

Vaccinazione antinfluenzale nell'adulto

Aurelio Sessa

Presidente Regionale SIMG Lombardia

Cronaca e ... un po' di storia

Il 10 agosto 2010 Margaret Chan, Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha annunciato l'inizio del periodo post-pandemico. Qualche giornalista ha tenuto subito a precisare che questa è stata una "pandemia fortunata" rispetto agli scenari catastrofici dipinti lo scorso anno.

Gli esperti mondiali chiamati al *briefing* organizzato dall'OMS hanno dichiarato che "quanto è stato fatto era giusto e doveroso, in quanto all'inizio della pandemia non c'erano elementi in grado di giudicare la gravità".

A distanza di un anno dalla sua identificazione, la nuova influenza, A/H1N1, è stata la prima pandemia del nuovo secolo e, come succede dopo ogni pandemia, questo

nuovo sottotipo andrà a soppiantare quello responsabile delle precedenti epidemie stagionali (A/H3N2).

È d'obbligo, quindi, a un anno di distanza, riassumere i punti più interessanti dal punto di vista storico, biologico, clinico ed epidemiologico.

Il 21 aprile 2009 i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta confermarono i primi due casi di una malattia respiratoria acuta da virus dell'influenza A/H1N1 variante in due bambini nel sud della California. L'isolamento dei virus ha permesso di stabilire che il loro patrimonio genetico è il risultato di una combinazione di segmenti di virus dell'influenza suina che circolavano negli Stati Uniti dal 1999, di segmenti provenienti da virus suini euroasiatici e segmenti da virus aviari (Fig. 1).

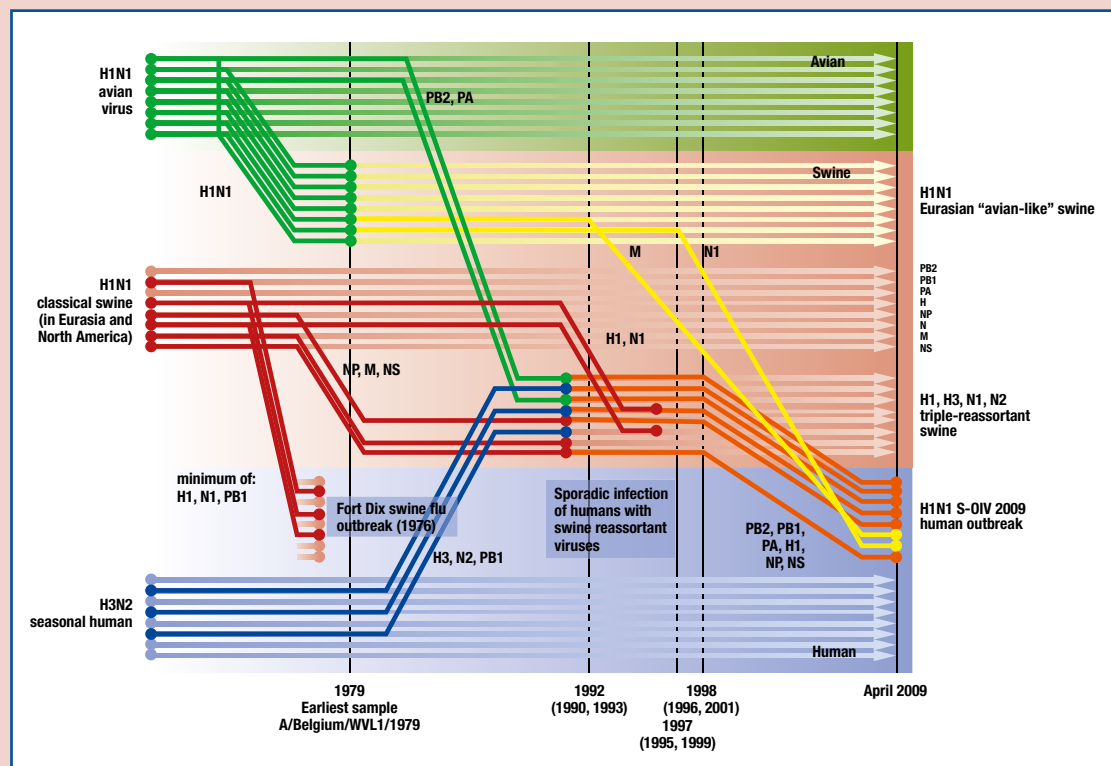


Figura 1

Origine dei segmenti genomici del virus A/H1N1v della nuova influenza (da Smith et al., 2009)¹.

