



Influenza 2009-2010 ovvero la stagione delle tre influenze

Aurelio Sessa, Alessandro Rossi

Medici di Medicina Generale, SIMG

Le infezioni da virus dell'influenza provocano ogni anno un importante impatto nella società in termini di morbosità e mortalità. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) le morti correlabili all'influenza ogni anno vanno da 250.000 a 500.000 in tutto il mondo ¹ e le tre pandemie avvenute nel 20° secolo hanno provocato complessivamente da 500 a 100 milioni di morti ².

La nuova influenza A/H1N1

La nuova influenza A/H1N1 ha raggiunto un livello di diffusione tale in tutto il globo che l'OMS, l'11 giugno 2009, ha proclamato la fase 6 dell'allerta pandemica, che è il massimo livello (Tab. I). Va anche ricordato che in questo caso la fase 6 dell'allerta pandemica si basa più su criteri geografici che di gravità della malattia. La fase 6 in qualche modo conferma la trasmissibilità da uomo a uomo di un nuovo ceppo influenzale. Anche la gravità della malattia, allo stato attuale, è da considerare moderata comportandosi come un'influenza stagionale con guarigione e recupero funzionale del paziente senza una specifica terapia. Al 5 settembre 2009 i casi confermati nel mondo sono oltre 254 mila ed almeno 2.837 i decessi secondo

l'ultimo bollettino diffuso dall'OMS con un tasso di mortalità intorno all'1%. Questa influenza ha dimostrato che la popolazione di età inferiore ai 25 anni è più suscettibile all'infezione rispetto alla popolazione più adulta.

L'influenza aviaria A/H5N1

Nonostante oggi si parli esclusivamente di nuova influenza, non dobbiamo dimenticare che l'aviaria continua a registrare casi, sempre in numero molto limitato rispetto alla suina, ma con una caratteristica curiosa legata al fatto che nel corso del 2009 la nazione che ha fatto registrare il più alto numero di casi è stato l'Egitto (30 casi con 4 decessi fino al 30 giugno 2009), mentre sembra essersi in qualche modo "raffreddata" nell'Est Asiatico (7 casi in Cina con 4 decessi e 4 casi nel Vietnam tutti deceduti). Per l'aviaria lo stato di allerta pandemico è ancora alla fase 3 (Tab. I), nonostante questo tipo di influenza, che non è riuscita ancora fortunatamente a diffondersi tramite contagio interumano, sia caratterizzata dall'elevata mortalità. Al 31 agosto 2009 i casi notificati nel mondo sono stati 440 e i decessi sono stati 262 con un tasso di mortalità del 60%.

TABELLA I.
Le fasi pandemiche ³.

Fasi pandemiche		
Periodo interpandemico	Fase 1	Nessun nuovo sottotipo virale isolato nell'uomo. Un sottotipo di virus influenzale che ha causato infezioni nell'uomo può essere presente negli animali. Se presente negli animali il rischio di infezione o malattia nell'uomo è considerato basso
	Fase 2	Nessun nuovo sottotipo virale isolato nell'uomo. Comunque, la circolazione negli animali di sottotipi virali influenzali pone un rischio sostanziale di malattia per l'uomo
Periodo di allerta pandemico	Fase 3	Infezione nell'uomo con un nuovo sottotipo, ma senza trasmissione da uomo a uomo, o tutt'al più rare prove di trasmissione ai contatti stretti
	Fase 4	Piccoli cluster con limitata trasmissione interumana e con diffusione altamente localizzata, che indicano che il virus non è ben adattato nell'uomo
	Fase 5	Grandi cluster ma con limitata diffusione interumana, che indicano che il virus migliora il suo adattamento all'uomo, ma che non è ancora pienamente trasmissibile (concreto rischio pandemico)
Periodo pandemico	Fase 6	Aumentata e prolungata trasmissione nella popolazione generale
Periodo post-pandemico		Ritorno al periodo interpandemico



L'influenza stagionale 2009-2010

È sempre un azzardo predire all'inizio dell'autunno come sarà la prossima stagione influenzale. Di una cosa siamo certi: nell'emisfero nord, come è successo nell'emisfero sud durante il loro inverno astronomico, ci sarà una co-circolazione di almeno due virus influenzali (l'A/H1N1 della nuova influenza e più probabilmente l'H3N2 dell'influenza stagionale) con un quadro clinico assolutamente sovrapponibile e con una gravità simile. Presumibilmente la nuova influenza A/H1N1 colpirà massivamente la popolazione giovane adulta per una scarsa immunità di questa fascia di età nei confronti dell'A/H1N1 in generale ma che sarà in qualche modo attenuata o schermata dalla campagna vaccinale con il monovalente che dovrebbe iniziare a novembre.

Sarebbe opportuno, più che fare previsioni, far riferimento allo storico dei dati che provengono dalla sorveglianza epidemiologica e che partono dalla stagione 1999-2000 con ben dieci stagioni riportate (Tab. II).

Che cosa ci hanno insegnato le scorse stagioni?

1. Ci sono state quattro stagioni ad alto impatto (1999-2000, 2002-03, 2004-05 e 2007-08); due a basso impatto (2001-02 e 2005-06) e le altre quattro di medio impatto.

2. La popolazione pediatrica, nell'ambito della propria fascia anagrafica, presenta una percentuale di malattia 4 volte superiore rispetto alla popolazione adulta.
3. La popolazione anziana presenta una buona protezione frutto di un'ampia copertura vaccinale.
4. La popolazione adulta presenta la maggiore morbilità in quanto in termini assoluti è la maggiore rispetto alla popolazione anziana e a quella pediatrica: a suo favore rimane il fatto che in questa fascia di età l'influenza ha un andamento benigno anche se l'impatto si ripercuote fortemente sulle attività produttive e sui servizi.
5. Il periodo epidemico tende a concentrarsi tra gennaio e febbraio: in questo periodo si verificano l'80% dei casi segnalati. Il picco maggiormente anticipato è stato nella stagione 1999-2000 (seconda settimana dell'anno), mentre quello più posticipato nella stagione 2005-06 (12^a settimana, ossia a fine marzo).
6. L'ampiezza della campana epidemica, che da un lato considera il periodo dal momento in cui il virus dell'influenza viene isolato nella popolazione fino al momento della sua scomparsa e dall'altro sottende la popolazione colpita, varia da un minimo di 6 settimane (stagione 2000-01) ad un massimo di 15 settimane (stagione 2007-08) e da un minimo di popolazione colpita di circa 1,4 milioni di unità (stagioni 2005-06) ad un massimo di oltre 5,5 milioni di unità nella stagione 2004-05.

