



**Pandemia influenzale 2009-10, fra timori e speranze.
Informazioni per i professionisti della Sanità.**

Relazione di
E. Parodi e P. Crovari

giugno 2009

Pandemia influenzale 2009-10, fra timori e speranze. Informazioni per i professionisti della Sanità.

E. Parodi e P. Crovari

Sommario

Conoscenze di base sui virus influenzali

- Struttura e organizzazione funzionale pag. 2.
- Classificazione e nomenclatura pag. 2
- Ecologia pag. 3
- I cambiamenti antigenici pag. 3
 - Variazioni “minori” – antigenic drift pag. 3
 - Variazioni “maggiori” – antigenic shift pag. 4
- Epidemiologia dell’influenza umana pag. 4
 - Le pandemie e i periodi interpandemici pag. 4
 - L’epidemia di influenza aviaria da virus A/H5N1 pag. 6
 - Peso sanitario e sociale dell’influenza stagionale pag. 6

La nuova Pandemia 2009 – 2010

- Il virus pandemico e la sua origine pag. 8
 - Capacità di diffusione del nuovo virus pag. 8
 - Severità della nuova pandemia pag. 9
 - Che cosa ha insegnato l’esperienza Nord Americana di maggio-giugno 2009 pag. 10
- Probabile evoluzione dello scenario epidemiologico in Europa pag. 10 e in Italia nei prossimi mesi estivi. pag. 10
- Ipotesi sul periodo centrale della curva pandemia del prossimo autunno-inverno pag. 11

Conclusioni pag. 14

Bibliografia pag. 15

Figure pag. 18

CONOSCENZE DI BASE SUI VIRUS INFLUENZALI

STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI

I virus dell'influenza hanno una struttura complessa (fig. 1, 2 e 3).

La parte esterna è costituita da un involucro a doppio strato, quello più esterno, di natura lipidica, derivato dalla membrana della cellula in cui il virus si è replicato, mentre quello più interno (matrice M1) di natura proteica codificato dal virus.

Sporgono nettamente dall'involucro, in cui sono infisse, le "spikes" dell'emagglutinina (H) organizzata in trimeri, e della neuraminidasi (N) organizzata in tetrameri, che costituiscono le proteine di superficie del virus e che gli conferiscono una morfologia a "riccio di castagna".

La parte interna del virus contiene il genoma costituito da otto segmenti di RNA, rivestiti dalla nucleoproteina e legati fra loro dal complesso polimerasico.

I virus dell'influenza B e C presentano alcune differenze rispetto a quello di tipo A (ad esempio i virus di tipo B non hanno il canale ionico (M2); il genoma del tipo C ha solo 7 segmenti di RNA).

Funzione principale dell'emagglutinina è quello di ancorarsi ai recettori presenti sulla superficie delle cellule in cui il virus si replica (ad es. cellule dell'epitelio delle vie respiratorie).

La neuraminidasi interviene soprattutto nella liberazione del virus dalla membrana citoplasmatica delle cellule infette.

I vari segmenti del genoma, detti anche "geni", svolgono funzioni diverse: la polimerasi basica 1 (PB1), la polimerasi basica 2 (PB2) e la polimerasi acida (PA) codificano il complesso enzimatico che presiede alla replicazione virale; il segmento HA codifica la sintesi delle proteine che costituiscono l'emagglutinina; il segmento NP codifica la sintesi della nucleoproteina; il segmento NA codifica la sintesi delle proteine della neuraminidasi; il segmento NS codifica la sintesi di proteine non strutturali ma che svolgono una funzione importante nella replicazione virale. L'intero ciclo replicativo del virus, dal suo aggancio alla cellula ospite alla fuoriuscita di un elevato numero di nuove particelle virali complete, è schematicamente riportato nella figura 4.

CLASSIFICAZIONE E NOMENCLATURA

I virus influenzali sono classificati in tipo A, B, C, in base alle caratteristiche degli antigeni interni.

I virus di tipo A sono ulteriormente classificati in sottotipi in base agli antigeni di superficie, emagglutinina(H) e neuraminidasi (N).

Fino ad ora sono conosciuti 16 diverse emagglutinine e 9 neuraminidasi. Poiché i due antigeni possono associarsi casualmente fra loro è potenzialmente possibile un grande numero di combinazioni.

