

## Strategie di profilassi e terapia dell'influenza A (H1N1)

A metà maggio 2009 a Ginevra alla 62esima Assemblea generale dell'Organizzazione mondiale della Sanità l'influenza A/H1N1 è il primo tema nell'agenda dei rappresentanti dei 193 Stati membri. In particolare sono affrontati i temi relativi alla preparazione alla pandemia, alla possibile combinazione dei virus e all'accesso ai vaccini.

La prima forma di prevenzione è l'informazione sulla nuova influenza. Trattandosi di virus che colpisce le vie respiratorie è consigliato evitare luoghi affollati e manifestazioni di massa, lavare regolarmente e frequentemente le mani con acqua e sapone specialmente dopo avere tossito o starnutito e dopo aver frequentato luoghi pubblici (sono utili ed efficaci anche detersivi per le mani a base di alcool o altri disinfettanti), evitare di portare le mani non pulite a contatto con occhi, naso e bocca, coprire la bocca e il naso con un fazzoletto di carta quando si tossisce e starnutisce, gettare il fazzoletto usato nella spazzatura, aerare regolarmente le stanze di soggiorno, cercare di evitare contatti con persone malate in caso di influenza, rimanere a casa e limitare i contatti con altre persone per evitare di infettarle. In pratica ciò che si farebbe per evitare la normalissima influenza, con un aspetto in più: in caso di febbre superiore a 38 °C, tosse, mal di gola, malessere, consultare un medico, e, in caso di necessità, è possibile contattare l'Ambasciata o il Consolato. Inoltre, nel caso in cui si pensa di essere stati esposti al virus durante il viaggio, si dovrà tenere sotto controllo il proprio stato di salute durante il periodo di permanenza nel Paese o nei primi 7 giorni dal rientro dal viaggio. Si rammenta che i passeggeri a rischio sono identificati tra le persone sedute due file avanti e due dietro su un volo di lunga percorrenza (almeno 4 ore) del caso sintomatico cioè con tosse o starnuti per esempio. I viaggi all'estero, inoltre, non sono soggetti a restrizione. È prudente, comunque, per le persone affette da malattie croniche (come diabete, asma cronico, tumori, stati di immunodeficienza e condizioni come la gravidanza) rinviare i viaggi internazionali non essenziali. È comunque sconsigliato mettersi in viaggio in caso di malattia acuta. Chi presenta sintomi influenzali collegabili a una infezione da virus A(H1N1), dopo



viaggi internazionali, dovrebbe rivolgersi a un medico.

Oltre alla prevenzione e il controllo della diffusione virale affidati a misure di buon senso (spesso sottovalutate nonostante rappresentino l'intervento di prevenzione di prima scelta e sono raccomandati da tutti i centri di prevenzione internazionali), gli Uffici di sanità marittima e aerea di frontiera del Ministero, presenti nei porti e negli aeroporti, sono allertati fin dal 25 aprile sulla necessità sia di applicare misure di sorveglianza straordinaria sia di fornire

informazioni ai viaggiatori internazionali diretti o provenienti dai Paesi interessati all'epidemia.

Le autorità sanitarie, inoltre, si sono organizzate ed allertate per far fronte alla pandemia anche con l'Ordinanza ministeriale del 4 maggio che prevede canali sanitari e sorveglianza sanitaria con l'invio dei passeggeri con sintomi sospetti alla struttura sanitaria di riferimento; dispone che soltanto le persone identificate come "contatti stretti" di casi confermati di infezione da virus A(H1N1) siano sottoposte a sorveglianza sanitaria e profilassi con farmaci antivirali; stabilisce che soltanto gli studenti delle scuole dell'infanzia, primarie e secondarie che rientrano in Italia dal Messico, non siano ammessi alla frequenza delle attività scolastiche per sette giorni dall'arrivo. Inoltre, in base alla Circolare ministeriale del 20 maggio, a passeggeri ed equipaggi di voli provenienti da aerei in cui vi è una trasmissione sostenuta di infezione (per esempio la Gran Bretagna) può essere chiesto di fornire, tramite un'apposita scheda, elementi utili sulle condizioni di salute e per la rintracciabilità nei 14 giorni successivi al loro arrivo in Italia. È prevista, infine, la copertura delle spese sanitarie per tutti gli iscritti al Servizio Sanitario Nazionale in possesso di Tessera Europea di Assicurazione Malattia (TEAM). Le prestazioni sono gratuite, salvo il pagamento dell'eventuale ticket e, qualora la TEAM non fosse stata accettata o l'assistito non l'avesse con sé, è possibile chiedere il rimborso delle spese.