Il nuovo virus influenzale si è trasmesso tra i due ragazzi senza che nessuno dei due abbia avuto esposizione a suini. Alcuni giorni dopo i CDC hanno riportato che il virus A/H1N1 era stato confermato nei campioni biologici provenienti dal Messico, dove c'era stato un *cluster* di 47 casi che avevano presentato una polmonite severa che aveva portato a morte 12 persone^{2,3}.

In risposta a questi casi, l'OMS ha raccomandato a tutti i paesi di continuare *sine die* la sorveglianza epidemiologica e virologica.

Il 2 maggio 2009 è stato isolato il primo caso in Italia, e l'11 giugno erano circa 30mila i casi confermati in 74 paesi nel mondo, e l'OMS ha proclamato la fase 6 dell'allerta pandemica.

Epidemiologia

I sintomi dell'influenza (febbre, mal di testa, malessere generale, tosse, raffreddore, dolori muscolari e articolari) sono comuni a molte altre malattie, per cui, dal punto di vista clinico, la definizione di caso di influenza clinica (*Influenza-Like Illness*, ILI) prevede che essa sia un'affezione respiratoria a esordio acuto, con febbre oltre i 38°C, accompagnata da almeno un sintomo sistemico (cefalea, malessere generalizzato, sudorazione, brividi) e da almeno un sintomo respiratorio (tosse, mal di gola, congestione nasale)⁴.

Viene definito caso confermato di nuova influenza A/

H1N1 una ILI con un test positivo alla determinazione PCR (reazione a catena della polimerasi) in tempo reale o su coltura virale.

Dal 24 luglio 2009 l'OMS ha consigliato di interrompere la ricerca virologica su ogni caso di influenza che si presentava e diramava unicamente bollettini in cui venivano riportate le ospedalizzazioni e le morti che potevano essere attribuibili al virus A/H1N1. Dal 30 agosto al 28 novembre 2009 furono 31.320 le ospedalizzazioni correlate a infezione da virus A/H1N1 e 1336 le morti.

Come l'influenza stagionale, anche l'influenza A/H1N1 viene trasmessa attraverso tre modalità:

- le goccioline emesse dalla via aerea con la tosse o gli starnuti;
- per contatto;
- per inalazione di particelle presenti nell'aria.

Quanto influisca ciascuna di queste modalità nella trasmissione del virus, non è noto. Si sa invece che le particelle emesse nell'ambiente rimangono sospese per pochissimo tempo e tendono poi a depositarsi sulle superfici o sul terreno, per cui la distanza critica per una trasmissione efficace è calcolata fino a 180 cm⁵.

Anche il periodo di incubazione della nuova influenza (stimato tra 1 e 7 giorni) è simile a quello dell'influenza stagionale⁶. Non va dimenticato che le persone infette cominciano a emettere virus dalle vie aeree un giorno prima della comparsa dei sintomi fino a dopo la riso-