Ad oggi i sottotipi A che sono stati associati con la malattia umana sono H1N1, H2N2 e H3N2 (fig. 5). Della possibilità che altri sottotipi possano eccezionalmente causare malattia nell'uomo si dirà più avanti.

Le moderne tecniche di analisi e tipizzazione genetica dei virus influenzali hanno messo in evidenza che nell'ambito di ogni sottotipo sono identificabili sottogruppi ("lineages, "clade"). È possibile che in un futuro non remoto il sistema di classificazione venga ulteriormente modificato. Attualmente la nomenclatura dei singoli ceppi isolati considera: tipo, specie dal quale il virus è stato isolato (questo dato è omissso per i ceppi isolati dall'uomo), località dell'isolamento, numero assegnato dal laboratorio, anno di isolamento.

Nel caso del Virus A si aggiunge il sottotipo: ad es. A/Brisbane/10/07 [H3N2]: A/cicken/Hong Kong/220/97 [H5N1].

ECOLOGIA DEI VIRUS INFLUENZALI

Si ritiene che il serbatoio naturale dei virus di tipo A siano gli uccelli acquatici migratori. Supportano tale ipotesi il fatto che tutti i sottotipi conosciuti (16 di emagglutinina e 9 di neuraminidasi) sono stati isolati da detti animali, nonché le recenti analisi filogenetiche. Da questo serbatoio primitivo sarebbero derivati i virus presenti nelle varie specie di mammiferi (uomo, suini, equini, mammiferi marini, felini, canidi, etc.) (fig. 6). In ciascuna specie i virus hanno avuto un'evoluzione diversa per cui è possibile parlare di influenza umana, aviaria, suina, equina, etc. come fossero infezioni e malattie distinte. La barriera di specie è mantenuta soprattutto dalla specificità dei recettori presenti sulle cellule di rivestimento delle mucose delle vie respiratorie e/o intestinali, a cui si lega l'emagglutinina virale, che hanno una struttura chimica differente nelle diverse specie. Ad esempio i virus umani e i classici virus suini H1N1 si legano preferibilmente ai recettori contenenti SA_{2,6}Gal oligosaccaridi mentre la maggior parte dei virus aviari ed equini ha maggiore affinità di legame con SA_{2,3}Gal. Le cellule epiteliali della trachea dei maiali contengono sia recettori SA_{2,6}Gal sia SA_{2,3}Gal, il che spiega perché questi animali possono essere infettati sia da virus umani, sia aviari oltre che suini. Per questo motivo il suino è considerato il “vaso di ricombinazione” elettivo dei virus influenzali. La barriera di specie non è comunque insuperabile e casi di trasmissione diretta interspecie sono noti. L'esempio più conosciuto è la trasmissione diretta di virus aviari all'uomo (fig. 10). Serbatoio naturale dei virus di tipo B sarebbe l'Uomo, anche se segnalazioni di infezioni di altre specie animali compaiono sporadicamente in letteratura

CAMBIAMENTI ANTIGENICI DEI VIRUS INFLUENZALI

Con una felice espressione i virus influenzali sono stati definiti “Master of Metamorphosis” (De Jong, 2000). Si distinguono delle variazioni “minori” (antigenic drift) e delle variazioni “maggiori” (antigenic shift).

Variazioni “minori”

Il drift antigenico è il risultato di mutazioni puntiformi che si verificano naturalmente durante la replicazione virale in tutti i geni ed in particolare quelli dell'emagglutinina e della neuraminidasi. Le mutazioni possono modificare alcuni degli aminoacidi strutturali dei siti antigenici dell'emagglutinina e della neuraminidasi determinando uno slittamento antigenico di detti siti, rispetto al ceppo originario (fig. 7).

I virus che si replicano maggiormente subiscono il maggior numero di mutazioni puntiformi. È il caso dei virus umani che si replicano ogni anno in centinaia di milioni di soggetti.

L'emergere sulla scena epidemiologica di un virus driftato è favorita dalla pressione immunologica nei confronti del virus che ha circolato in precedenza, acquisita dalla popolazione attraverso infezioni naturali o vaccinazioni.

Varianti antigeniche minori prodottesi con detto meccanismo emergono ogni circa 3 anni per i virus umani AH3N2 e ogni circa 5 anni per i virus AH1N1 e B.