Numeri e rischi dell'influenza

Influenza suina (A/H1N1)	Influenza aviaria (A/H5N1)	Influenza stagionale (A/H3N2)
Il virus H1N1 ha contagiato praticamente persone in tutte le nazioni nel mondo con oltre un migliaio di decessi (mortalità circa 0,7%). È stata proclamata la fase 6 della pandemia da parte dell'OMS	Il virus H5N1 ha contagiato oltre 400 persone causando oltre 260 morti. È altamente letale con un tasso di mortalità del 60%. Per l'aviaria attualmente siamo al livello 3 di allerta pandemica. Attualmente ci sono focolai in Cina, Vietnam ed Egitto	È la "normale" influenza che circola durante il periodo invernale e contagia dai 2 ai 5 milioni di italiani ogni anno. Il Ministero valuta in circa 8000 decessi ogni anno correlabili all'influenza di cui 1000 per polmonite e l'84% dei decessi avviene negli over 65 anni

TABELLA II.
Caratteristiche delle epidemie influenzali negli ultimi 10 anni.

Anno	Periodo epidemico	Picco (anno-settimana)	Durata (settimane)	Incidenza al picco (per 1000 abitanti)	Totale casi (milioni)
1999-2000	Dicembre-febbraio	2000-02	9	12,7	3,792
2000-2001	Gennaio-febbraio	2001-06	6	5,8	1,683
2001-2002	Gennaio-marzo	2002-05	8	8,9	2,611
2002-2003	Gennaio-marzo	2003-10	11	14,2	3,920
2003-2004	Gennaio-marzo	2004-07	12	4,7	2,399
2004-2005	Dicembre-marzo	2005-07	13	14,6	5,525
2005-2006	Gennaio-marzo	2006-12	10	2,7	1,390
2006-2007	Dicembre-marzo	2007-07	10	7,7	3,688
2007-2008	Dicembre-marzo	2008-05	15	7,2	4,679
2008-2009	Dicembre-marzo	2009-04	11	8,2	3,698

Strumenti per il controllo dell'influenza

Quattro sono i pilastri per un controllo efficace ed efficiente dell'influenza:

1. la sorveglianza epidemiologica e virologica;
2. le misure di igiene e protezione individuale;
3. la vaccinazione antiinfluenzale;
4. i farmaci antivirali.

La sorveglianza epidemiologica e virologica

Le preoccupazioni della possibile comparsa di un nuovo ceppo influenzale con gli stessi effetti devastanti del virus pandemico del 1918 ha portato già nel dopoguerra (1947), alla decisione di creare un programma globale per la sorveglianza dell'influenza da parte dell'OMS. Attualmente, l'attività dei virus influenzali viene monitorata a livello globale attraverso i 4 centri dell'OMS di Atlanta, Londra, Melbourne e Tokyo, denominati *Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza*. Questi centri forniscono informazioni dettagliate sui tipi di virus influenzali circolanti a livello mondiale, consigliano quali sono i ceppi giusti cui mirare per il futuro vaccino antinfluenzale, esaminano e conservano i nuovi ceppi influenzali a scopo di ricerca. A sostegno del lavoro dei *Collaborating Centres* dell'OMS, in 83 paesi diversi sono operativi 110 centri nazionali per l'influenza.

La politica vaccinale nella prevenzione dell'influenza non può essere disgiunta da quella del monitoraggio epidemiologico e virologico della patologia.

Il sistema di sorveglianza dell'influenza su scala nazionale iniziò in forma sperimentale nella stagione 1999-2000 con un nucleo di 250 medici di medicina generale (MMG) della Società Italiana di Medicina Generale distribuiti in 10 regioni. In seguito il sistema di sorveglianza ha assunto l'attuale forma istituzionale in base all'accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni nel settembre del 2000 (Atto 1031), ed è costituito da circa 1000 MMG e pediatri di libera scelta (PLS), con un denominatore di popolazione di circa 1 milione di unità su tutte le regioni (circa 2% della popolazione nazionale) (Tab. III).

Il periodo di sorveglianza inizia ogni anno il 15 ottobre e termina il 30 aprile dell'anno successivo. In questo periodo i MMG e i PLS identificano e annotano giornalmente ogni nuovo paziente affetto da influenza clinica (Tab. IV) e settimanalmente trasmettono il report per via telematica al centro di raccolta dati. Per consentire una stima corretta dell'incidenza dell'influenza ogni medico comunica comunque il report anche in assenza di casi (*zero reporting*).

Nello stesso periodo inizia anche la sorveglianza virologica in cui un certo numero di MMG, PLS, medici di pronto soccorso e medici dei dipartimenti di prevenzione operano il prelievo (tampone faringeo o nasale) sul paziente con influenza clinica utilizzando un kit diagnostico

TABELLA III. Obiettivi di un efficace sistema di sorveglianza.

- Descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di influenza osservati in un campione di medici sentinella del SSN
- Stimare la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'ondata epidemica stagionale
- Stimare i tassi di incidenza per settimana nella stagione influenzale
- Stimare i tassi di incidenza per le fasce di età 0-4, 5-14, 15-64 e 65 anni e oltre
- Stimare la frequenza di soggetti vaccinati tra i casi di influenza clinica di età superiore a 64 anni
- Valutare la presenza di gradienti geografici di diffusione, da utilizzare in modelli per la previsione di un'eventuale pandemia
- Stimare settimanalmente la frequenza di ospedalizzazione tra i casi di influenza

approntato e lo inviano al centro di riferimento più vicino (15 laboratori in Italia). Una volta isolato il ceppo da quel momento ci si aspetta l'incremento della curva di incidenza. Nel periodo in cui il virus è circolante la sensibilità della diagnosi clinica aumenta a più del 75%¹².

La sorveglianza avviene attraverso la collaborazione degli Assessorati Regionali alla Sanità, dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), del Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI), dei MMG e dei PLS, dei Laboratori Universitari di Riferimento e viene coordinata dal Ministero della Salute. L'ISS svolge un ruolo di coordinamento tecnico-scientifico a livello nazionale in quanto aggrega settimanalmente i dati raccolti e vengono pubblicati su internet (www.flu.iss.it; www.cirinet.it). Eccezionalmente quest'anno e per la prima volta in Italia da quando è stata istituita la rete di sorveglianza, dal momento in cui è iniziato a circolare il virus della nuova influenza A/H1N1, tutti i medici sentinella sono stati invitati a proseguire l'attività di sorveglianza *sine die* per cui ci sarà un'attività continua di monitoraggio che durerà almeno fino a 18 mesi consecutivi o fino al rientro della pandemia (periodo post-pandemico) (Tab. V).

TABELLA IV. Criteri per la diagnosi di influenza clinica (definizione di caso).

1. Febbre
2. Sintomo respiratorio (mal di gola, tosse, starnuti, scolo nasale)
3. Sintomo sistemico (astenia e/o malessere generale, mal di testa, dolori muscolari)

La contemporanea presenza di febbre, un sintomo respiratorio e un sintomo sistemico nel momento in cui il virus dell'influenza è circolante nell'ambiente permette di fare diagnosi clinica di influenza





TABELLA V.
H1N1 e H5N1 sono associati ad un più ampio numero di sintomi rispetto all'influenza stagionale.

	Pandemico (H1N1) 2009 ^{4 5}	Influenza aviaria ⁶⁻⁹	Influenza stagionale ^{10 11}
Ceppo	A/California/07/2009 (H1N1)	H5N1	Influenza A (H1N1, H3N2) Influenza B
Fase di allerta pandemica	6	3	na
Sintomi	Simil-influenzali: vomito, nausea, diarrea	Simil-influenzali: infezioni agli occhi, polmonite, malattia respiratoria grave, diarrea	Simil-influenzali*
Ospedalizzazione (%)	9	96 [†]	1,2
Gruppi a rischio (per classi d'età) [§]	< 10; 10-19; 20-29	< 10; 10-19; 20-29; 30-39	0,5-19 [‡] > 50 [‡]

A differenza dell'influenza stagionale, l'infezione umana dovuta a H1N1 e a H5N1 predomina nelle persone più giovani

* I sintomi simil-influenzali sono rappresentati da febbre (> 38°C), tosse, mal di gola e dolori muscolari; § H1N1 e H5N1 si basano su casi da aggiornare, ogni classe d'età presenta più del 20% dei casi totali di H5N1 o H1N1 ancora da aggiornare; ‡ Considerati ad alto rischio dai CDC; † Basato su 127 soggetti indonesiani; na: non applicabile.

Le misure di igiene e protezione individuale

La trasmissione del virus dell'influenza può avvenire sia per via aerea attraverso le goccioline di saliva emesse da parte di chi tossisce o starnutisce, sia per via indiretta attraverso il contatto con le mani contaminate dalle secrezioni respiratorie.

Una buona igiene delle mani e delle secrezioni respiratorie gioca un ruolo importante nel limitare la diffusione dell'influenza. Il CDC europeo, valutando le evidenze sulle misure di protezione individuali (non farmacologiche) atte a ridurre la trasmissione del virus dell'influenza, ha raccomandato le seguenti azioni:

- lavaggio frequente delle mani con acqua o con gel alcolici (*fortemente raccomandato*);
- corretta igiene respiratoria (coprire bocca e naso quando si starnutisce o tossisce, trattare i fazzoletti e lavarsi le mani) (*raccomandato*);
- isolamento volontario a domicilio delle persone con malattie respiratorie febbrili specie nelle fasi iniziali (*raccomandato*);
- uso di mascherine da parte delle persone con sintomatologia influenzale, quando si trovano in ambienti sanitari (ospedali e ambulatori) (*raccomandato*).

Il lavaggio delle mani (procedura con la più forte evidenza scientifica, semplice ed economica) in particolare dopo essersi soffiati il naso o aver tossito o starnutito, rappresenta l'intervento preventivo di prima scelta ed è una pratica riconosciuta anche dall'OMS tra le più efficaci per il controllo della diffusione delle infezioni in tutti gli ambienti.

È opportuno ricordare alla popolazione che è bene evitare di recarsi a lavoro o a scuola se si è affetti da una sin-

tomatologia influenzale confermata dal medico curante al fine di evitare di contribuire alla diffusione del contagio.

La vaccinazione

La più semplice ed efficace misura di prevenzione individuale e collettiva nei confronti dell'influenza è rappresentata dalla profilassi specifica vaccinale. Come sappiamo, i vaccini nei confronti dell'influenza stagionale sono ottenuti da virus dell'influenza A e B con ceppi scelti ogni anno dall'OMS sulla base delle segnalazioni dei sistemi di sorveglianza epidemiologica e virologica di tutto il mondo. In tal modo, si evidenziano precocemente le variazioni antigeniche e si consente la produzione di vaccini antigenicamente correlati a quelli circolanti. Quando la composizione del vaccino corrisponde effettivamente ai virus circolanti, l'efficacia stimata del vaccino negli adulti sani varia dal 70 al 90%. Negli anziani l'efficacia stimata nel ridurre la mortalità da influenza risulta essere dal 23 al 75%¹³.