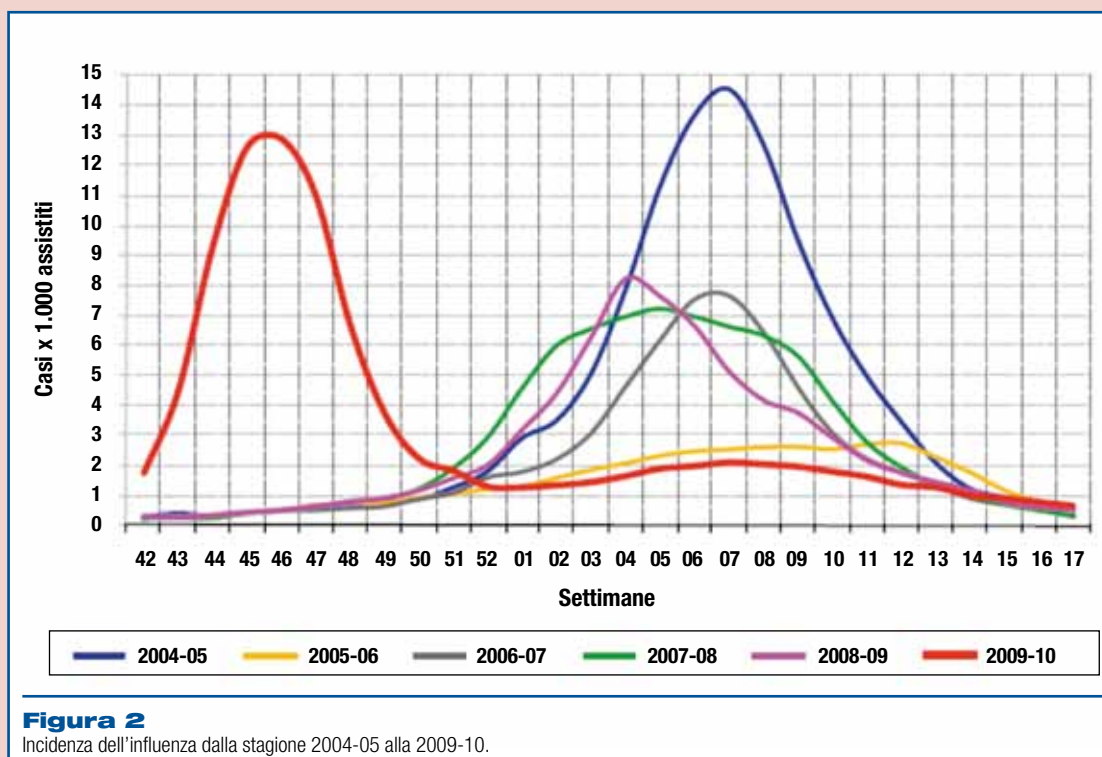


Figura 2

Incidenza dell'influenza dalla stagione 2004-05 alla 2009-10.

luzione clinica. Recenti ricerche hanno dimostrato che l'80% dei pazienti in 5^a giornata, il 40% in 7^a giornata e il 10% in 10^a giornata emettono ancora virus dalle vie aeree⁷. I bambini e i pazienti immunocompromessi possono emettere il virus anche oltre i 10 giorni⁸.

La maggior parte dei casi ha colpito giovani dai 12 ai 17 anni, anche se quelli severi si sono presentati in soggetti di età superiore.

In Italia sono stati segnalati 5,642 milioni di casi di influenza clinica, e la curva di incidenza viene riportata nella Figura 2, in confronto con le precedenti influenze stagionali.

Per verificare se le vaccinazioni operate in precedenza fornissero una protezione all'infezione da A/H1N1, i CDC hanno effettuato dei test di microneutralizzazione sui sieri pre- e post-vaccinazioni stagionali. Ebbene, nei bambini non si è evidenziata alcuna cross-reattività pre- e post-vaccinazione; nella fascia 18-40 anni, 6% di protezione pre- e 7% di protezione post-vaccinazione; nella fascia 18-64 anni, rispettivamente 9% di cross reattività pre- e 25% post-vaccinazione; infine, in tutti i soggetti di età superiore ai 60 anni, 33% pre- e 43% di cross-reattività post-vaccinale⁹. Ciò dimostra che le vaccinazioni stagionali non assicurano una protezione nei confronti della nuova influenza specialmente nei soggetti giovani.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche della nuova influenza A/H1N1 si sono dimostrate simili a quelle dell'influenza stagionale. Una *review* di 44 casi (virologicamente confermati) in una scuola superiore di New York ha dimostrato che le percentuali dei sintomi presenti erano: febbre 98%, mal di testa 82%, mal di gola 82%, brividi 80%, dolori muscolari 80%. In percentuali minori, nausea (55%), diarrea (48%), dispnea (48%), dolori articolari (46%), epigastralgie 36%¹⁰.

I pazienti che hanno necessitato dell'ospedalizzazione presentavano prevalentemente patologie croniche come asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), immunosoppressione, diabete, obesità e cardiopatie¹¹. Quei pazienti che invece sono stati ricoverati in terapia intensiva avevano presentato una grave ipossia e una sindrome da *distress* respiratorio acuta¹². Uno studio osservazionale su 168 di questi pazienti in Canada ha dimostrato che l'età media era di 32,3 anni, con un tempo medio intercorso dall'insorgenza dei sintomi all'ospedalizzazione di 4 giorni¹³. La mortalità complessiva in questo gruppo è stata del 17,3% a 90 giorni, ed era correlata a una maggiore severità della malattia e a una più grave disfunzione degli organi al momento della presentazione della stessa.

Un dato simile è stato riscontrato in 58 pazienti in Messico. I non-sopravvissuti presentavano una più grave disfunzione d'organo e una grave ipossia¹⁴. Analogamente in Spagna è stato notato che tutti coloro che necessitavano della terapia intensiva avevano tutti delle alterazioni polmonari alla radiografia del torace¹⁵. Curiosamente, in tutti e tre questi studi, i pazienti obesi (indice di massa corporea [BMI] > 30 kg/m²) erano circa un terzo di tutti i pazienti ricoverati nelle terapie intensive.

Quando, nello scorso novembre, la pandemia era in fase di declino, i CDC avevano diramato un comunicato in cui affermavano che le complicanze da virus A/H1N1 erano sovrapponibili a quelle dell'influenza stagionale¹⁶. Queste comprendevano le esacerbazioni di patologie preesistenti, complicanze a carico delle alte vie aeree (sinusite, otite media) e delle basse vie (polmonite, riacutizzazione di asma, bronchiolite), patologie neurologiche (encefaliti, convulsioni febbrili, stato di male epilettico), patologie cardiache (pericardite e miocardite), complicanze muscolo-scheletriche (rabdomiolisi), sindrome da shock tossico e sepsi.