Il 12 giugno 2009 nel Consiglio dei Ministri della Salute dell'Unione Europea a Lussemburgo si è deciso di seguire una strategia comune per la registrazione dei vaccini, dunque con una procedura centralizzata all'Agenzia europea del farmaco (Ema), e per l'acquisto dei vaccini per evitare politiche di aumento dei prezzi, vista l'alta richiesta di mercato, e per evitare corse all'accaparramento con Stati

che fanno scorte e altri che restano sforniti. Nel contempo sono in valutazioni, in base a varie simulazioni, sulle fasce da immunizzare. Di tutto ciò si è discusso il 6 e 7 luglio in Svezia al Consiglio informale dei Ministri dell'Unione Europea.

L'arma migliore di prevenzione, in effetti, è rappresentata dalla vaccinazione della popolazione. Un ciclo vaccinale è costituito da due dosi di vaccino.

Il vaccino antinfluenzale A/H1N1, tuttavia, non è disponibile e potrebbe essere pronto in autunno, essendo già stato isolato e sequenziato il virus.

Le istituzioni mondiali sanitarie a questo punto si trovano di fronte ad un'interrogativo, a cui urge dare risposta, relativo all'opportunità o meno di continuare la produzione anche del vaccino antinfluenzale stagionale: gli esperti Oms, in particolare, pur avviando una valutazione della specifica situazione consigliano cautelativamente di non interrompere la produzione del vaccino stagionale. Una decisione inevitabilmente destinata ad influire sul futuro cui bisogna affiancare, poi, una decisione inerente la scelta accurata della tipologia e della quantità di vaccino da far produrre.

L'influenza A, in effetti, è una malattia a decorso benigno nella stragrande maggioranza dei casi. Un possibile elemento di pericolosità, tuttavia, può per essere causato dalle sovrainfezioni batteriche, specialmente da parte dello pneumococco. Per prevenire questo genere di complicazioni e in previsione dell'ondata pandemica del prossimo autunno-inverno, quindi, appare consigliabile anche la vaccinazione contro lo pneumococco, sicura, efficace ed eseguibile contemporaneamente alla normale vaccinazione antinfluenzale tradizionale.

La strategia vaccinale da adottare contro la nuova influenza da virus A/H1N1, poi, è definita all'inizio di giugno.

Le ipotesi all'esame di autorità sanitarie e aziende farmaceutiche riguardano la possibilità di utilizzare un unico vaccino tetravalente, efficace sia contro la nuova influenza sia contro quella classica, oppure un vaccino trivalente per l'influenza stagionale più un monovalente diretto contro quella nuova e, ancora, l'impiego eventuale di vaccini rinforzati o meno da sostanze adiuvanti o di vaccini prodotti in modo tradizionale o con la tecnica del Dna ricombinante.

Alla fine non è previsto alcun vaccino combinato contro l'influenza stagionale e l'influenza A/H1N1. Per proteggersi dai virus, dunque, sono necessarie due vaccinazioni. L'Ufficio federale della sanità pubblica (Ufsp), inoltre, ignora se i due presidi saranno compatibili (capo della sezione della prevenzione delle pandemie dell'Ufsp, **Patrick Mathys**, alla radio svizzero-tedesca DRS, 20 luglio 2009).

D'altro canto, si ignora anche se la propagazione ad ampio raggio del virus A/H1N1 coinciderà con quella dell'influenza stagionale né se la nuova influenza sia in grado di scalzare l'altra.

In particolare, in base alle stime sulla disponibilità dei vaccini, il Ministero della Salute italiano è orientato a vaccinare il 40 per cento della popolazione, di cui quasi nove milioni entro il 31 dicembre 2009 e la rimanente quota nei primi mesi del 2010. Il Ministero prevede, pertanto, l'acquisizione di 48 milioni di dosi di vaccino pandemico, dalla fine di novembre a gennaio 2010, secondo la programmazione di produzione delle industrie farmaceutiche con le quali l'Italia ha stipulato contratti di prelazione dal 2005.

