

Pandemia da virus A/H1N1v: cosa ci dobbiamo aspettare?



La nuova pandemia influenzale, la prima di questo secolo, la quarta di sempre, è viva e attiva. Ormai superano le centinaia di migliaia i casi di influenza causati in tutto il mondo dal nuovo virus influenzale A/H1N1v e questa è di fatto solo la punta di un iceberg costituito da milioni e milioni di casi. Questa nuova epidemia virale si estende sempre di più, facilitata dalle grandi opportunità di viaggi internazionali e dalla dimostrata capacità del virus di trasmettersi per via aerea con contagio interumano in ambienti affollati anche durante la stagione estiva. In Italia si è avuta una relativa diffusione di poche migliaia di casi (alla data in cui questo manoscritto viene consegnato per la pubblicazione) di cui solo una piccola parte di natura autoctona, la larga parte essendo di importazione da altri Paesi molto più colpiti. Vi è stata un'efficace attività di controllo da parte delle istituzioni preposte e la rete dei laboratori nazionali, supportata dal Centro Nazionale per l'Influenza dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha ben operato nella diagnosi, permettendo un contenimento della diffusione del contagio attraverso l'identificazione dei casi, dei contatti stretti e del loro isolamento domiciliare od ospedaliero e, se necessario, del loro trattamento con antivirali. Oggi, con l'attuale diffusione del virus, detto contenimento non è più possibile e la sorveglianza in quasi tutti i Paesi colpiti è soltanto sindromica, affidata alla rete dei medici sentinella. Con l'attuale scenario epidemiologico di espansione della malattia in Paesi europei come Regno Unito e Germania, la sua persistenza in Messico e Stati Uniti e la sua diffusione nell'emisfero meridionale, dove peraltro ben co-circola con il virus dell'influenza stagionale, si può prevedere un autunno piuttosto "ricco" di influenza nel nostro Paese.

Ferma restando la nota, ma per certi versi "usuale", sorpresa di un nuovo virus che nessuno aveva previsto (si temeva al contrario l'insorgere della pandemia da virus aviario H5N1!) nonché la necessità di continuare a monitorare il fenomeno, mantenere alta la vigilanza ("preparazione") per poterlo controllare e, soprattutto, utilizzare al meglio, con le opportune priorità, il vaccino che sarà disponibile da metà ottobre, restano alcune domande di fondo che la comunità scientifica si sta ponendo:

1) Cos'è esattamente questo nuovo virus e come si evolverà nel prossimo futuro?

2) La malattia che esso provoca sarà sempre o quasi una lieve influenza come è stato finora nella grande maggioranza dei casi?

3) Le misure intraprese e programmate sull'uso degli antivirali e soprattutto dei diversi vaccini influenzali saranno sufficienti a controllare la pandemia?

Il virus è stato all'inizio denominato dell'influenza suina, e anche se adesso il suino non c'entra più nulla la definizione iniziale è corretta dal punto di vista evolutivo perché tutte le sequenze del genoma virale finora note dimostrano che i parenti più prossimi di questo virus sono infatti dei virus suini. È interessante però che

questo nuovo virus, così apparentato con virus suini, non è stato mai descritto nei suini stessi, mentre a esso contribuiscono sequenze di virus aviari ben noti per la loro propensione pandemica. Dati recenti fanno pensare che sequenze di questo virus siano state presenti in virus influenzali che hanno circolato negli anni '70, e da questo dipenderebbe una relativa immunità dei soggetti nati prima del '57. Quello che è certo è che, ancora una volta, emerge la straordinaria plasticità e capacità ricombinatoria dei virus influenzali, questa straordinaria abilità nel cambiare d'abito, nell'adattarsi a tutte le stagioni e a tutti gli animali, e a sviluppare sempre nuova e diversa progenie.

Quanto alla malattia, tutti i dati clinici raccolti finora negli Stati Uniti e in Europa, Italia compresa, dimostrano in maniera inequivocabile che allo stato attuale si tratta di una moderata forma clinica: in pochissimi casi è stato necessario il ricovero ospedaliero, vi sono stati pochi decessi, con una mortalità inferiore all'1‰, e che si avvicina quindi a quella dell'influenza stagionale. Tuttavia alcuni casi gravi, con prognosi infausta, in persone non a classico rischio di influenza, quali gli obesi, e la particolare gravità della malattia in alcune gestanti e nei bambini di età inferiore ai due anni inducono alla prudenza su questo aspetto, e stanno convincendo le autorità sanitarie internazionali a suggerire nuove priorità per la vaccinazione. Inoltre, sono stati recentemente segnalati casi di resistenza all'antivirale oseltamivir, resistenza che potrebbe emergere significativamente se il nuovo virus ricombinasse durante la prossima stagione invernale con il virus stagionale circolante, che è del tutto resistente a questo importante antivirale. Infine, lontano dalle nostre porte ma pur sempre incombente è il virus aviario H5N1, che causa una elevata mortalità temperata da scarsa trasmissibilità, e del quale si teme un'eventuale ricombinazione con un virus così trasmissibile quale quello della nuova pandemia.