La frazione antigenica del vaccino può essere somministrata attraverso un virus inattivato e disgregato (vaccino split), attraverso un virus inattivato e ridotto alle sole proteine di superficie (vaccino a subunità), attraverso subunità delle proteine di superficie legate a virosomi come sistema carrier/adiuvante (vaccino virosomiale) o infine un vaccino adiuvato con antigeni di superficie emulsionati ad un adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59®). Abituamente, la vaccinazione influenzale stagionale è raccomandata per i soggetti definiti "a rischio", vale a dire i soggetti di età uguale o maggiore a 65 anni, quelli affetti da patologie croniche a rischio e quelli che svolgono funzioni lavorative di primario interesse collettivo. Il Ministero della



Salute emana ogni anno una circolare di indirizzo rivolta a tutte le Istituzioni sanitarie ed a tutti gli operatori che abbiano a che fare con l'influenza. Possiamo richiamare quelli che sono gli *obiettivi* della vaccinazione influenzale:

- riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte;
- riduzione delle complicanze nelle categorie a rischio;
- riduzione dell'assenteismo nei servizi essenziali per la collettività;
- riduzione dei contatti connessi con l'attività lavorativa.

In corso di una duplice e verosimilmente ravvicinata circolazione di virus influenzali, pandemico prima e stagionale poi, le strategie di raccomandazione ed offerta vaccinale subiscono necessariamente importanti modifiche.

Sappiamo che il vaccino dell'influenza stagionale non è in grado di proteggere nei confronti della nuova influenza H1N1. Gli unici soggetti che potrebbero avere una sia pur parziale immunità naturale derivante da passati contatti sono i soggetti anziani. Per tale motivo, dall'inizio dell'attuale fase pandemica si sono accelerati i tempi della produzione e le modalità di registrazione da parte delle Autorità regolatorie internazionali del vaccino monovalente pandemico A/H1N1. I trial attualmente in corso riguardanti la sicurezza e l'efficacia dei vaccini pandemici saranno depositati nel mese di settembre e da quel momento (con speciale procedura di urgenza) potranno essere autorizzati alla distribuzione.

Quattro vaccini *mock up* sono stati già approvati nell'Unione Europea sulla base di dati precedenti ottenuti dall'uso del ceppo virale A/H5N1, che è simile all'H1N1. Il vaccino *mock up* per l'influenza pandemica è un vaccino preparato in anticipo rispetto ad una futura pandemia (vaccino pre-pandemico e pandemico) con un ceppo che potrebbe esserne causa, ma che verrà poi sostituito con il ceppo virale effettivamente responsabile della pandemia. Il vantaggio di questo tipo di vaccino, rispetto a vaccini preparati *ex novo*, è che esso si può avvalere di precedenti studi di sicurezza, qualità ed efficacia già testati ed approvati e che è ragionevole che la sostituzione del ceppo originale con quello in causa non ne modifichi il profilo. Questa, d'altra parte, è la procedura che viene utilizzata ogni anno per l'aggiornamento dei vaccini nei confronti dell'influenza stagionale. La Commissione Europea ha rilasciato l'autorizzazione a quattro vaccini *mock up*, tre dei quali contengono adiuvanti diversi, che ne potenziano l'immunogenicità.

Una volta ultimata la procedura autorizzativa internazionale (EMA per l'Europa) e nazionale (AIFA per l'Italia), l'uso dei vaccini in ogni Stato dipenderà dalle raccomandazioni nazionali, dalla disponibilità dei vaccini, dalle risorse economiche che ciascuno stato potrà investire, dall'organizzazione messa in atto a livello centrale e periferico, dai soggetti professionali coinvolti, il tutto armonizzato con la

situazione epidemiologica nazionale. Tutte queste condizioni rendono verosimile la previsione che la copertura e l'efficacia della vaccinazione pandemica saranno difformi tra i singoli paesi, anche all'interno dell'UE.

Secondo il recentissimo documento dell'ECDC (agosto 2009)¹⁴, gli obiettivi della vaccinazione pandemica sono:

- ridurre il rischio individuale dei soggetti a rischio;
- salvaguardare i servizi pubblici essenziali.

I *gruppi a rischio* (coloro che hanno un'incrementata possibilità di complicanze gravi) presentano qualche differenza rispetto a quelli dell'influenza stagionale. Secondo l'ECDC, essi sono:

- soggetti con meno di 65 anni con le seguenti condizioni: malattie respiratorie croniche, malattie cardiovascolari croniche, malattie metaboliche (particolarmente il diabete), malattie renali ed epatiche croniche, immunodeficienze congenite od acquisite, malattie neurologiche croniche, qualsiasi condizione che pregiudichi la funzionalità respiratoria dell'individuo;
- bambini, particolarmente tra i sei mesi ed i due anni di età; in questo gruppo il tasso di attacco (*attack rate*) della malattia è particolarmente elevato e può essere determinante nell'amplificazione dell'epidemia;
- donne in gravidanza, per le quali è stato documentato un aumento del rischio di complicanze ed ospedalizzazioni.

Oltre a questi, esistono altri gruppi cui il vaccino dovrebbe essere offerto, pur non essendo a rischio di gravi complicanze, ma per diversi obiettivi sociali e sanitari. Tali *gruppi "target"* sono:

- lavoratori della sanità, sia per prevenire il loro contagio e la loro assenza dal lavoro, sia per prevenire che essi stessi contagino i pazienti; lavoratori dei servizi pubblici essenziali;
- contatti domiciliari dei soggetti immunodepressi, su cui il vaccino è meno efficace.

Non esistono ad oggi indicazioni per la vaccinazione dei bambini al di sotto dei sei mesi di vita. Il CDC americano consiglia la vaccinazione dei loro familiari e del personale degli asili nido.