Un'analisi *post-mortem* su campioni di tessuto polmonare di 77 casi deceduti per influenza A/H1N1, per valutare il ruolo delle co-infezioni batteriche, ha evidenziato che in 22 casi (29%) era presente una co-infezione batterica dimostrata da riscontri di tipo istopatologico, molecolare e immunoistochimico. In 10 casi era coinvolto lo *Streptococcus pneumoniae*; altri batteri erano lo *Staphylococcus aureus* meticillino- e non meticillino-resistente, lo *Streptococcus pyogenes*, lo *Streptococcus mitis* e l'*Haemophilus influenzae*¹⁷. Questi dati suggeriscono l'importanza di un precoce riconoscimento delle complicanze e del loro trattamento, nonché della vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti in cui è indicata.

La polmonite di origine batterica, quale complicanza dell'influenza, compare tipicamente tra il 4° e il 14° giorno dopo un'apparente risoluzione dei sintomi influenzali e si presenta con febbre, dispnea, tosse produttiva e positività alla radiografia del torace¹⁸, e deve essere trattata secondo le linee guida di riferimento.

I pazienti ad alto rischio di complicanze sono i bambini di età inferiore a 5 anni e gli adulti di età superiore a 65 anni, donne in gravidanza, uomini e donne con patologie croniche (particolarmente patologie polmonari, cardiache, ematologiche, epatiche, neurologiche e metaboliche)¹⁹.

Anche i pazienti immunocompromessi e gli anziani nelle residenze protette sono considerati ad alto rischio di sviluppare le complicanze, così come i pazienti obesi, anche se la natura di questo rischio non è ancora chiara (Tab. I)¹².

TABELLA I
Categorie di popolazione a rischio di complicanze.

- Bambini di età inferiore a 5 anni*
- Adulti di età superiore ai 65 anni†
- Donne in gravidanza
- Pazienti portatori di alcune patologie croniche‡
- Pazienti immunocompromessi
- Adolescenti di età inferiore a 19 anni in terapia cronica con ASA

* Specialmente quelli di età inferiore a 2 anni; † Questa fascia di età si è dimostrata a più basso rischio di contrarre la nuova influenza; ma in caso di infezione è considerata ad alto rischio di complicanze; ‡ Patologie cardiache (esclusa l'ipertensione); patologie polmonari (specialmente l'asma); patologie renali, epatiche, ematologiche (compresa l'anemia a cellule falciformi), neurologiche, neuromuscolari, metaboliche (compreso il diabete).

Diagnosi

Tutti pazienti con sospetta infezione da virus A/H1N1 che necessitano di ospedalizzazione devono essere sottoposti al test diagnostico²⁰. I medici non devono dimenticare le presentazioni atipiche dell'influenza, in particolare nei bambini, nei grandi anziani e nei soggetti immunocompromessi. Il test viene effettuato su tampone nasofaringeo o orofaringeo, nasale o combinato, mentre per i pazienti intubati su aspirato tracheale o su lavaggio broncoalveolare. I campioni prelevati devono essere refrigerati e tenuti a 4°C per non più di 4 giorni. La determinazione PCR in tempo reale è la metodica raccomandata per la conferma dei casi della nuova influenza A/H1N1.

Sono in commercio anche i test rapidi diagnostici per l'influenza, in grado di distinguere tra influenza A e influenza B, ma non di discriminare i sottotipi di influenza (H1N1 pandemico dall'H3N2 stagionale). La sensibilità di questi test varia dal 10 al 70% ed è in relazione alla carica virale nel campione prelevato²¹, per cui un test negativo non può escludere un'infezione da A/H1N1. Quando un sospetto clinico rimane forte, i medici devono trattare empiricamente i pazienti ad alto rischio e adottare tutte le misure necessarie.

Terapia

Tranne rarissime eccezioni, il nuovo virus dell'influenza A/H1N1 è sensibile al trattamento con gli inibitori delle neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir) e resistente agli adamantani (amantadina e rimantadina)²². La terapia con antivirali è raccomandata per tutti i pazienti ospedalizzati con infezione da A/H1N1 confermata, probabile o sospetta e per i pazienti ad alto rischio di complicanze. Dato che i pazienti a basso rischio con influenza possono trarre un beneficio marginale dalla terapia con antivirali, in questi casi non è raccomandato il trattamento spe-

cifico. Maggiore è il beneficio se il trattamento con gli antivirali viene iniziato entro le 48 ore dall'insorgenza dei sintomi.