Di tutto questo e della necessaria preparazione che ne deve conseguire si è discusso in una speciale riunione scientifica promossa dal Vice Ministro del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Ferruccio Fazio, e organizzata dal Presidente dell'ISS, Enrico Garaci, cui hanno partecipato tre dei massimi esperti internazionali sull'influenza, in particolare Robert G. Webster, il primo a lanciare qualche anno fa l'allarme su una probabile nuova pandemia influenzale. Sebbene i dati presentati a questa riunione debbano essere visti oggi, a distanza di alcuni mesi, in un contesto storicamente provvisorio, essi comunque costituiscono una prospettiva qualificata per le azioni che sono state intraprese per il controllo della malattia. In detto contesto storico, questa pubblicazione dell'ISS ne testimonia il contributo altamente qualificato per una migliore preparazione alla lotta all'influenza in Italia e nel mondo. ■

Antonio Cassone
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie
ed Immunomediate, ISS

TAVOLA ROTONDA: "EXPERT OPINIONS ON NEW INFLUENZA A/H1N1v VIRUS" (Pareri di esperti sul virus dell'influenza A/H1N1v)



Istituto Superiore di Sanità
Roma, 8 giugno 2009

A seguito dell'epidemia del nuovo virus A/H1N1v (comunemente chiamato virus dell'influenza suina) il Governo italiano - nella persona del Vice Ministro del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Ferruccio Fazio - ha incaricato l'Istituto Superiore di Sanità dell'organizzazione di un incontro con esperti italiani e internazionali per riassumere lo stato della situazione a quella data e discutere di possibili interventi e piani di contenimento futuri. L'incontro si è svolto presso l'Aula Nobel dell'Istituto Superiore di Sanità l'8 giugno 2009.

Partecipanti

Prof. Enrico Garaci	Presidente, Istituto Superiore di Sanità (ISS)
On. Ferruccio Fazio	Vice Ministro, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
Prof. Robert G. Webster	St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA
Prof. Alan Hay	WHO Influenza Centre, National Institute for Medical Research, London, UK
Prof. Mark Miller	John Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, USA
Dott. Fabrizio Oleari	Direttore del Dipartimento di Prevenzione, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
Dott.ssa Maria Grazia Pompa	Dipartimento di Prevenzione, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
Prof. Antonio Cassone	Dirigente di Ricerca del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS
Prof. Giovanni Rezza	Direttore del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS
Dott.ssa Stefania Salmaso	Direttore del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS
Prof. Carlo Pini	Direttore del Centro per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici, ISS
Dott.ssa Isabella Donatelli	Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS
Dott.ssa Marta Ciofi degli Atti	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS
Dott.ssa Silvia Declich	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS
Dott.ssa Livia di Trani	Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale, ISS
Dott.ssa Maria Laura Pasqua	Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS
Dott.ssa Simona Puzelli	Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS
Dott.ssa Caterina Rizzo	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS
Prof.ssa Anna Teresa Palamara	Policlinico Umberto I, Sapienza, Università di Roma
Prof. Rino Rappuoli	Novartis Vaccines and Diagnostics, Siena
Prof. Alberta Azzi	Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze
Dott.ssa Arianna Calistri	Università degli Studi, Azienda Ospedaliera di Padova
Dott. Cristiano Salata	Università degli Studi, Azienda Ospedaliera di Padova
Dott.ssa Barbara Camilloni	Cattedra di Virologia, Università di Perugia
Prof. Luca Ceccherini	Ospedale Universitario, Pisa
Prof.ssa Antonina Dolei	Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari

Programma dell'incontro

Discorso di benvenuto

Prof. Enrico Garaci

Introduzione

On. Ferruccio Fazio

Virus influenzali A/H1N1v: stato attuale ed evoluzione futura

Prof. Robert G. Webster

Ruolo internazionale dei centri di riferimento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità: il prossimo vaccino pandemico

Prof. Alan J. Hay

Lezioni dalle passate epidemie dell'influenza

Prof. Mark Miller

Tavola Rotonda

Moderatore: Prof. Antonio Cassone

Benvenuto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, Enrico Garaci

La Tavola Rotonda è stata aperta dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Enrico Garaci, il quale ha ringraziato tutti gli intervenuti per la loro partecipazione e ribadito l'importanza della ricerca nel campo dello sviluppo di nuovi ed efficaci vaccini e prodotti antivirali contro l'influenza.

Ha ricordato poi che in questo campo si stanno utilizzando oggi gli inibitori delle neuraminidasi, ma

che è certamente necessario che vengano sviluppati in futuro altri prodotti per approcci innovativi al problema. A questo riguardo ha annunciato che l'ISS è stato ufficialmente incaricato dal Vice Ministro del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali Ferruccio Fazio, di portare avanti le ricerche già avviate da vari gruppi sui nuovi farmaci anti-influenzali. ■

Introduzione del Vice Ministro del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Ferruccio Fazio

Ferruccio Fazio, Vice Ministro del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, ha presentato un discorso introduttivo alla Tavola Rotonda.

Ha ringraziato tutti gli intervenuti, in particolare modo Robert G. Webster, Alan Hay e Mark Miller. Ha quindi brevemente riassunto i motivi della convocazione della Tavola Rotonda e dei suoi obiettivi, chiarendone il valore in quanto principalmente occasione per un brainstorming mirato a raccogliere quante più informazioni possibili sul tema della nuova influenza A/H1N1v, contando sull'esperienza dei tre ricercatori internazionali, oltre a quelli nazionali presenti. Un'occasione per fare il punto della situazione e, possibilmente, orientare le decisioni governative in tema di lotta all'influenza.