La vaccinazione pandemica è prevista prioritariamente al personale sanitario, che dovrà assistere i malati, ed ai soggetti a rischio di complicanze per patologie, per un totale di 8,6 milioni di soggetti entro la fine del 2009. Poiché i bambini e i giovani sono maggiormente suscettibili di tale infezione, e quindi sono serbatoi di diffusione della stessa, il Ministero (Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali Maurizio Sacconi nel *question time* del 22 luglio alla Camera dei Deputati) prende in considerazione l'ipotesi di vaccinare dal gennaio 2010 anche tale fascia di popolazione, che va dai 2 ai 27 anni (15,4 milioni di soggetti).

L'Oms a tale riguardo ha diverse strategie e discute con Governi e produttori anche per cercare di assicurare un'equità nella disponibilità del vaccino pandemico. Comunque, se fra i gruppi di popolazione da immunizzare la priorità va agli operatori sanitari, emerge dall'osservazione epidemiologica che le persone obese rischiano di più (pur ignorando se questa apparente vulnerabilità sia dovuta all'eccesso di peso o ad altre condizioni collegate all'obesità stessa) e che un alto rischio interessa anche i bambini piccoli per i quali, però, non c'è un vaccino specifico per proteggerli.

Intanto i lavori per produrre il vaccino contro l'influenza A/H1N1 sono avviati da almeno quattro aziende: Sanofi-Aventis (con la divisione vaccini Sanofi Pasteur), Novartis, GlaxoSmithKline e, forse, anche Wyeth.

A metà giugno le industrie farmaceutiche sono in grado di produrre un vaccino disponibile tra settembre ed ottobre.

È Novartis che inizia a produrre una piccola quantità di vaccino contro il virus A/H1N1 alcune settimane prima del previsto. Baxter assicura che il suo prodotto raggiungerà il mercato nel mese di

luglio. Entrambe le aziende utilizzano una nuova tecnologia basata sull'utilizzo di cellule anziché di uova di gallina per la messa a punto del vaccino e ciò consente di abbreviare i tempi: i *trial* clinici di Novartis, infatti, iniziano a luglio mentre Baxter ha già completato i *test* e presenta richiesta di autorizzazione al commercio non appena ha terminato alcune prove di produzione. Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline e Solvay puntano ad avere pronto il proprio vaccino entro la stagione influenzale nell'emisfero settentrionale.

Quella per l'influenza A/H1N1 si profila, dunque, come la più massiccia campagna di vaccinazione della storia dell'umanità.

Intanto a metà luglio l'Amministrazione Federale Statunitense ha stanziato per la strategia antinfluenzale pandemica governativa ben 1,8 miliardi di dollari che si aggiungono ai 7,5 miliardi destinati al fondo di emergenza; in Gran Bretagna il centro di analisi Oxford Economics valuta che l'epidemia possa arrivare a costare al Paese il 5% del Prodotto interno lordo. In Francia all'acquisto di vaccini è destinato 1 miliardo di euro mentre in Germania due miliardi. Entro la fine del 2009 dovrebbero essere pronte dosi per 375 milioni di persone con un richiamo a gennaio-febbraio (750 milioni in totale).

Ma l'Organizzazione mondiale della sanità stima che, tutte insieme, le aziende potranno produrre al massimo 4,9 miliardi di dosi di vaccino l'anno, lasciando parte dei 6,5 miliardi di abitanti della Terra senza protezione dal virus, soprattutto se saranno necessari più richiami per garantire una protezione totale.

La produzione del vaccino appare estremamente complessa: non si sa ancora quanto possa "rendere" in termini preventivi né si conoscono le quantità di antigeni necessarie in ogni dose. Il vaccino contro la "swine flu" serve rapidamente non tanto per impedire l'insorgenza dei sintomi, ma per salvare vite umane: se un vaccino evita a che è contagiato di finire in ospedale o, peggio, di contrarre un'infezione secondaria letale, è da ritenere efficace al 100%.