La profilassi post-esposizione con oseltamivir o zanamivir deve essere considerata per i soggetti ad alto-rischio, per il personale sanitario, per le persone che operano nei pubblici servizi che hanno avuto un contatto stretto con casi confermati o sospetti di A/H1N1 durante il periodo dell'infezione²² e deve durare 10 giorni. Questi soggetti devono essere informati che l'influenza può comunque colpire nonostante la profilassi.

La profilassi pre-esposizione con oseltamivir o zanamivir deve essere considerata nei soggetti ad alto-rischio con frequenti occasioni di esposizione al virus A/H1N1 (personale sanitario, addetti ai pubblici impieghi e primo soccorso). Per questa indicazione l'antivirale deve essere somministrato per tutto il periodo della potenziale esposizione e continuato 10 giorni dopo l'ultima esposizione nota.

Tutti i pazienti devono essere informati circa le possibili reazioni avverse conseguenti all'uso degli inibitori delle neuraminidasi. Oseltamivir può causare nausea e vomito che possono essere evitati se il farmaco viene assunto con il pasto. Sono stati riportati nell'ambito del *post-marketing surveillance* anche casi di disturbi neuropsichiatrici (delirio e autolesionismo)²³. Zanamivir non deve essere assunto da persone che hanno una patologia respiratoria di fondo (in particolare asma). Sono stati riportati casi di peggioramento della funzionalità respiratoria e reazioni allergiche (compreso angioedema) nel *post-marketing surveillance*²⁴.

Vaccinazione

La vaccinazione è lo strumento più efficace per prevenire le complicanze e la mortalità correlate all'influenza. Dato che i precedenti vaccini stagionali non davano protezio-

ne nei confronti della nuova influenza, è stato preparato e messo in commercio un vaccino specifico (monovalente)²⁵. Una singola dose di vaccino si è dimostrata in grado di fornire una robusta risposta immunitaria nella misura dell'80-96% negli adulti dai 18 ai 64 anni e del 56-80% nelle persone dai 65 anni in su²⁶. I giovani di età inferiore ai 10 anni necessitavano di una seconda dose di vaccino a distanza di 3 settimane. Anche se era stato dato il consiglio di iniziare la vaccinazione stagionale il più presto possibile, nella maggior parte dei casi la somministrazione dei due vaccini (stagionale trivalente e pandemico monovalente) è praticamente avvenuta nello stesso periodo. I due vaccini potevano essere somministrati contemporaneamente nella stessa seduta vaccinale. Solo se il vaccino stagionale era adiuvato, ciò non poteva avvenire.

Relativamente al rischio di sviluppare la sindrome di Guillain-Barré dopo la vaccinazione antinfluenzale, è stato confermato che risulta inferiore a 1 per 100.000 persone vaccinate nella popolazione adulta, osservazione effettuata a partire dal 1976²⁷. Studi retrospettivi su importanti database della Medicina Generale hanno dimostrato che il rischio della sindrome di Guillain-Barré è addirittura superiore nei soggetti dopo un episodio influenzale rispetto a chi si era vaccinato^{28,29}. Le reazioni avverse da vaccino pandemico sono sovrapponibili a quelle causate dal vaccino stagionale.

Il 29 luglio 2009 l'*Advisory Committee on Immunization Practices* dei CDC ha stabilito le categorie di persone a cui prioritariamente doveva essere somministrato il vaccino (Tab. II).

Nel caso il vaccino non fosse stato sufficiente, lo stesso comitato ha identificato un *subset* di popolazione con priorità maggiore: donne in gravidanza, familiari o persone a contatto con bambini di età inferiore ai 6 mesi, personale sanitario e adibito a servizi di emergenza, bambini dai 6 mesi ai 4 anni e bambini e adolescenti dai 5 ai 18 anni a rischio di sviluppare complicanze da influenza.

L'obiettivo era quello di arrivare a vaccinare circa 42 milioni di persone negli Stati Uniti. Sappiamo che in tutti i paesi, poi, il numero dei vaccinati è stato di molto inferiore rispetto al numero previsto.

I dati resi noti dal Ministero della Salute il 18 aprile 2010 confermano che in Italia sono state somministrate circa 870mila dosi su una popolazione eleggibile di quasi 21 milioni di persone (4,14%) (Tab. III).

Nemmeno il cambio di livello di allerta della pandemia ha modificato in qualche modo la volontà di vaccinarsi da parte degli operatori sanitari stessi. Aveva fatto subito clamore un articolo sul *British Medical Journal* in cui meno della metà (47,9%) degli operatori sanitari intervistati a Hong Kong voleva farsi vaccinare³⁰.

Prevenzione non vaccinale

È stata fatta anche una forte campagna educativa relativamente ad altre misure preventive che comprendevano l'uso di fazzoletti di carta per coprirsi bocca e naso in caso di starnuti e tosse, prodotti igienizzanti per le mani, e il consiglio di evitare, se possibile, il contatto con le persone malate e starsene a casa fino a che la malattia non si fosse risolta.