Egli ha poi illustrato tutte le iniziative messe in campo dal Governo italiano per evitare la diffusione del contagio (50 casi riscontrati in Italia fino a quel

momento): attivazione della rete diagnostica, controlli negli aeroporti, informazione e numeri verdi dedicati, chiusura delle scuole, studi sugli scenari di diffusione della malattia, con proiezioni dei possibili casi di contagio in futuro nel mondo, in particolare nel nostro Paese.

Ha infine concluso ribadendo l'importanza, nell'ambito della Tavola Rotonda, di ottenere indicazioni di massima sul possibile sviluppo del virus in termini di aggressività, sulla possibile maggiore efficacia dei vaccini derivante dall'uso di adiuvanti, su quali percentuali della popolazione dovranno essere vaccinate e in base a quali caratteristiche demografiche, sull'opportunità di usare la vaccinazione anche nei bambini (e, in tal caso, a quale età). Tutte queste indicazioni saranno tenute in considerazione unitamente al problema delle possibili resistenze e della sicurezza del vaccino anti-influenzale. ■

Virus influenzali A/H1N1v: stato attuale ed evoluzione futura

Nel ricostruire la storia e l'evoluzione dei vari tipi di virus dell'influenza che hanno portato alla comparsa del tipo A/H1N1v, Robert G. Webster (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA) ha rimarcato l'importante distinzione fra il ceppo presente nelle Americhe e quello presente in Eurasia. La sua presentazione è stata infatti principalmente incentrata sulla disamina dell'origine e del comportamento dei ceppi di influenza nel suino, in particolare dei ceppi H1N1.

A livello ecologico, la fonte primaria di tutti i tipi di influenza A, caratterizzati da un virus che riproduce principalmente nel tratto intestinale, è costituita dagli uccelli acquatici selvatici.

Nella sua ricostruzione, Webster ha fatto notare come l'influenza cosiddetta suina sia stata isolata per la prima volta nel 1930, sebbene si presuma che si fosse già presentata nel 1918 o in epoche ancora precedenti.

Storicamente sono stati pochi i casi riportati di trasmissione dell'infezione da animale a uomo. Tuttavia, il suino funge da recipiente dove si mescolano virus umani pandemici e favorisce la replicazione di tutti i sottotipi di influenza aviaria. Le varianti di questo virus sono ben distinte: quella Americana e quella Eurasiatica.

È stato inoltre citato l'incidente avvenuto nel 1976 a Fort Dix, dove alcuni soldati si infettarono e 200 risultarono serologicamente positivi al virus; l'infezione sparì dopo un mese (Figura).

In Europa l'influenza suina classica H1N1 è apparsa nel 1976. È ricomparsa poi nel 1979, colpendo sia i suini che i volatili e si è infine evoluta (fra il 1992 e il 1995) nel ceppo H3N2, che ha colpito sia i suini sia l'uomo.

Attualmente, in Italia, i tipi di influenza suina presenti sono: H1N1, H1N2, H3N1, H3N2. Il problema maggiore

Andamento dell'influenza suina nell'uomo (Stati Uniti)

- 1974-2005: 43 casi confermati - 6 decessi
- 1976: Incidente a Fort Dix
 - 13 soldati infettati
 - 200 positivi ai test
 - Effetto avverso grave: sindrome di Guillain-Barré
 - Sparita in un mese

che deve essere tenuto in considerazione a questo riguardo risiede nel fatto che le interspecie si stanno mescolando e accoppiando.

Per quello che riguarda più specificamente il virus A/H1N1v umano di origine suina della presente epidemia, che si trasmette alla stregua dell'influenza stagionale e assume in genere una forma relativamente mite, è stato notato come i vaccini stagionali attualmente a disposizione contro A/H1N1v non riescano a stimolare una buona produzione anticorpale che sia protettiva nei confronti di questo virus.

L'avvertimento principale in conclusione è stato però quello di non dimenticare l'influenza aviaria, al momento molto più pericolosa di quella suina. Volendo ordinare secondo un livello crescente di priorità, si possono citare le seguenti minacce:

- l'alta trasmissibilità all'uomo del virus riassortante tra H5N1 e H1N1;
- la combinazione di H1N1 stagionale con H1N1 suino, che comporterebbe resistenza a inibitori delle neuramidasidi;
- la prima ondata di influenza del 1918 fu mite, ma fu poi seguita da una seconda ondata molto grave.