La costruzione di alberi filogenetici consentita dalle moderne tecniche di genotipizzazione documentano bene l'evoluzione dell'emagglutinina e della neuraminidasi virale indotta dal drift antigenico.

La continua evoluzione dei virus umani A e B rende necessario l'aggiornamento annuale dei vaccini stagionali.

Variazioni “maggiori”

Le variazioni “maggiori” (antigenic shift) hanno origine dal riassortimento del materiale genetico di due diversi virus, che infettano la stessa cellula. Dal riassortimento nasce un virus antigenicamente nuovo rispetto ai precedenti. Il riassortimento può avvenire fra due virus della stessa specie, ne è esempio il virus AH1N2 nato dal riassortimento avvenuto nell'uomo dei virus umani AH3N2 e AH1N1. Può invece avvenire fra due virus di diversa specie (ad es. un ceppo umano e uno aviario) che si incontrano e si replicano contemporaneamente nelle cellule di un ospite intermedio, quale il maiale che funziona da “vaso di ricombinazione”. Questo meccanismo ha dato origine ai nuovi virus umani che hanno causato le pandemie del 1957 e del 1968 nonché quella che sta ora iniziando.

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA UMANA

A partire dalla pandemia del 1918 e, con maggiore precisione, dall'isolamento del primo virus umano (1933), disponiamo di un panorama completo dell'epidemiologia dell'Influenza nell'uomo.

Le pandemie costituiscono le pietre miliari di questo lungo percorso; gli intervalli tra una pandemia e l'altra sono definiti “periodi interpandemici” (fig. 8, 13).

Le pandemie e i periodi interpandemici

Le pandemie sono originate dalla comparsa di un virus “nuovo” (virus pandemico).

Le caratteristiche di un ceppo pandemico sono:

1. Il virus deve essere antigenicamente nuovo. Vale a dire la popolazione mondiale presenta nei suoi confronti una immunità scarsa o nulla.
2. Il nuovo virus deve avere capacità di replicarsi nell'uomo e provocare la malattia.
3. Il nuovo virus deve avere la capacità di trasmettersi in modo efficiente da uomo a uomo.

La pandemia del 1918, denominata Spagnola, è stata causata da un virus AH1N1. L'individuazione dell'agente causale è avvenuta a posteriori, dapprima in base a studi di siero-archeologia che hanno evidenziato la presenza di anticorpi anti AH1N1 nei soggetti che avevano contratto la Spagnola, e di recente grazie alle ricerche che hanno permesso di “resuscitare” il virus in laboratorio partendo da campioni di tessuto polmonare di soggetti deceduti per Spagnola e conservati nel tempo.

Si ritiene che la pandemia del 1918 si sia originata in un'area agricola del Kansas (USA) nella primavera del 1918. Sarebbe stata portata in Europa dal contingente americano che ha partecipato alla prima guerra mondiale. In Europa si è avuta una prima ondata primaverile, clinicamente lieve, e una seconda rilevante ondata autunno-invernale, clinicamente severa, caratterizzata da elevata letalità, che ha riguardato in modo inusuale i giovani adulti (20-40 anni) (fig. 13).

Nel corso del biennio 1918-19 la pandemia ha coinvolto tutto il mondo.

Il successivo periodo interpandemico 1920-1956 è durato 37 anni. Sulla scena epidemiologica sono stati presenti costantemente virus AH1N1 e B. Il periodo è stato caratterizzato da annuali epidemie invernali (influenze stagionali) causate da varianti minori dei suddetti due virus.

Un drift particolarmente rilevante dell'AH1N1 si è avuto nel 1946-47 tanto che all'epoca si era parlato di pandemia.

La pandemia Asiatica è iniziata a fine gennaio 1957 nel Sud-est Asiatico (probabilmente in Cina) è stata causata da un virus di tipo A classificato come sottotipo H2N2.

Il nuovo virus è stato frutto del riassortimento tra un virus umano AH1N1 e un virus aviario (fig. 9). Il virus aviario ha ceduto 3 geni: H2, N2 e P1 mentre gli altri 5 geni appartenevano al ceppo umano. La pandemia si è diffusa rapidamente in Australia, India e Giappone (maggio '57), in Europa e negli USA si è registrato una modesta diffusione primaverile (8 giugno) ma l'onda epidemica è iniziata in autunno ed ha raggiunto l'acme nell'inverno 1957-58.