L'Italia è uno dei pochissimi Paesi europei ad avere un produttore di vaccino pandemico sul territorio nazionale: Novartis vaccines, infatti, ha una sede a Siena dove formulerà un vaccino contenente, oltre agli antigeni, una molecola particolare di adiuvante MF<sub>59</sub> (un successo della ricerca italiana e già impiegato da più di dieci anni nei vaccini antinfluenzali stagionali) utile ad aumentare la risposta immunitaria, proteggere da ceppi lievemente modificati, ridurre la quantità di antigene presente in ogni dose aumentando da due a quattro volte la disponibilità delle dosi stesse. Anche Glaxo punta sulla ricerca di un adiuvante. Sanofi-Pasteur MSD lavora su tutti i vaccini, adiuvati e non, a vari dosaggi.

In Italia lo scenario più ottimistico del Ministero ipotizza per fine marzo 2010 circa 4 milioni di contagi, vaccinando le categorie dei lavoratori essenziali, compresi gli operatori sanitari, e la restante popolazione a rischio entro metà novembre-fine anno. Se, poi, a febbraio si riuscirà a vaccinare anche i 12 milioni di giovani che rappresentano la popolazione scolastica, il Ministero prevede un arresto dell'epidemia in quanto fino ad oggi essi sono stati un grande veicolo di contagio, anche per la capacità del virus a colpire le persone al di sotto di 40 anni.

La società Vaxine il 27 luglio da l'annuncio in prima mondiale dei trial clinici del suo vaccino sintetico ricombinante sull'uomo che ha due autout decisivi rispetto a quello convenzionale di pollo: è più sicuro in quanto più puro, non si tresscina le sostanze tossiche come l'Rna, ma, soprattutto potrebbe rivelarsi più affidabile nell'evenienza di una mutazione del virus. A renderlo possibile sarebbe un coadiuvante aminoglicosidico (AdVax) che fungerebbe da booster di stimolazione del sistema immunitario riuscendo a mobilitare non solo gli anticorpi ma anche le cellule T, la quota intelligente del sistema immunitario. Il che significa che la copertura, entro certi limiti, può rimanere anche dinanzi ad una mutazione del virus, visto che le cellule T possono riconoscere l'assalitore anche se "camuffato".

24 ore dopo è seguito l'annuncio da parte dell'australiana Csl di Melbourne dell'inizio delle prove sull'uomo del sul vaccino prodotto da uova embrionate di pollo.

A fine agosto si potranno apprezzare gli effetti dei trial.

La sequenza produttiva del vaccino, in particolare, prevede: *l'individuazione dell'antigene corretto*, che è alla base della risposta immunitaria dell'organismo delle persone sottoposte a profilassi. Nel caso dell'influenza pandemica tutto inizia dal "*seme vaccinale*" ottenuto con le tecniche di genetica inversa, distribuito dall'Oms a partire dal 27 maggio scorso, su cui lavorano le aziende farmaceutiche.

Il ceppo vaccinale influenzale ha un genoma costituito da otto geni che codificano per le proteine virali. Una volta ottenuto il vaccino, occorre iniziare i *test* relativi alla sua sicurezza prima ancora di valutarne l'efficacia.

Occorre, quindi, essere certi che la somministrazione del vaccino stesso non induca reazioni da parte dell'organismo né effetti collaterali, né che possa determinare quadri patologici di alcun tipo.

Solo a questo punto possono partire le valutazioni sull'effettiva protettività del vaccino in questione. Per quanto riguarda il vaccino antipandemia la fase dei controlli di qualità è particolarmente attenta,

con il monitoraggio e lo studio degli eventi avversi gravi registrati dopo la somministrazione del vaccino.

Per garantire al ceppo vaccinale di crescere efficacemente nelle uova o in altro substrato cellulare occorre produrre un *virus ricombinante* con geni che consentano la rapida replicazione e geni di superficie del virus che sta circolando. Nel caso dell'H1N1, emoagglutinina e neuraminidasi, le proteine di superficie che vengono riconosciute dal sistema immunitario, sono stati analizzati ed inseriti nel ceppo vaccinale, contenente anche geni di altri virus influenzali. Dopo la replicazione il virione creato è distrutto per conservare solo le componenti utili per la risposta immunitaria protettiva e il preparato purificato.