Quindi, la preoccupazione maggiore deve restare incentrata sull'influenza aviaria, che si è dimostrata più pericolosa e letale dell'influenza suina. Inoltre, bisogna essere preparati a una possibile recrudescenza dell'influenza suina, qualora ve ne fosse una seconda ondata. ■

Eventualità di una situazione a doppio rischio:

- 1) Aviaria H5N1 x H1N1 suina: trasmissibilità di un virus H.P. H5N1
- 2) H1N1 stagionale x H1N1 suina: resistenza all'antivirale oseltamivir

La pandemia influenzale del 1918 ebbe inizio con una prima ondata mite in primavera

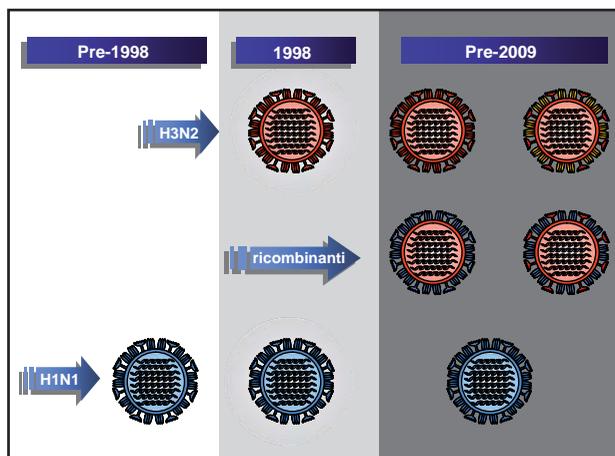


Figura - Ricombinazione dei virus influenzali

Ruolo internazionale dei Centri di riferimento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità: il prossimo vaccino pandemico

Alan Hay (WHO Influenza Centre, National Institute for Medical Research, London, UK) ha tracciato l'evoluzione dei vari virus influenzali con riguardo soprattutto alla situazione europea, presentando dati epidemiologici e virologici dell'epidemia da nuovo virus influenzale A/H1N1v.

Ha presentato innanzitutto le caratteristiche simili accomunanti la genetica del virus dell'influenza suina e quella delle Americhe e ha offerto una breve sintesi dell'epidemia e della sua diffusione soprattutto negli Stati Uniti e in Europa, mostrando numerosi alberi genealogici riportanti le correlazioni fra i diversi tipi di virus.

Le caratteristiche del nuovo virus di influenza umano di origine suina A/H1N1v sono principalmente queste:

- ha un nuovo genotipo;
- si trasmette con facilità nell'uomo;
- a livello serologico le risposte anticorpali sono minime o del tutto assenti al di sotto dei 18 anni di età;
- la grande maggioranza dei casi si pone al di sotto dei 60 anni di età, con punte del 74% al di sotto dei 30 anni nelle Americhe;
- quasi in tutti i casi l'influenza si manifesta in forme miti (i dati di mortalità si situano negli Stati Uniti allo 0,15% circa).

Caratteristiche dei nuovi virus umani A/H1N1v

- Nuovo genotipo (triplo riassortante Nordamericano x suina Eurasiatica (NA, M))
- Facilmente trasmissibile nell'uomo (altre infezioni da virus suini avevano limitata trasmissibilità)
- Linea HA classica (suina) H1- lontanamente imparentata con H1N1 umano: antigenicamente distinti
- Sierologia: anticorpi cross-reattivi:
 - pochi o nessuno al di sotto dei 18 anni
 - 6-9% fra 18 e 60 anni
 - 33% oltre i 60 anni
- Casi confermati per gruppi di età (maggioranza sotto i 60 anni):
 - 74% sotto i 30 anni (Messico, Europa)
 - 60% sotto i 19 anni (USA)
- La maggior parte dei casi presentava influenza mite (decessi: meno dello 0,15% fra i casi confermati negli USA)

Diffusione del virus dell'influenza A(H1N1)v nel 2009

- Inizialmente individuato in California (15 aprile)
- Individuato come causa dell'epidemia di sindrome influenzale in Messico, marzo-aprile (22-24 aprile)
- Propagazione al Nord America in aprile-maggio
- Propagazione ad altri continenti: Europa (Spagna, Regno Unito, in maggio); Asia (Giappone, a fine maggio)
- Aumento nell'emisfero meridionale (Australia, Cile, Argentina) a inizio giugno

Per quel che riguarda la diffusione del virus, esso è stato inizialmente rilevato in California, esattamente il 15 aprile 2009; è stato poi identificato (22-24 aprile 2009) come causa della sindrome influenzale manifestatasi in Messico fra marzo e aprile; si è diffuso nel Nord America fra aprile e maggio, arrivando in altri continenti (Europa e Asia) nel maggio stesso e infine anche in Australia nel giugno 2009.

In Europa, la maggior concentrazione dei casi (>500) si è avuta in Gran Bretagna e in Spagna.

Hay ha poi posto come uno degli elementi di maggior importanza, nella necessità di affrontare questa epidemia influenzale, il problema della suscettibilità e resistenza agli antivirali (specie all'amantadine e al rimantadine) e quello del contenimento della diffusione correlata ai viaggi e agli ambienti giovanili (in particolare le scuole).

Ha infine illustrato le modalità per lo sviluppo del vaccino contro questo virus, secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. ■

Sviluppo di candidati vaccinali (A/California/7/2009(H1N1)v)

Sviluppo di riassortanti di PR8 ad alta crescita

- Riassortimento convenzionale: NYMC X-179A
CSL IVR 153
- Genetica inversa: NIBRG-121
IDCDC-RG15 [A/Texas/5/2009(H1N1)v]
- Test sulla sicurezza nei furetti

Lezioni dalle passate epidemie di influenza

I dati epidemiologici delle passate pandemie, come ha affermato Mark Miller (John Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, USA) possono fornire utili spunti per le attuali e future strategie di pianificazione. Numerosi studi di archeo-epidemiologia hanno permesso di chiarire alcune caratteristiche delle tre pandemie influenzali verificatesi nel XX secolo (1918-1919: A/H1N1; 1957-1958: A/H2N2; e 1968-1970: A/H3N2).