La pandemia è stata valutata clinicamente mite, specie se rapportata alla Spagnola. La quota di popolazione colpita è stata comunque elevata (circa il 25% della popolazione italiana).

Il successivo periodo interpandemico (1958-67) è durato 9 anni e ha visto sulla scena epidemiologica le varianti minori dei virus AH2N2 e B. È invece scomparso completamente il sottotipo AH1N1.

La pandemia del 1968 è iniziata a Hong-Kong nel mese di luglio. L'agente etiologico è stato denominato AH3N2.

Anche in questo caso il nuovo virus è stato frutto del riassortimento fra un virus umano (AH2N2) e uno aviario (fig. 9). In questo caso il ceppo aviario ha ceduto 2 geni: H3 e PB 1, mentre gli altri 6 provenivano dal virus umano. La pandemia si è estesa rapidamente nel Sud-est Asiatico; successivamente ha raggiunto l'Australia e in settembre l'India e l'Iran; in Europa e nel Nord America l'ondata epidemica si è sviluppata in coincidenza dell'autunno-inverno 1968-69.

In Italia e nel Regno Unito il primo picco epidemico non fu elevato come nel 1957; un secondo picco di entità poco dissimile dal primo si è realizzato nell'inverno successivo 1969-70. La pandemia è stata valutata clinicamente mite.

In quella circostanza fu messo in evidenza che anticorpi anti H3 erano presenti nei sieri raccolti prima del 1968 da soggetti anziani (>60 anni).

Questo, oltre a ridurre la morbosità in detta fascia di età, ha fatto pensare che la pandemia del 1898-1900 potesse essere stata causata da un virus correlato all'H3.

Il periodo interpandemico 1970-2008 può essere suddiviso in due parti. La prima 1969-1976 ha visto sulla scena epidemiologica varianti minori solamente del virus AH3N2 e B. La seconda parte è stata caratterizzata dalla ricomparsa nel maggio 1977 del virus AH1N1.

I primi segnali della diffusione del sottotipo AH1N1 (che era scomparso come già detto dopo la pandemia del 1957) sono venuti dalla Cina e dall'Unione Sovietica nel maggio 1977. Nell'inverno '77-78, per quanto riguarda i paesi della fascia temperata dell'emisfero Nord, detto virus ha avuto un'ampia diffusione specie fra i bambini in età scolare e nei soggetti nati dopo il 1956, che a differenza delle coorti più anziane non avevano mai contratto infezioni da virus AH1N1.

La stretta corrispondenza antigenica e filogenetica dei ceppi AH1N1 del 1977 con quelli isolati negli anni 50 ha fatto ritenere che detto virus sia accidentalmente sfuggito da qualche centro di ricerca. Il sottotipo AH1N1 è rimasto sulla scena epidemiologica fino ad oggi (unitamente al sottotipo AH3N2 e al tipo B) subendo vari drift antigenici e diventando agente causale principale di diverse epidemie stagionali [20].

Per questo è stato inserito nel vaccino stagionale che dal 1978-79 è diventato trivalente.

L'epidemia di influenza aviaria da virus A/H5N1

Le prime avvisaglie della più grande epidemia aviaria di tutti i tempi si sono avute a Hong Kong nel 1997. Tuttavia il focolaio fu rapidamente circoscritto con l'uccisione di alcuni milioni di polli.

Già in tale occasione il virus diede prova della sua capacità di trasmettersi all'uomo causando una malattia molto severa (18 casi di cui 6 letali).

L'epidemia è ripresa nell'autunno 2003 coinvolgendo gli allevamenti di pollame di tutto il Sud-est asiatico (Tailandia, Vietnam, Cambogia, Cina) diventando presto endemia con periodiche riaccensioni epidemiche.

Nel 2004-05 la possibilità che le persone che avevano contatti stretti con polli infetti (addetti agli allevamenti, pollivendoli di animali vivi, macellatori di polli, etc.) si infettassero a loro volta sviluppando una sindrome respiratoria grave si è evidenziata chiaramente (144 casi e 75 morti, fig. 12).