I CDC hanno fornito indicazioni anche in merito alla prevenzione e al controllo dell'influenza negli ambienti sanitari³¹. La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), per prima tra le società scientifiche della medicina, nel luglio 2009 aveva inserito sul web il *Manuale culturale e operativo per la nuova influenza A/H1N1* rivolto in particolare ai medici di medicina generale, aggiornato poi con una nuova edizione il 19 settembre³².

Che cosa abbiamo imparato per il futuro

Quello che sta succedendo ora nell'emisfero australe (inverno) può essere indicativo e predittivo di quello che succederà nel nostro emisfero durante la prossima stagione. I dati del Ministero della Salute australiano, provenienti dalla sorveglianza epidemiologica e virologica, indicano che l'impatto sulla popolazione è basso (mediamente 4 per mille)³³ (Fig. 3).

Dalla sua comparsa il virus A/H1N1 della nuova influenza ha causato 18.398 morti (accertati), ed è stato registrato in 214 paesi. Questa pandemia si è dimostrata meno pericolosa rispetto alle due precedenti del 1957 e

TABELLA II
Categorie identificate inizialmente per il vaccino pandemico A/H1N1.

- Bambini e giovani adulti dai 6 mesi a 24 anni di età
- Adulti dai 25 a 64 anni a rischio di sviluppare complicanze per la presenza di patologie croniche
- Donne in gravidanza
- Persone che vivono e assistono neonati fino ai 6 mesi di età
- Personale sanitario e adibito ai servizi di emergenza

TABELLA III
La copertura vaccinale, per categoria (18 aprile 2010).

| Categoria | Dosi somministrate | Popolazione eleggibile | Copertura vaccinale (%) |
|---|--------------------|------------------------|-------------------------|
| Personale sanitario e socio sanitario | 160.646 | 1.069.264 | 15,02 |
| Personale delle forze di pubblica sicurezza e della protezione civile | | | |
| Personale del corpo dei Vigili del Fuoco Ministero dell'Interno | 71.749 | 1.228.155 | 5,84 |
| Personale delle Forze armate | | | |
| Personale che assicura i servizi pubblici essenziali | | | |
| Donatori di sangue periodici | 6329 | 742.349 | 0,85 |
| Donne al secondo o al terzo trimestre di gravidanza | 23.015 | 189.915 | 12,12 |
| Donne che hanno partorito da meno di sei mesi o persona che assiste il bambino | 8170 | 237.594 | 3,44 |
| Portatori di almeno una delle condizioni di rischio di età compresa tra i 6 mesi e i 65 anni | 548.653 | 4.039.466 | 12,73 |
| Portatori di almeno una delle condizioni di rischio di età superiore ai 65 anni | 13.505 | 710.862 | 1,90 |
| Bambini di età superiore a 6 mesi che frequentano l'asilo nido (non inclusi nei precedenti punti) | 4618 | 89.394 | 5,17 |
| Minori che vivono in comunità o istituzionalizzati (non inclusi nei precedenti punti) | 1120 | 10.155 | 11,03 |
| Soggetti con meno di 24 mesi nati gravemente pretermine | 1595 | 20.657 | 7,72 |
| Soggetti sani di età compresa tra 6 mesi e 17 anni | 20.299 | 7.671.581 | 0,26 |
| Soggetti sani di età compresa tra 18 e 27 anni | 5648 | 4.642.188 | 0,12 |
| Subtotale | 865.347 | 20.912.580 | 4,14 |
| Soggetti non inclusi | 4903 | | |
| Totale | 870.250 | | |

del 1967, che causarono rispettivamente 1 milione e 2 milioni di morti in tutto il mondo. Si è dimostrata anche meno pericolosa rispetto alla normale influenza stagionale, che provoca ogni anno in tutto il mondo 500 mila morti (stimati). Solo per fare alcuni paragoni, la mortalità della pandemia del 1918 (spagnola) è stata superiore al 2,5%³⁴.