Le pandemie del passato sono state caratterizzate da:

- cambiamenti del sottotipo virale;
- maggiore mortalità nelle popolazioni più giovani rispetto alle epidemie stagionali;
- epidemia in ondate successive distanziate di mesi;
- trasmissibilità superiore rispetto all'influenza stagionale.

Sebbene le pandemie influenzali siano classicamente definite dalla prima di queste caratteristiche, le altre tre spesso non sono considerate nei piani di preparazione e risposta che invece devono tenere conto di come ridurre l'impatto della pandemia.

Cambiamenti del tasso di mortalità (più elevati per le popolazioni più giovani)

Lo spostamento della mortalità nelle fasce d'età più giovani è stata la caratteristica più sorprendente delle pandemie del XX secolo. Per la pandemia "spagnola" questo fenomeno è probabilmente dovuto alla possibile esposizione al sottotipo A/H1 prima del maggio 1873, che ha certamente protetto gli adulti oltre i 45 anni di età durante la pandemia (1918-1919). Un meccanismo analogo potrebbe spiegare la parziale protezione contro l'influenza che è stata osservata tra le persone oltre i 77 anni di età nel corso della pandemia del 1968-1970. Infatti, studi di sieroepidemiologia hanno dimostrato la presenza di anticorpi anti H3 in persone nate prima del 1892. Un altro possibile meccanismo per spiegare la maggiore mortalità tra i giovani è il potenziamento della risposta immune, che, scatenando il sistema immunitario, può portare a un maggiore rischio di esiti letali dopo l'infezione influenzale

Segni distintivi dell'epidemia influenzale

1. Passaggio al sottotipo dell'influenza A (HA)
2. Mortalità più elevata
3. Mortalità più accentuata nei giovani
4. Rapida trasmissione dovuta all'alta suscettibilità nella popolazione
5. Ondate multiple, a volte indipendenti dalle normali influenze stagionali
6. Prime ondate possono essere lievi

in specifici gruppi di età. Conoscere in anticipo le subpopolazioni in cui sia più probabile un maggiore rischio di complicanze può ottimizzare le strategie per la mitigazione e il controllo dell'epidemia.

Successive ondate dell'epidemia

Tale fenomeno, osservato in tutte e tre le pandemie XX secolo, ha determinato un prolungamento dell'impatto delle pandemie influenzali in termini di mortalità fino a 2-5 anni oltre la prima ondata causata dalla circolazione del nuovo virus.

Nel 1918 l'ondata letale dell'autunno è stata preceduta da una prima ondata durante l'estate, che ha determinato un certo numero di casi ma una mortalità relativamente bassa sia negli Stati Uniti che in Europa. Recenti studi suggeriscono che la circolazione del virus nella prima ondata potrebbe aver causato una parziale immunizzazione della popolazione determinando una ridotta mortalità nella prima ondata della pandemia.

Negli Stati Uniti la pandemia influenzale del 1957 è stata caratterizzata da tre ondate, con notevole eccesso di mortalità nelle successive stagioni invernali del 1959 e 1962 (5 anni dopo la comparsa del nuovo virus).

Durante la pandemia del 1968-1970 l'Europa e l'Asia hanno sperimentato un impatto più lieve della prima ondata della pandemia influenzale, mentre nella seconda stagione della circolazione del nuovo virus l'impatto, in termini di numero di casi e di mortalità, è stato maggiore. Le ragioni della presenza di queste diverse ondate non sono ancora perfettamente chiare, ma probabilmente l'adattamento del virus al suo nuovo ospite, la stagionalità e l'immunità della popolazione sono i fattori principali di tale fenomeno. Il verificarsi di più ondate permetterebbe alle autorità sanitarie di prevedere e attuare strategie di contenimento e mitigazione.

Trasmissibilità superiore rispetto all'influenza stagionale

Questo punto è stato documentato per tutte le pandemie del passato, anche se le previsioni sulla trasmissibilità del virus (R_0 = numero medio di infezioni secondarie causate da ogni singolo caso in una popolazione completamente immune) variano considerevolmente tra studi e pandemie.

Recenti studi suggeriscono che durante la prima più lieve ondata della pandemia del 1918-1919, l' R_0 può aver oscillato tra 2 e 5, mentre per l'influenza stagionale è in media 1,3. Recenti studi pubblicati in letteratura hanno stimato per l'epidemia da nuovo virus A/H1N1v, verificatesi in Messico, un R_0 = 1,4-1,6. Tuttavia nulla esclude che questo valore possa aumentare; per questo motivo è prioritario disporre di dati nazionali tempestivi che permettano di stimare la trasmissibilità del virus dal punto di vista epidemiologico. ■

TAVOLA ROTONDA:

"PARERI DI ESPERTI SUL VIRUS DELLA NUOVA INFLUENZA A/H1N1v"

Si ritiene utile riportare la trascrizione integrale degli interventi alla Tavola Rotonda perché essi dimostrano la partecipata discussione, svoltasi in merito alle tematiche di maggiore interesse.