Intanto la produzione a ritmi accelerati del vaccino per la nuova influenza in Europa, dove il trattamento dovrebbe essere disponibile anche due mesi prima rispetto agli Usa, preoccupa l'Organizzazione mondiale della sanità.

Ma l'Emea rende più celere il processo di approvazione del vaccino mirato contro il virus A/H1N1 ribadendo che sarà comunque un prodotto sicuro e disponibile nei tempi previsti. Alcuni Paesi, inoltre, fra cui Gran Bretagna, Grecia e Francia, sono orientati ad iniziarne l'uso il più presto possibile.

L'Emea, in particolare, consente alle compagnie produttrici del vaccino di *bypassare* i *trial* sull'uomo su vasta scala (quotidiano britannico Guardian) memore dell'esperienza dell'allarme suscitato in tempi recenti in occasione dell'influenza aviaria in cui l'Ente aveva disegnato un protocollo per dare una corsia preferenziale all'approvazione di un vaccino mirato anti-pandemia: l'idea era di condurre la maggior parte dei *test* prima di una pandemia, in modo che le aziende potessero inserire in seguito il virus pandemico nel vaccino quasi pronto e procedere con una pre-registrazione "al buio" (in gergo tecnico *mock-up*).

Quando le prime dosi saranno pronte, dunque, l'Emea le approverà per lo più basandosi sui dati dell'agente dell'influenza aviaria, simile sia nella sigla (H5N1) sia per la struttura all'H1N1.

L'Agenzia, poi, richiederà un continuo e regolare aggiornamento sugli effetti del vaccino garantendo che la sicurezza non è a rischio.

Insomma, tutto è fatto nel migliore dei modi in una situazione che è lontana dall'essere ideale giacché con l'approssimarsi della stagione invernale è necessario essere sicuri che il vaccino sia disponibile.

Il vicedirettore generale dell'Oms **Keiji Fukuda**, tuttavia, nello stesso periodo mette in guardia sui potenziali pericoli di vaccini non testati mentre gli Stati Uniti hanno optato per una via più prudente, reclutando a partire da agosto diverse migliaia di volontari per testare la sicurezza del vaccino i cui risultati si ritiene saranno comunque pronti in tempo per la campagna vaccinale di ottobre.

All'inizio di agosto le società vaccinali hanno già cominciato i test di sicurezza per il vaccino che di solito vengono effettuati solo su adulti volontari sani ma che in questo caso, vista la peculiarità della situazione, vengono fatti anche sui bambini. Entro gennaio, inoltre, il vaccino sarà testato anche sulle donne in gravidanza.

L'obiettivo in Europa è di fermare l'epidemia entro la primavera dell'anno prossimo per evitare che si prolunghi nella preoccupazione che il virus subisca variazioni diventando più aggressivo come è accaduto in passato.

La vaccinazione per l'influenza A/H1N1 in Italia sicuramente sarà gratuita perché lo Stato si assumerà l'onere della spesa e il vaccino potrebbe non essere disponibile nelle farmacie bensì nei dipartimenti di prevenzione delle Asl, dal momento che tutta la capacità produttiva delle aziende servirà a soddisfare le richieste fatte dai Governi. Inoltre, tutti gli Stati (fra cui l'Italia) si sono organizzati per prenotare i vaccini dalle aziende per assicurarsi le dosi necessarie, ma il vaccino non dovrebbe essere obbligatorio bensì spontaneo ancorché altamente consigliato.

Per quanto concerne i farmaci, infine, sono disponibili diversi tipi di antivirali per il trattamento dell'influenza: amantadina, rimantadina, oseltamivir e zanamivir. Mentre la maggior parte dei virus si sono rivelati suscettibili a tutti e quattro i farmaci, il nuovo virus influenzale è risultato resistente alla amantadina e alla rimantadina; pertanto solo oseltamivir (Tamiflu) e zanamivir (Relenza) sono raccomandati per il trattamento della nuova Influenza.