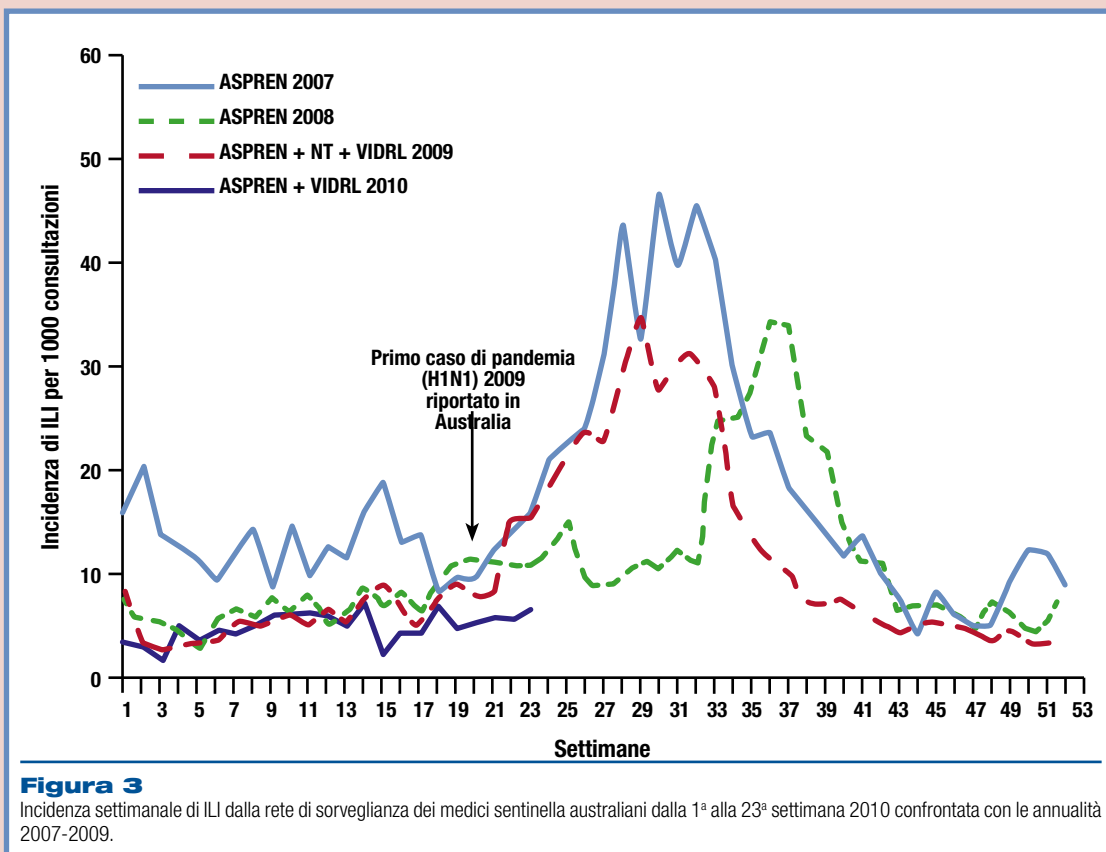
Il numero riproduttivo di base (*Basic Reproduction Number* [R_0]), che indica la media dei casi secondari generati, in una popolazione suscettibile, da un primo caso, si è stimato essere di 1,2-1,7³⁵. Se R_0 è superiore a 1,0, ci può essere una pandemia, mentre se è inferiore a 1,0 non c'è rischio di pandemia³⁶. Per confronto l' R_0 del virus influenzale della spagnola del 1918 è stato 3,1³⁷.

Sulla base delle interpretazioni storiche delle diverse ondate della pandemia del 1918, si era ipotizzato che successive ondate di malattie fossero più virulente³⁸, invece fortunatamente così non è stato.

Conclusioni

Il virus A/H1N1 della nuova influenza è stato la causa della prima pandemia del nuovo secolo dopo quasi 40 anni dall'ultima. Parte della popolazione si è imbattuta per la prima volta nei confronti di questo virus e, rispetto alle precedenti annate, la popolazione più giovane è stata quella più colpita.

In Italia sono stati 200 i decessi su oltre 5,6 milioni di



casi segnalati: il tasso di mortalità è calcolabile in termini dello 0,03 per mille. I casi che hanno necessitato di assistenza respiratoria sono stati 453 (0,08 per mille). Dalla prossima stagione 2010-2011 il virus A/H1N1 assumerà un comportamento come i virus stagionali. La vaccinazione contro l'influenza conterrà, oltre agli altri ceppi, anche quello nei confronti di questo virus, e la campagna inizierà, anticipatamente, in ottobre. Non dobbiamo comunque correre il rischio, nonostante le polemiche e lo scetticismo, di abbassare la guardia e allontanare la popolazione dalla prossima vaccinazione antinfluenzale. Compito delle istituzioni è trovare le strategie migliori per convincere la popolazione a vaccinarsi. Dobbiamo evitare il rischio che poi la popolazione in generale non creda agli allarmi sanitari (non solo per l'influenza) e che continui a porre fiducia nelle istituzioni e nei medici.