Tematiche oggetto di discussione

- Fasce d'età a maggior rischio
- Cause cambiamento fasce d'età rispetto a precedenti pandemie
- Farmaci antivirali e fenomeni di resistenza
- Variazioni nella virulenza: prima e seconda ondata dell'epidemia
- Ruolo della proteina PB1
- Ricombinazione H1N1 (suina) e H5N1 (aviaria)
- Pericolosità di H1N1
- Differenze con influenza stagionale
- Situazione mortalità in Messico
- Vaccinazioni e numero di dosi
- Uso degli adiuvanti per i vaccini
- Efficacia del vaccino per prevenire ondate successive

Il **Prof. Garaci** sollecita un approfondimento sulle possibili cause del cambiamento delle curve dell'età in cui si manifesta l'influenza A/H1N1v, che si dimostra più incisiva negli individui al di sotto dei 65 anni di età. Chiede se il fenomeno possa essere dovuto al *cytokine storm*, più evidente e più facile in giovane età per la competenza del sistema immunitario.

Il **Prof. Miller** avanza l'ipotesi che la maggiore severità osservata durante le pandemie tra i bambini e gli adulti rispetto agli anziani possa essere attribuita ai virus influenzali cui si è già stati esposti. Infatti, i virus ai quali si è stati esposti nell'infanzia possono conferire una protezione nei confronti di virus antigenicamente simili, per tutto il resto della vita. Le persone di più di 65 anni potrebbero essere già state esposte in infanzia a questo tipo di virus e per questo risultare protette.

Il **Prof. Fazio** chiede a questo punto quale sia l'età più a rischio.

Il **Prof. Miller** risponde che il virus A/H1N1v è circolato nel mondo tra il 1910 e gli anni '50, e che è probabile che una quota di popolazione nata prima di 60 anni fa possa essere stata già esposta a questo tipo di virus. Mentre, in generale, possiamo ritenere che gli individui nati dopo il 1957 non siano mai stati esposti prima al virus A/H1N1v.

Il **prof. Fazio** chiede invece quale sia la situazione per gli individui al di sotto dei 20 anni di età.

Il **Prof. Miller** riferisce che, in base a quanto osservato durante le precedenti pandemie, le fasce a maggior rischio siano quelle dei bambini e dei ragazzi in età scolare (6-18 anni), e dei giovani e adulti entro i 45 anni. Invece, la fascia da 0 a 4 anni presenterebbe un rischio minore. Inoltre, viene fatto l'esempio di come in Giappone la vaccinazione universale contro l'influenza stagionale dei bambini e dei ragazzi in età scolare abbia protetto indirettamente anche altre fasce di età determinando una riduzione della mortalità anche tra gli anziani.

La **Dott.ssa Salmaso** chiede se vi sia qualche elemento che indichi un rallentamento della progressione dell'epidemia in Messico e negli Stati Uniti. Le curve epidemiche disponibili non indicano un continuo aumento e chiede quale possa essere la motivazione di questa diminuzione e se ci si aspetti un calo in corrispondenza dell'estate.

Il **Prof. Miller** risponde che non è possibile giudicare la sensibilità del sistema di rilevazione dei casi ed è probabile che vi sia una forte sotto-segnalazione, probabilmente maggiore per i casi meno severi. Ci vorrebbero altri dati per definire effettivamente la diminuzione di intensità dell'epidemia.

La **Dott.ssa Palamara** chiede se l'uso di farmaci antivirali sia coinvolto nello svilupparsi di ceppi virali resistenti.

Il **Prof. Hay** risponde che è molto difficile generalizzare e riuscire a prevedere cosa potrebbe succedere. Recenti esperienze ci dicono che siamo di fronte a una mutazione, come nel caso del 2000-2001 in cui si sono verificate delle resistenze. È chiaro che vi sono molti procedimenti in atto, e anche variazioni. In questo momento la strategia migliore consiste nello stare in guardia e non saltare a conclusioni inappropriate. Chiarisce inoltre che la resistenza agli antivirali può essere "primaria", cioè non dovuta all'uso degli antivirali stessi. Tra l'altro, cita la situazione in Europa, in cui negli ultimi due anni una grandissima proporzione di ceppi virali si è dimostrata resistente all'oseltamivir senza che siano stati usati in modo frequente gli antivirali.

Il **Prof. Cassone** interviene indicando che è stata osservata resistenza ad antibiotici in batteri isolati da popolazioni non trattate portando l'esempio di individui che vivono in alta montagna e che non hanno mai ricevuto trattamenti antibiotici con penicillina, eppure i batteri ivi isolati hanno fattori di resistenza alle penicilline. Chiede poi al **Prof. Hay** se non sia possibile in qualche modo anticipare eventuali cambiamenti nella virulenza di A/H1N1v.

Il **Prof. Hay** risponde che questi cambiamenti sono difficili da prevedere, ma che in ogni caso è necessario reagire il prima possibile.

La **Dott.ssa Salmaso** chiede se la seconda ondata sarà associata a una più alta mortalità rispetto alla prima e il **Prof. Cassone** aggiunge che sicuramente sarà necessario monitorare la virulenza del virus.