L'OMS raccomanda di immunizzare prioritariamente gli operatori sanitari al fine di mantenere le prestazioni sanitarie. Successivamente, passare ai gruppi a rischio ma, siccome la quantità di vaccino non sarà sufficiente per tutti, di procedere alla vaccinazione per livelli successivi che ogni paese dovrà stabilire. In Italia, il vaccino verrà offerto prioritariamente al personale sanitario per un totale di 8,6 milioni di persone, da vaccinare entro fine 2009. Poiché i bambini ed i giovani sono maggiormente suscettibili a tale infezione, e quindi potenziali serbatoi di diffusione della stessa, l'ipotesi (da verificare nella fattibilità) è quella di vaccinare a partire dal gennaio 2010 la fascia di popolazione che va dai 2 ai 27 anni (15,4 milioni di persone). Il ciclo vaccinale è finora costituito da due dosi di vaccino, da somministrare a distanza di un mese*.

* I dati dei trial clinici in corso definiranno la schedula vaccinale ad una o più dosi.

TABELLA VI.
Riassunto del calendario vaccinale per il vaccino stagionale e pandemico da rivedere a fronte degli ultimi comunicati e circolari ministeriali.

	Vaccino stagionale	Vaccino pandemico
Start up	1 ottobre	15 novembre
Dosi	Una sola dose nell'adulto	Due dosi a distanza di un mese
Target	> 65 anni, gruppi a rischio, servizi pubblici essenziali	Servizi pubblici essenziali, soggetti 2-27 anni, gruppi a rischio

Come già detto in precedenza, in questa stagione 2009-10 così particolare dal punto di vista epidemiologico, le strategie di raccomandazione ed offerta vaccinale per l'influenza, subiscono drastiche variazioni (Fig. 1). In base ai dati osservati, la composizione del *prossimo vaccino per l'influenza stagionale* sarà:

- ceppo A/Brisbane/59/2007 (H1N1);
- ceppo A/Brisbane/10/2007 (H3N2);
- ceppo B/Brisbane/60/2008.

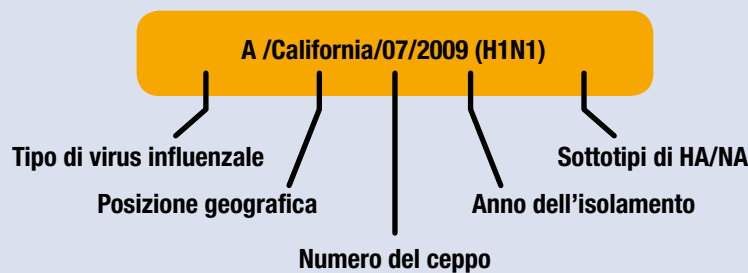
L'inizio della vaccinazione influenzale stagionale sarà anticipato rispetto agli altri anni, con la raccomandazione di cominciare la campagna vaccinale all'inizio di ottobre. È inoltre auspicabile un incremento dei tassi di copertura delle popolazioni target (prevista dai Piani Nazionali e Regionali al 75%) con l'obiettivo di ridurre la co-circolazione dei due virus, pandemico e stagionale, e la conseguente probabilità di riassortimento genetico tra i due virus che potrebbe portare alla diffusione di un nuovo virus. Infine è auspicabile l'incremento del numero delle co-somministrazioni con il vaccino pneumococcico per i soggetti a rischio.

La vaccinazione con il vaccino pandemico sarà disponibile in Italia a partire dal 15 novembre (Ministero della Salute). L'obiettivo è quello di vaccinare il 40% della popolazione. Le priorità stabilite dal Ministero della Salute riguardano la vaccinazione dei lavoratori dei servizi pubblici essenziali (a partire da alcune categorie dei lavoratori della sanità) insieme ai gruppi a rischio con età inferiore ai 65 anni. Una seconda tranche di vaccinazioni avverrà dopo il 30 gennaio e riguarderà tutti i soggetti dai 2 ai 27 anni di età (Tab. VI). Il vaccino che verrà utilizzato in Italia è quello adiuvato.

Le opportunità offerte dal vaccino adiuvato con MF59®

La risposta immunitaria post vaccinale può essere incrementata, soprattutto nella popolazione anziana e nei soggetti con ridotte difese immunitarie, tramite un vaccino influenzale "potenziato". Tale possibilità diviene ancor più importante quando esiste l'ipotesi della comparsa di ceppi eterovarianti, ovvero antigenicamente distinti da quelli contenuti nel vaccino. Gli adiuvanti sono

La nomenclatura include il tipo isolato, la posizione geografica, numero del ceppo, l'anno in cui è stato isolato e i sottotipi di HA e NA



In alcuni casi vengono incluse le specie animali dalle quali il virus è stato isolato:

- A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1)
- A/Bar-headed goose/Qinghai/1A/2005
- A/Whooper Swan/Mongolia/244/2005

La nomenclatura virale è basata sulle caratteristiche d'isolamento del ceppo

Figura 1

Identificazione di isolati virali. Nomenclatura del ceppo pandemico A/H1N1.

- La prima emulsione “olio-in-acqua”
- Licenziato come adiuvante per vaccini antinfluenzali stagionali (FLUAD®) dal 1997
- Più di 10 anni di esperienza clinica e di mercato
- Più di 25.000 soggetti esposti a MF59® in trial clinici
 - popolazione pediatrica
 - adulti sani
 - adulti a rischio
 - anziani
- Più di 45 milioni di dosi commerciali di FLUAD® distribuite in tutto il mondo

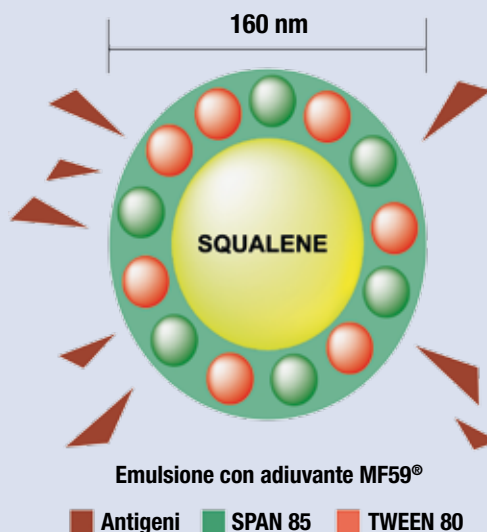


Figura 2

MF59®, adiuvante per gli antigeni influenzali: overview.