Bibliografia

- Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, et al. *Origin and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic*. Nature 2009;459:1122-5.
- Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Update: swine influenza A(H1N1) infections. California and Texas, April 2009*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:435-7.
- Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Update: novel influenza A(H1N1) virus infection. Mexico, March-May, 2009*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:585-9.
- Ministero della Salute. Dipartimento della Prevenzione e della Comunicazione. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - CCM. *Prevenzione e controllo dell'influenza: Raccomandazioni per la stagione 2009-2010*.
- Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, et al. *2009 H1N1 influenza*. Mayo Clin Proc 2010;85:64-76.
- Temte JL. *Basic rules of influenza: how to combat the H1N1 influenza (swine flu) virus [editorial]*. Am Fam Physician 2009;79:938-9.
- Lye DC, Chow A, Tan A, et al. *Oseltamivir therapy and viral shedding in pandemic (H1N1) 2009*. In: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California Sep 12-15, 2009 [abstract V-1269c].
- Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. *Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient [letter]*. New Engl J Med 2003;348:867-8.
- Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:521-4.
- Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Swine-origin influenza A(H1N1) virus infections in a school-*

- New York City, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:470-2.
- 11 Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Hospitalized patients with novel influenza A(H1N1) virus infection. California, April-May 2009.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:536-41.
 - 12 Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Intensive-care patients with severe novel influenza A(H1N1) virus infection. Michigan, June 2009.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:749-52.
 - 13 Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al.; Canadian Critical care Trials Group H1N1 Collaborative. *Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infections in Canada.* JAMA 2009;302:1872-9.
 - 14 Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. *Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico.* JAMA 2009;302:1880-7.
 - 15 Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, et al.; H1N1 SEMICYUC Working Group. *Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain.* Crit Care 2009;13:R148.
 - 16 Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection.* CDC website: www.cdc.gov/h1n1flu/identifyngpatients.htm.
 - 17 Center of Disease Control and Prevention (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.
 - 18 Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. *Complications of viral influenza.* Am J Medicine 2008;121:258-64.
 - 19 Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. *Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome.* PLoS One 2009;4:e6051.
 - 20 Center of Disease Control and Prevention (CDC). *H1N1 flu: interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A(H1N1) virus infection.* CDC website: www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm.
 - 21 Chan KH, Lai ST, Poon LL, et al. *Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1).* J Clin Virol 2009;45:205-7.
 - 22 Center of Disease Control and Prevention (CDC). *H1N1 flu: updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season.* CDC website: www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.
 - 23 Toovey S, Rayner C, Prinssen E, et al. *Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review.* Drug Safety 2008;31:1097-114.
 - 24 Loughlin JE, Alfredson TD, Ajene AN, et al. *Risk for respiratory events in a cohort of patients receiving inhaled zanamivir: a retrospective study.* Clin Ther 2002;24:1786-99.
 - 25 Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:1100-1.
 - 26 Fauci AS. *Statement by Dr Anthony Fauci, Director of National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, regarding early results from clinical trials of 2009 H1N1 influenza vaccines in healthy adults.* US Dept Health and Human Services website: www.hhs.gov/news/press/2009pres/09/20090911a.html.
 - 27 Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. *Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977.* Am J Epidemiol 1979;110:105-23.
 - 28 Stowe J, Andrews N, Wise L, et al. *Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database.* Am J Epidemiol 2009;169:382-8.
 - 29 Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, et al. *Guillain-Barré syndrome and preceding infection with Campylobacter, influenza and Epstein Barr virus in the general practice research database.* PLoS One 2007;2:e344.
 - 30 Chor JS, Ngai KL, Goggins WB, et al. *Willingness of Hong Kong healthcare workers to accept pre-pandemic influenza vaccination at different WHO alert level: two questionnaire surveys.* BMJ 2009;339:b3391.
 - 31 Center of Disease Control and Prevention (CDC). *Interim guidance for infection control for care of patients with confirmed or suspected novel influenza A (H1N1) virus infection in a healthcare setting.* CDC website: www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm.
 - 32 www.simg.it/documenti/speciali/Influenza_suina/documento_simg_per_influenza_2009.pdf
 - 33 www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-surveil-ozflu-flucurr.htm.
 - 34 Taubemberger JK, Morens MK. *1918 influenza: the mother of all pandemics.* Emerg Infect Dis 2006;12:15-22.
 - 35 Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. *Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings.* Science 2009;324:1557-61.
 - 36 Dieckmann O, Heesterbeek JAP. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation.* New York: John Wiley and Sons 2000: xi-301.
 - 37 Sertsov G, Wilson N, Baker M, et al. *Key transmission parameters of an institutional outbreak during the 1918 influenza pandemic estimated by mathematical modelling.* Theor Biol Med Model 2006;3:38.
 - 38 Barry JM; Massachusetts Institute of Technology Engineering Systems Division. *White paper on novel H1N1-prepared for the MIT Center for Engineering Systems Fundamentals. Working Paper series. Revised July 27, 2009.* <http://esd.mit.edu/WPS/2009/esd-wp-2009-07-072709.pdf>.