In risposta a questo, il **Prof. Hay** sottolinea la necessità di individuare con chiarezza quali siano le mutazioni responsabili per la virulenza e ritiene comunque opportuno monitorarla.

La **Dott.ssa Donatelli** vorrebbe chiarire alcuni punti sulle resistenze ai farmaci, per poter stabilire quali siano i comportamenti giusti da assumere.

Il **Prof. Hay** risponde che ci si aspetta, come avviene generalmente, una mutazione, ma che è difficile stabilirlo con certezza.

La **Dott.ssa Di Trani** chiede se un elemento comune della pre-pandemia, la proteina PB1, possa essere considerata un sintomo di minore virulenza.

Il **Prof. Hay** risponde che è troppo presto per avere una risposta.

Il **Prof. Cassone** paventa la ricombinazione di H1N1 e H5N1, ricordando la co-circolazione del virus nei Paesi Asiatici (Egitto). Poiché questa ricombinazione potrebbe costituire un problema molto serio, chiede cosa si potrebbe/dovrebbe fare in una simile eventualità.

Il **Prof. Miller** ribadisce quanto tutto al momento sia solo teorico e che l'ipotesi di una ricombinazione di H1N1 e H5N1 sia possibile, se non probabile.

Il **Dott. Rappuoli** pone l'accento sul fatto che il virus A/H1N1v sia considerato "mite" poiché comparato con H5N1 che, in effetti, è più aggressivo. Nonostante ciò, il virus A/H1N1v non è affatto mite, e questo è un concetto che andrebbe perciò rivisitato.

Il **Prof. Cassone** concorda, ricordando come anche l'influenza stagionale possa essere letale.

Il **Prof. Miller**, a questo riguardo, sottolinea come la gravità di A/H1N1v sia nella sua peculiarità per quello che riguarda la curva dell'età affetta dall'infezione. Il fatto che non si ponga troppa enfasi sulle morti da influenza stagionale rispetto a quelle per A/H1N1v è dovuta al fatto che nel primo caso l'incidenza maggiore si ha nella popolazione anziana, mentre nel secondo caso nelle popolazioni al di sotto dei 65 anni di età.

Il **Prof. Cassone** chiede se non sia giusto e opportuno comunicare chiaramente alla popolazione che anche l'influenza stagionale può essere mortale. Si può concludere che la mortalità di A/H1N1v sia soprattutto, se non esclusivamente, un problema di persone con una patologia di base?

Il **Prof. Miller** risponde che in effetti gli Stati Uniti stanno attivamente collaborando col Messico in questa direzione. In ogni caso, un buon *case study* deve ancora essere fatto e permetterebbe di poter associare chiaramente il rischio ai vari target.

La **Prof.ssa. Dolei** aggiunge che sarebbe anche opportuno essere cauti quando si parla delle morti in Messico. Vi è stata infatti una mortalità di circa l'1,8% mentre nel resto del mondo

è inferiore allo 0,1%. Considerando che solo in Italia il numero delle morti per influenza stagionale è compreso fra i 1.000 e i 2.000 individui, la mortalità per A/H1N1v (eccetto in Messico) non è poi molto elevata. Chiede poi al **Prof. Miller** se ci siano nuovi dati sugli americani non-messicani.

Il **Prof. Miller** risponde che ci sono al momento molte pressioni sui questo argomento, ma che gli studi sono in corso e non sono stati ancora raccolti sufficienti dati.

La **Prof.ssa. Dolei** a questo punto chiede quali siano gli orientamenti da prendere sulle vaccinazioni e quali siano le dosi da utilizzare.

Il **Prof. Miller** risponde che si sta ancora discutendo sul tema dell'efficacia dei vaccini per l'influenza stagionale. Dai risultati ottenuti si può dire che questa funzioni meglio nelle popolazioni più giovani. In considerazione di un numero di dosi ridotto, quindi, potrebbe essere più sensato l'utilizzo nei giovani.

Il **Prof. Fazio** chiede se, a differenza del vaccino per l'influenza stagionale, che viene somministrato annualmente, quello per A/H1N1v possa essere somministrato una volta sola o possa comunque indurre una protezione persistente.

Il **Prof. Webster** indica l'impiego di adiuvanti quale metodo migliore per risparmiare dosi.

Il **Dott. Rappuoli** cita in proposito il caso del vaccino H5N1 con l'adiuvante MF-59, che dimostra la potenzialità di proteggere contro variabili (*clades*) dello stesso tipo virale anche a distanza di anni, a causa di un ottimo *priming* immunitario.

Il **Prof. Fazio** chiede se il vaccino contro l'A(H1N1)v potrebbe essere efficace anche per prevenire ondate successive della pandemia, visto che l'A(H1N1)v non sembra così variabile come l'influenza stagionale.

Il **Prof. Miller** risponde che in questa fase non sappiamo quanto a lungo durerà l'immunità conferita dalla prima vaccinazione, perché sono in gioco molti fattori. Sarà importante vedere come evolveranno anche gli studi sull'H5N1, che sta mutando. Sarà inoltre importante l'utilizzo di adiuvanti per vaccinazioni in regime *prime/boost*. Va sottolineato che la vaccinazione pandemica ha lo scopo di indurre un *priming* del sistema immunitario nei confronti di un agente completamente nuovo. Una volta ottenuto questo effetto, successive esposizioni hanno l'effetto di un *booster* su quanto già indotto.