sostanze che agiscono in vari modi al fine di attivare una o più componenti del sistema immunitario, migliorando la capacità del vaccino di stimolare una forte e durevole risposta protettiva. In questo ambito è fondamentale il ruolo svolto dall'immunità cellulo-mediata, che viene attivata in modo particolare da questa formulazione di vaccini. Uno tra gli adiuvanti più studiati è l'MF59®, che contiene antigeni di superficie virale combinati con un'emulsione di olio in acqua biocompatibile e metabolizzabile (Fig. 2). Le formulazioni “olio in acqua” sono risultate le più adatte come formulazione, adattamento alla siringa e stimolo alla reattività anticorpale rispetto ad altri tipi di adiuvanti ¹⁵.

Esiste ormai un'estesa letteratura che indica le potenzia-

lità offerte da questo tipo di vaccino (Fig. 3). A partire da alcuni studi clinici sviluppati negli ultimi anni, che hanno maggior interesse per il medico pratico, quelli di Puig-Barberà sono studi retrospettivi caso/controllo su una popolazione di anziani in cui si è dimostrata l'efficacia del vaccino nel ridurre le ospedalizzazioni per polmonite ¹⁶ ed anche da cause cardio- e cerebrovascolari ¹⁷. Oggi sta emergendo un altro dato interessante, da numerosi studi, cioè la capacità di questo vaccino adiuvato non solo di incrementare l'immunizzazione nella popolazione anziana, in cui si assiste ad un aumento significativo delle concentrazioni anticorpali, ma anche per la sua attività eterologa. In un recente studio di Ansaldi ¹⁸, venivano titolati anticorpi post-vaccinali contro 4 varianti del ceppo A/H3N2 emerse da 4 drift antigenici consecutivi; dai risultati è emerso che il vaccino adiuvato con MF59® conferisce un'ampia cross-protezione rispetto al vaccino convenzionale, specialmente verso ceppi con maggiore distanza antigenica, come riportato in Figura 4 ¹⁹.

Da un punto di vista pratico, la cross-protezione è particolarmente importante nelle stagioni in cui avviene una non corrispondenza (*mismatch*) antigenica tra il vaccino preparato ed i ceppi influenzali effettivamente

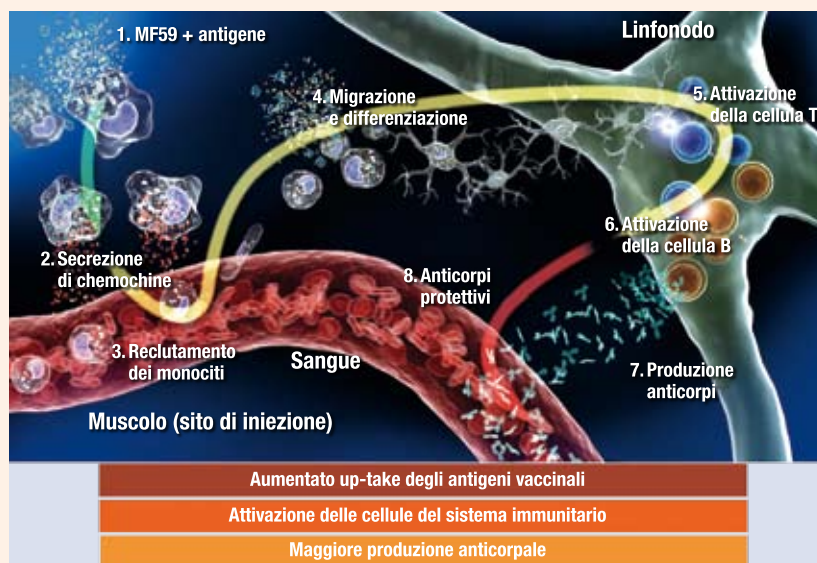


Figura 3

MF59®: meccanismo d'azione.



- Soggetti anziani (≥ 65 anni) sono stati vaccinati con FLUAD[®] o un vaccino a subunità non-adiuvato, entrambi contenenti A/Wyoming/03 (H3N2)
- I titoli anticorpali (GMT) sono stati valutati al giorno 21 contro ceppi A/H3N2 mutati sequenzialmente