I farmaci antivirali non sono vaccini e non debbono essere usati a scopo preventivo, devono essere assunti sotto il controllo di un medico solo per il trattamento della malattia. Il Ministero, inoltre, giustamente sconsiglia i cittadini dall'acquisto dell'antivirale Tamiflu e di tutti i farmaci in genere, via Internet e ricorda che in Italia l'unico canale legale per l'acquisto di farmaci con obbligo di ricetta sono le farmacie. I farmaci venduti via Internet, infatti, possono essere contraffatti e quindi fortemente dannosi per la salute.

È bene ricordare, inoltre, che i farmaci antivirali vanno assunti solo in caso di necessità e dietro prescrizione medica. Acquistare tali farmaci nella convinzione che potrebbe essere utile averne alcune confezioni in casa è del tutto inutile sia perché non sono efficaci in via preventiva, sia perché l'uso

improprio comporta favorire la comparsa di virus resistenti mettendo a serio rischio la salute propria, dei propri familiari e della collettività.

A livello istituzionale, d'altro canto, appare quanto mai necessaria la razionalizzazione delle risorse disponibili di farmaci antivirali per non essere impreparati nel caso in cui ci si dovesse imbattere in un improvviso incremento dei contagi. Nel contempo, circa 12 milioni di dosi dei farmaci antinfluenzali Tamiflu e Relenza sono stati consegnati agli Stati in cui si stima la sussistenza di una condizione di potenziale bisogno nel breve termine.

Sulla loro efficacia, però, aleggiavano alcuni dubbi, espressi anche dal vertice dell'Organizzazione Mondiale della Sanità Oms, inerenti possibili insorgenze di resistenze.

In Italia per la profilassi e per il trattamento dei casi è stata potenziata la scorta nazionale di farmaci antivirali già in dotazione; Il Ministero, in particolare, nella Circolare del 22 luglio 2009 relativa a "Aggiornamento delle indicazioni relative all'impiego dei farmaci antivirali per l'influenza da virus influenzale A(H1N1)v" rivolta agli operatori sanitari, ha fornito indicazioni ulteriori riguardo l'uso corretto dei farmaci antivirali nel trattamento e la profilassi dell'influenza da nuovo virus A(H1N1).

D'altro canto, da vari livelli istituzionali, a partire dal viceministro alla Salute **Ferruccio Fazio**, è stata posta in evidenza l'inutilità di un accaparramento di farmaci antivirali contro la nuova influenza A/H1N1, fenomeno segnalato, in particolare, nelle farmacie romane nell'illusione che possano impedire l'insorgere della nuova influenza

La richiesta di antivirali è un fenomeno accentuatosi all'approssimarsi del periodo delle vacanze estive e per la convinzione che siano farmaci utile da avere in valigia.

In conclusione, pur constatando la velocità di diffusione del nuovo virus influenzale, va ammesso con soddisfazione sia che nei tempi attuali viaggia veloce anche l'informazione sia che la collaborazione dei Paesi coinvolti ha permesso alle autorità internazionali di individuare tempestivamente il pericolo, di segnalarlo e di seguirlo in ogni angolo del mondo.

I mezzi a disposizione della scienza, dal canto loro, hanno permesso di sequenziare rapidamente il genoma virale e di avviare gli studi per un nuovo vaccino.

Oggi, insomma, a differenza dei nostri avi, siamo in possesso di potenti strumenti di difesa.

Alla luce di queste riflessioni, tuttavia, appare non irrilevante prendere in debita considerazione la creazione di una rete internazionale, estesa in aree strategiche del pianeta (dove c'è maggiore promiscuità tra esseri umani ed animali), che sorvegli i virus nei cinque stadi che li fanno passare da patogeni negli animali fino a patogeni dell'uomo e che possa seguire l'evoluzione dei più pericolosi di tali virus permettendo di affrontarli con sempre maggiore tempestività in modo da limitarne quanto più possibile la diffusione e la letalità.



---

**Abstract da:**

Raimondo Villano, "Quaderno di sanità. L'influenza A (H1N1)", sotto l'Alto Patrocinio dell'International Committee on VirusPhere del World Academy of Biomedical Tecnology (UNESCO - Parigi) member Uati-Icet c/o BINTEL project (Bio Technologies for Sustainabol Development for Health); Presentazione del Prof. Giulio Filippo Tarro, già Allievo del Premio Nobel per la Medicina Albert Bruce Sabin (Chiron, settembre 2009).