Il **Prof. Webster** sottolinea il fatto che, nonostante ancora molti dati debbano essere raccolti e non vi sia sicurezza al 100% su come evolveranno gli eventi nel prossimo futuro, è necessario prepararsi e investire nella ricerca e nello sviluppo dei nuovi vaccini. Conclude affermando che bisogna essere preparati soprattutto contro le ricombinazioni di H5N1 con H1N1 e contro la resistenza agli antivirali, e temere una seconda ondata dell'A(H1N1)v, come già avvenuto con H1N1 per l'influenza spagnola (1918-1920).

Il moderatore, Prof. Cassone, chiude la Tavola Rotonda affermando l'interesse dei temi discussi in occasione di questo incontro. Sottolinea l'imprevedibilità del virus H1N1 e la necessità di un'adeguata preparazione. Ringrazia tutti i convenuti.

Temi prioritari nello studio della pandemia da virus dell'influenza A/H1N1v



Durante il mese di marzo 2009 le autorità messicane identificarono un numero inaspettatamente elevato di casi di sindrome influenzale e di grave polmonite caratterizzata da distress respiratorio. All'inizio di aprile una nuova variante del virus dell'influenza A/H1N1v venne identificata in due bambini californiani. Lo stesso virus venne rilevato anche in pazienti messicani emigrati in Canada. Di lì a poco, a seguito della diffusione del virus H1N1v in diversi Paesi appartenenti a diverse regioni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità decise di dichiarare la fase 6 di allerta pandemica.

Da allora, l'infezione si è rapidamente diffusa sia nell'emisfero australe, apparentemente facilitato dalla stagione invernale, sia nell'emisfero nord. La prima fase di questa epidemia ha contribuito a una serie di conoscenze ma ha presentato molte incertezze di seguito descritte.

- Il numero riproduttivo di base (R0) dell'attuale epidemia è stato stimato essere circa 1,5. È però chiaro che questo numero è fortemente dipendente dalla popolazione che viene presa in esame e potrebbe essere maggiore, ad esempio, in ambiente scolastico, dove il tasso d'attacco può superare il 30%. Sebbene i modelli matematici che avevano simulato l'emergenza di un nuovo virus influenzale (di origine aviaria) ritenevano possibile contenere un focolaio iniziale in caso di R0 compreso fra 1,8 e 2,4, in questo caso non si è stati in grado di bloccare l'epidemia. Ciò si deve alla mancata identificazione delle prime catene di trasmissione, complice la relativa benignità clinica della sindrome influenzale.
- L'elevata proporzione di casi identificati in viaggiatori e nei loro contatti stretti evidenzia l'importanza dei viaggi internazionali nella diffusione dell'infezione. La decisione dell'OMS di non sconsigliare i viaggi nasce dalle seguenti considerazioni: a) l'impossibilità di contenere comunque l'epidemia; b) la limitata virulenza di H1N1. La possibilità di ritardare la diffusione dell'infezione mediante restrizioni ai viaggi è stata anche considerata non opportuna in ter-

mini di costo-efficacia dell'intervento. Non è però del tutto chiaro quanto tale decisione sia basata sull'evidenza.

- Come è avvenuto in precedenti pandemie, la maggior parte delle persone colpite hanno meno di 60 anni. Anche se studi effettuati negli Stati Uniti suggeriscono che circa un terzo delle persone anziane ha anticorpi protettivi nei confronti di H1N1, è possibile che la particolare distribuzione per età dipenda anche dalle dinamiche epidemiche. Infatti, nella prima fase dell'epidemia vengono colpiti soprattutto viaggiatori e bambini/ragazzi in età scolare. Rimane da definire se ciò si modificherà quando l'epidemia diverrà più matura.
- La gravità clinica dell'infezione sembra essere sovrapponibile a quella dell'influenza stagionale. Casi gravi di polmonite virale con sindrome da distress respiratorio sono stati però osservati in persone senza fattori di rischio noti, soprattutto in Messico. Per quanto riguarda le categorie a rischio di complicanza, oltre a quelle già definite per l'influenza stagionale, sembrano aggiungersi le donne in gravidanza e gli obesi. Data la scarsità di dati, confronti con l'influenza stagionale restano però limitati.
- Farmaci antivirali e vaccini sono armi utili nei confronti di questa influenza. La possibilità di insorgenza di resistenze rende opportuno limitare l'uso alla profilassi e al trattamento delle persone a rischio di complicanze e dei casi gravi. Per quanto riguarda il vaccino, elevata priorità viene certamente assegnata a malati cronici e lavoratori dei servizi essenziali; rimane da valutare l'opportunità di vaccinare la popolazione in età scolare per l'effetto indiretto che può avere tale intervento sulla dinamica globale dell'epidemia.

In conclusione, nonostante i primi mesi di epidemia ci hanno insegnato molto, rimangono tuttavia diverse lacune nelle nostre conoscenze. Sarà importante colmarle per affrontare al meglio la minaccia pandemica nella sua ulteriore evoluzione. ■

Giovanni Rezza
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie
ed immunomediate, ISS