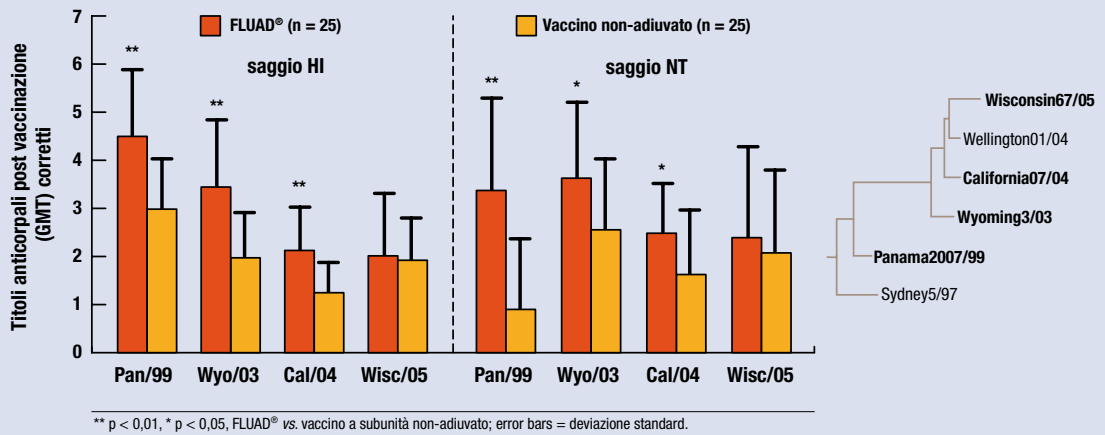
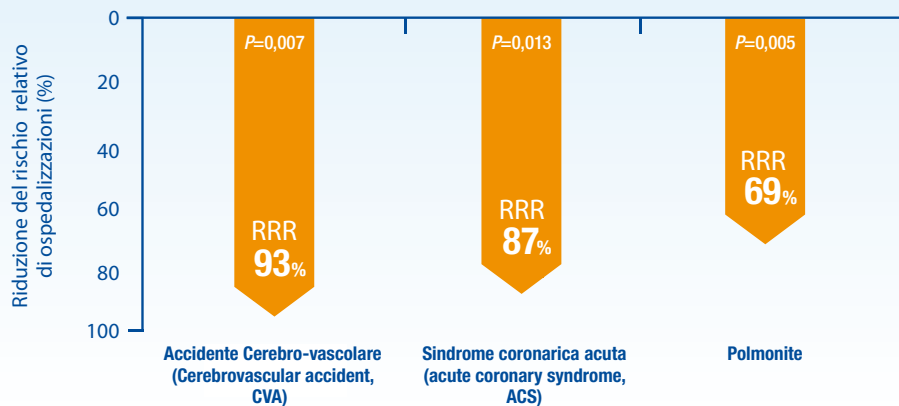


Figura 4

FLUAD[®]: cross-reattività in soggetti anziani ¹⁹.



Dati raccolti durante la stagione influenzale 2004/2005 da tre studi caso-controllo di soggetti con età > 64 anni (n = 105.454)

Confronto tra soggetti non vaccinati e vaccinati con FLUAD[®]

Tassi di ospedalizzazione per 1000 soggetti (FLUAD[®] contro non vaccinati): CVA, 0,1 vs. 1,7; ACS, 0,1 vs. 1,1; polmonite, 0,8 vs. 2,618

Figura 5

Riduzioni del rischio relativo (RRR) durante i periodi di picco dell'attività influenzale ¹⁷.

te circolanti. Un'estesa serie di studi preclinici, clinici e post marketing che hanno coinvolto oltre 14.000 soggetti di differenti età dal 1992 al 2009, hanno confermato la sicurezza e la tollerabilità dell'MF59[®] come sistema adiuvante. Uno studio di Vesikari pubblicato nel 2009 ²⁰, condotto su bambini di età compresa tra i 6 ed i 36 mesi, ha per la prima volta dimostrato in questo tipo di popolazione un incremento della immunogenicità verso ceppi A e B ed una cross-reattività tra diversi ceppi di virus A. Sappiamo come questo tipo di popolazione rappresenti un "target" a rischio sia per i

virus influenzali stagionali che per il pandemico. Uno studio di Stephenson del 2008 ²¹ ha dimostrato che la somministrazione di una dose booster di un vaccino contenente un ceppo aviario adiuvato con MF59[®] dopo 6-8 anni dall'immunizzazione primaria (avvenuta con lo stesso composto) provoca un incremento rapido (entro 7 giorni) della risposta anticorpale omologa ed eterologa (contro diversi sottotipi virali).

L'insieme di queste caratteristiche, oltre ad aver fatto divenire tale vaccino come quello di prima scelta per la vaccinazione dell'influenza stagionale per la popolazione



anziana ultrasessantacinquenne, lo propongono, pur in assenza di studi clinici attuali completi, come potenzialmente efficace anche per il vaccino pandemico. I primi incoraggianti risultati degli studi in corso sono stati pubblicati sul *New England Medical Journal*²². Va infine ricordato come le ultime raccomandazioni del SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts*, nominato dall'OMS), in ragione della limitata disponibilità di vaccini a livello mondiale per la pandemia ed al fine di aumentarne la immunogenicità e la cross-protezione, raccomandano la produzione e la distribuzione di vaccini adiuvati olio in acqua²³.

In definitiva, si possono così riassumere le caratteristiche del vaccino influenzale adiuvato con MF59®:

- incrementata immunogenicità
- attività eterologa
- induzione di memoria immunologica
- buona risposta anamnesticamente eterologa

I farmaci antivirali

Gli antivirali rappresentano un approccio razionale al controllo dell'influenza. Sono un valido complemento alla pratica vaccinale specialmente in particolari gruppi di popolazione. Una *review* sistematica commissionata dal *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) britannico ha concluso che gli inibitori delle neuraminidasi sono clinicamente efficaci sia in terapia che nella prevenzione dell'influenza²⁴. Le infezioni da *influenzavirus* possono essere trattate con due tipi di farmaci antivirali: gli inibitori M2 (amantadina e rimantadina) e gli inibitori delle neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir). In Italia sono registrati sia per la terapia che per la profilassi l'amantadina, oseltamivir e zanamivir. L'utilizzo dell'amantadina è fortemente limitato nella pratica clinica sia per il rischio di reazioni avverse a carico del sistema nervoso

centrale e apparato digerente (specie nei giovani) che per la comparsa di fenomeni di resistenza. Oseltamivir e zanamivir sono efficaci nei confronti dell'influenza A e B e sono caratterizzati da una migliore tollerabilità.

Universalmente viene raccomandata la razionalizzazione d'uso degli antivirali nel caso in cui si dovesse andare incontro ad un improvviso incremento dei contagi o ad un aumento dei casi di infezione grave e, quindi, ad un'augmentata richiesta di questi farmaci. Sappiamo anche che il vaccino attivo contro l'influenza A/H1N1 non sarà efficace al 100%, né sarà disponibile in dosi sufficienti a coprire tutte le necessità. L'uso improprio degli antivirali potrebbe comportare un consumo oltre le scorte disponibili e indurre a resistenze nei ceppi virali. Anche se attualmente il virus dell'influenza A/H1N1 non sembra mostrare una maggiore virulenza rispetto ai comuni ceppi stagionali, è necessario ricordare che nel corso delle precedenti pandemie ad una prima ondata di modesta entità ne sono seguite altre di intensità crescente.