Nell'estate 2005, per opera di uccelli migratori, l'infezione si è estesa all'Eurasia e nell'autunno-inverno 2005-06 ha raggiunto gli allevamenti di molti Paesi europei, del Medio Oriente, dell'Egitto e, infine, del Centro Africa (fig. 11).

Laddove le misure di profilassi veterinaria sono più rigorose e le norme di igiene individuale e degli alimenti sono rispettate, i focolai epidemici sono stati circoscritti ed eliminati e non vi sono stati casi di malattia. Tuttavia l'endemia persistente a livello mondiale (solo le Americhe e l'Australia non sono state fino ad ora coinvolte) costituisce un costante pericolo non solo per gli allevamenti di pollame ma anche per l'uomo. Infatti, si teme fortemente che le persone infettate dal virus possano trasmetterlo ai familiari e ai contatti innescando, la classica catena uomo-uomo, tipica delle infezioni aerodiffuse.

Per prevenire questa possibilità sono stati prodotti vaccini specifici, alcuni dei quali autorizzati dall'Autorità Regolatoria USA (FDA) ed Europea (EMEA).

La comparsa del nuovo virus pandemico A/H1N1 ha attualmente distolto l'attenzione dal problema "aviaria". In realtà la situazione non è mutata. Lo documenta il persistere dello stillicidio dei casi umani che complessivamente hanno superato i 430 casi con una letalità del 67%. In particolare preoccupa il fatto che la contemporanea circolazione di virus umani, aviari e suini in un mondo dove la popolazione ha raggiunto i 6 miliardi e quello dei polli e maiali ha raggiunto valori record rispetto al passato, possa dare origine per riassortimento a virus antigenicamente nuovi di incerta severità.

Peso sanitario e sociale dell'Influenza Stagionale

Le pandemie costituiscono come già detto le pietre miliari dell'epidemiologia dell'influenza. Tuttavia le epidemie che caratterizzano i periodi interpandemici (fig.13) hanno un peso rilevante sulla salute della collettività.

Esse si verificano costantemente ogni anno. Nella fascia temperata del globo (boreale ed australe), che sono anche le più densamente abitate, si manifestano nella stagione invernale per cui sono comunemente denominate "influenza stagionale". Nelle fasce tropicali, l'influenza è presente in tutto l'arco dell'anno, anche se focolai epidemici si verificano saltuariamente, spesso nella stagione monsonica.

Le epidemie stagionali coinvolgono in genere dal 3 al 5% della popolazione con punte fino al 10% in rapporto all'entità del drift antigenico dei virus che ne sono la causa.

La figura 14, che riporta la stima dei casi di malattia influenzale (ILI) in Italia negli ultimi nove anni, illustra tale caratteristica.

La malattia ha generalmente esito favorevole (tasso di letalità attorno allo 0,1%) tuttavia il decorso può variare notevolmente da soggetto a soggetto (fig.15 – Sessa).

Va anche tenuto presente che oltre ai danni sanitari l'influenza ha importanti risvolti sociali (fig. 16).

Per questo le Autorità Sanitarie dei Paesi sviluppati hanno da tempo introdotto Programmi annuali di Prevenzione dell'influenza stagionale con vaccino trivalente (AH3N2; AH1N1 e B) finalizzato a ridurre l'influenza e le sue complicanze nei soggetti a rischio e richiedono alle Aziende la produzione di vaccini sempre più adeguati a questo programma di politica sanitaria.

LA NUOVA PANDEMIA 2009-10

Dai primi di maggio 2009 si è configurata una nuova tappa evolutiva dell'epidemiologia dell'influenza. È stato isolato negli Usa ed in Messico un virus del tipo A sottotipo H1N1 antigenicamente nuovo rispetto ai ceppi AH1N1 che hanno circolato dal 1976 ad oggi, capace di provocare la malattia nell'uomo, capace di trasmettersi con facilità da uomo a uomo.

Inizialmente detto virus ha iniziato a diffondersi negli USA, Messico e Canada e ha via via raggiunto la maggior parte delle nazioni del mondo [1, 22].

L'OMS, seguendo i criteri prefissati, ha spostato il livello delle fasi pandemiche dapprima al livello 4, dopo circa 15 giorni al livello 5, ed in fine l'11 giugno 2009 al livello 6 che corrisponde allo stato di pandemia in atto.

