-129
- CDC. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(RR-10):1
- CDC. Update: Swine-origin influenza A (H1N1) virus --- United States and other countries. *MMWR Wkly.* 2009;58:421
- CDC. Serum cross reactive antibody response to a novel influenza A H1N1 virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 2009; 58: 521 - 4
- CDC. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection --- California, April-May. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:536-541;
- CDC. Intensive care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection -- Michigan, June, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:749-752
- CDC. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus --- United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:826-829
- CDC. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1) – United States May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1071-4
- Clark TW et al. - Trial of influenza A (H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine – Preliminary report. - *N Engl J Med* 2009; 361 – DOI: 10.1056/NEJM oa0907650.
- Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD, et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) influenza in Melbourne, Australia. *Med J Australia* 2009; on line publication 16 november 2009
- De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, et al. Shedding of novel 2009 pandemic H1N1 (nH1N1) virus at one week post illness onset. Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (*ICAAC*); September 12-15, 2009; San Francisco, California. Abstract K-1918a

- Doerr HW, Allwinn R, Cinatl J. Against the new H1N1 influenza (swine influenza): vaccinate or don't vaccinate (all)? That is currently the question. *Infection* 2009; 37: 379 – 80
- Dutkowski R, Smith JR, Davies BE. High-dose oseltamivir regimens are well tolerated by healthy adults. Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 12-15, 2009; San Francisco, California. Poster 554.)
- Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361:728-729
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. The WHO rapid pandemic assessment collaboration: pandemic potential of a strain of influenza A/H1N1: early findings. *Science* 2009; 324: 1557 – 61
- Foo H, Kok J, Blyth CC, Iredell J, Dwyer DE. An evaluation of a rapid antigen test and two influenza PCRs during co-circulation of pandemic influenza A/H1N1 09 and seasonal influenza. Program and abstracts of the 49th ICAAC; *September 12-15, 2009; San Francisco, California. Abstract V-1074-e*
- Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ* 2009; 339:b3928
- Garske T, Legrand J, Donnelly CA, et al. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ*. 2009;339:b2840
- Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325:197-201.;
- Ginocchio CC, St George K. Likelihood that an unsubtypeable influenza A virus result obtained with the Luminex xTAG respiratory virus panel is indicative of infection with novel A/H1N1 (swine-like) influenza virus. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2347-2348
- GlaxoSmithKline. Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Update: initial results from first clinical trial of GSK's H1N1 adjuvanted vaccine [press release]. London, United Kingdom: GlaxoSmithKline; September 14, 2009.
- Grayson ML, Melvani S, Barr IG, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis*. 2009;48:285-291

- Greenberg ME et al. - Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine – Preliminary report. - *N Engl J Med* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJM oa0907413.
- Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N. Engl J Med* 2009; 361: 1945-52
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the IDSA. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1003-1032
- Hughes RA et al. - Guillain Barré Syndrome. - *Lancet* 2005; 366: 1653 – 66.
- Itoh Y, Shinya K, Kiso M. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature.* 2009;460:1021-1025
- Jamieson DJ, Hanein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451 – 8
- Jefferson T., Demicheli V., Rivetti D., Jones M., Di Pierantonj C., Rivetti A, Antivirale for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet*, 2006;
- 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: Vaccine essentials. Updated by John G. Bartlett on 28 October 2009
- 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: what is new and what to expect (clinical features and epidemiology): related risk for infection, hospitalisation and lethal outcome. Updated by John G. Bartlett on 27 October 2009
- Kidd IM, Down J, Nastouli E, et al. H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir. *Lancet.* 2009 Sep 3. [Epub ahead of print]
- Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Single-intravenous peramivir vs. oral oseltamivir to treat acute, uncomplicated influenza in the outpatient setting: a phase III randomized, double-blind trial. Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 12-15, 2009; San Francisco, California. Abstract 537a
- Loeb M, Dafoe N, Mahony J, et al. Surgical masks vs. N95 respirator. *JAMA.* 2009 Oct 1. [Epub ahead of print]
- MacIntyre CR, Cauchemez S, Dwyer DE, et al. Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:233-241
- MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, et al. The first randomised, controlled clinical trial of surgical masks compared to fit-tested and non-fit-tested N95 masks in the prevention of respiratory virus infection in hospital health care workers in Beijing,

China. Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 12-15, 2009; San Francisco, California. Abstract K-1918b

- Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A/H1N1 influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 2009; 325: 484 – 87
- Manzoli L et al. - Immunogenicity and adverse events of avian influenza A/H5N1 vaccine in healthy adults: multiple-treatments meta-analysis. - www.thelancet.com/infection 2009; 9: 482 - 92.
- Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. An influenza A H1N1 virus revival – pandemic H1N1/09 virus. *Infection* 2009; 37: 381 – 9
- Moscona A., Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *New Engl J Med*, 2005: 353; 1363-1373;
- Munster VJ, de Wit E, van den Brandt JM, et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A/H1N1 influenza virus in ferrets. *Science* 2009; 325: 481 - 3
- New York City Department of Health and Mental Hygiene. Prevalence of flu-like illness in New York City: May 2009. Available at: http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/h1n1_citywide_survey.pdf Accessed September 16, 2009.
- NICE. Guidance for the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. Technology Appraisal Guidance. NICE, 2003a: N°58;
- NICE. Guidance for the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza. Technology Appraisal Guidance. NICE, 2003b: N°67
- Novel Swine-Origin Influenza A/H1N1 (NSOI) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A/H1N1 virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605 – 15
- Perez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680 - 9
- Pellegrini M et al. - MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccine: integrated analysis from a large safety database. - *Vaccine* 2009; Sept 11.
- Pollack NR, Duong S, Cheng A, Han LL, Smole S, Kirby JE. Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with direct fluorescent antigen testing. *Clin Infect Dis* 2009; 49:e66-e68

- Rasmussen SA, Jamieson DA, MacFarlane K, Cragan JD, Williams J, Henderson Z. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health*. 2009 Jun 18. [Epub ahead of print].
- Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A/H1N1 in Spain. *Crit Care* 2009; 13: R148
- Schultze V et al. - Safety of MF59™ adjuvant. - *Vaccine* 2008; 26: 3209 – 22.
- Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172.
- World Health Organisation. Global Advisory Committee on Vaccine Safety; report on meeting held 17-18 June 2009. *Wkly Epidem Rec* 2009; 84:325 - 32
- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective -- emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med*. 2009;361:279-285

DOCUMENTI DA ORGANIZZAZIONI SCIENTIFICHE INTERNAZIONALI E NAZIONALI

Centers for Diseases Prevention and Control. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009; 58: 1 – 52

Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali. ORDINANZA 30 settembre 2009. Misure urgenti in materia di protezione del virus influenzale A(H1N1). (G.U. Serie Generale n. 234 del 8 ottobre 2009).

Ministero della Salute. Risposta alla nuova influenza A (H1N1)v Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta. Circolare del 5 Ottobre 2009.

World Health Organisation. Human infection with pandemic (H1N1) 2009 virus: updated interim WHO guidance on global surveillance. 10 July 2009

Ordinanze e Circolari Ministeriali (disponibili al sito <http://www.ministerosalute.it>)