Secondo le ultime raccomandazioni da parte del Ministero²⁵, la maggior parte dei pazienti con influenza non complicata, adolescenti e giovani adulti, possono essere trattati con sintomatici senza interventi specifici. Nei soggetti anziani (età superiore ai 65 anni) il trattamento con gli antivirali può rappresentare una buona opzione, mentre dovrebbe essere considerato nei soggetti con un elevato rischio di sviluppare complicanze gravi in corso di infezione o con un quadro clinico grave.

Conclusioni

I MMG gestiscono la quasi totalità dei pazienti con influenza e dovranno tenersi pronti, d'altronde come ogni anno, per il carico assistenziale a cui dovranno far fronte, sia in ambulatorio che a domicilio del paziente. Durante ogni stagione influenzale il carico di lavoro può aumentare dal 50 al 400% in relazione alla morbosità. Nella prossima stagione dobbiamo prepararci ad affron-

Raccomandazioni per il buon uso degli inibitori delle neuraminidasi per la terapia dell'influenza²⁶

1. Gli antivirali non sono un'alternativa alla vaccinazione
2. Il loro utilizzo va riservato a casi selezionati
3. L'utilizzo degli antivirali deve avvenire nel periodo in cui il sistema di sorveglianza dell'influenza segnala un significativo aumento dell'influenza clinica. In questo periodo esiste la probabilità che la diagnosi clinica corrisponda a quella eziologica
4. L'assunzione degli antivirali deve avvenire prima possibile dall'insorgenza dei sintomi (entro le 48 ore) per avere il miglior risultato clinico
5. L'assunzione degli antivirali deve avvenire su indicazione del medico dopo opportuna consultazione



tare due possibili ondate influenzali, la prima da H1N1 che potrebbe iniziare con l'inizio dell'anno scolastico e con l'arrivo del primo freddo, e la seconda (la stagionale) da probabile H3N2 che inizierà a fine anno. I MMG normalmente gestiscono direttamente o indirettamente il 60% dei casi di influenza, in quanto il 40% circa si auto medica e l'influenza occupa mediamente una percentuale di circa il 10% di tutte le infezioni delle vie aeree nel periodo invernale che contano da 300 fino a 1500 per ogni medico.

Bibliografia

- 1 World Health Organization. *Influenza (Seasonal)*. Fact sheet no. 211 2009. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/ 17 June 2009.
- 2 Potter CW. *A history of influenza*. J Appl Microbiol 2001;91:572-9.
- 3 Ministero della Salute, Sottocomitato Scientifico di Progetto "Influenza e Pandemia Influenzale", Coordinamento Interregionale Prevenzione. *Piano Nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale*. Roma 2006
- 4 Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. *Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans*. N Engl J Med 2009;360:2605-15.
- 5 ECDC Surveillance Report. *Analysis of Influenza A(H1N1)v individual case reports in EU and EEA countries*. Update 9 July 2009.
- 6 CDC. *Key facts about avian influenza*. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/facts.htm> (accessed July 2009).
- 7 Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, et al.; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. *Avian influenza A (H5N1) infection in humans*. N Engl J Med 2005;353:1374-85.
- 8 WHO. *Weekly epidemiological record*. Weekly Epidemiological Record 2006;81:249-60.
- 9 Bird SM, Farrar J. *Minimum dataset needed for confirmed human H5N1 cases*. Lancet 2008;372:744-9.
- 10 US data only, adapted from: Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. *The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs*. Vaccine 2007;25:5086-96.
- 11 CDC. *Key facts about seasonal flu vaccine*. Available at: <http://www.cdc.gov/FLU/protect/keyfacts.htm> (accessed July 2009).
- 12 Monto AS. *Clinical signs and symptoms predicting influenza infection*. Arch Intern Med 2000;160:3243-7.
- 13 Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. *The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial*. JAMA 1994;272:1661-5.
- 14 ECDC Interim Guidance, *Use of specific influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic*. August 2009.
- 15 Vogel FR, Caillet C, Kusters IC, Haensler J. *Emulsion-based adjuvants for influenza vaccines*. Expert Rev Vaccines 2009;8:483-92.
- 16 Puig-Barberà J, Diez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguier Varea A, González Vidal D. *Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age*. Vaccine 2004;23:283-9.
- 17 Puig-Barberà J, Diez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. *Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly*. Vaccine 2007;25:7313-21.
- 18 Ansaldi F, Canepa P, Parodi V, Bacilieri S, Orsi A, Compagnino F, et al. *Adjuvanted seasonal influenza vaccines and perpetual viral metamorphosis: the importance of cross-protection*. Vaccine 2009;27:3345-8.
- 19 Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, et al. *Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses*. Vaccine 2008;26:1525-9.
- 20 Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, O'hagan DT, et al. *Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant*. Pediatr Infect Dis J 2009;28:563-71.
- 21 Stephenson I, Nicholson KG, Hoschler K, Zambon MC, Hancock K, DeVos J, et al. *Antigenically distinct MF59-adjuvanted vaccine to boost immunity to H5N1*. N Eng J Med 2008;359:1631-3.
- 22 Clark TW, et al. N Eng J Med 10.1056/nejmoa0907650 [nejm.org](http://www.nejm.org).
- 23 http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html.
- 24 Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. *Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials*. BMJ 2003;326:1235-40.
- 25 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Aggiornamento delle indicazioni relative alla prevenzione, sorveglianza e controllo della Nuova Influenza da virus influenzale A(H1N1)v*. Roma 24 luglio 2009.
- 26 SIMG, SITI, SIMIT. *Indirizzi sull'uso degli antivirali nell'influenza stagionale*. Firenze 2006.