IL VIRUS PANDEMICO E LA SUA ORIGINE

Gli studi effettuati in particolare dal CDC-USA dimostrano che il nuovo ceppo virale è sorto per riassortimento fra due virus suini presenti in natura da diverso tempo:

- un ceppo virale AH1N1 suino, a sua volta derivato da un triplo riassortimento, che ha introdotto nel suo genoma segmenti di RNA di origine umana e aviaria; questo ceppo triplo riassortante circolava nei maiali americani da circa 10 anni senza creare particolari problemi sia per l'uomo sia per i maiali.
- un ceppo suino AH1N1 del lineage euroasiatico, ceppo che da lungo tempo causa sporadiche epidemie di influenza suina negli allevamenti europei ed asiatici, senza coinvolgimento dell'uomo (fig. 17) [11, 19, 17, 24, 26].

Se la ricombinazione è avvenuta nei suini di allevamenti messicani o statunitensi non è stato ancora stabilito [9]. Il nuovo virus ha mostrato scarsa tendenza a diffondere tra i suini, viceversa, trasmesso dal suino all'uomo ha dimostrato una elevata capacità di trasmettersi da uomo a uomo, diventando così un virus "umano". È probabile che l'iniziale trasmissione dai suini all'uomo sia avvenuta in Messico, vista l'impennata dei casi di influenza verificatasi alla fine della stagione invernale 2008-2009, segnalati dal Messico.

Premesso che tutte le conoscenze riguardo all'influenza causata dal nuovo virus AH1N1 di origine suina hanno carattere provvisorio, la caratterizzazione virologica dell'agente etiologico è comunque ormai abbastanza precisa [21].

Resta l'incognita se nel corso della sua diffusione mondiale il virus possa andare incontro a drift antigenici, ovvero riassortire ulteriormente con i virus stagionali o di altre specie animali.

Capacità di diffusione del nuovo virus

Il tasso di crescita di un'epidemia è determinato da due fattori: il numero delle persone infettate da ciascun caso e l'intervallo di tempo fra l'inizio dell'infettività di un caso e l'inizio della contagiosità dei casi secondari da esso provocati.

Il primo fattore è definito "tasso di riproduzione" (o forza di infezione) ed è abitualmente siglato come R. Se la malattia diffonde in una popolazione completamente suscettibile si usa la definizione "tasso basale di riproduzione" e la sigla R_0 .

Il secondo fattore è denominato "generation time" (Tg). Un più alto R_0 ed un più breve Tg rendono più veloce la diffusione del virus e maggiori le difficoltà di contenimento e mitigazione. La metodologia con cui i suddetti due parametri vengono stimati può essere diversa.

Diversi studi sono stati condotti per stimare R (o R_0) e Tg per la nuova influenza inizialmente in base ai dati messicani e successivamente in base ai dati di singoli focolai

epidemici negli USA o in Nazioni ove si è registrato un numero di casi relativamente elevato, quali ad esempio il Giappone. I valori del reproduction rate ricavati da detti studi sono stati in maggioranza stimati fra 1,4-1,6 con punte fra 2,2 e 3,1. Gli Autori li collocano come intermedi fra quelli dell'influenza stagionale (fra 1,2 e 1,5) e quelli delle precedenti pandemie, in particolare di quella del 1918 ($>4,0$) [7, 8, 18]. Il valore del Tg è probabilmente fra 3 e 5 giorni, non dissimile da quello dell'influenza stagionale. Come detto, gli studi effettuati nel periodo iniziale della pandemia forniscono solo indicazioni approssimative [10].

Severità della pandemia

Le fasi pandemiche dell'OMS sono basate sulla distribuzione geografica e sul numero dei casi di malattia.

Un parametro aggiuntivo molto utile per chi ha il compito di gestire eventi pandemici è quello di conoscere la severità della pandemia, in quanto può causare o individuare alcuni target che richiedano priorità di interventi e allocazioni di risorse.

L'OMS ha predisposto una guida per la valutazione della severità di una pandemia basata soprattutto sugli effetti che essa ha sulla salute umana e focalizzata principalmente a livello di popolazione piuttosto che individuale.

Sinteticamente la severità di una pandemia è legata a tre principali determinanti: 1) le caratteristiche del virus, e delle sue implicazioni epidemiologiche e cliniche; 2) la vulnerabilità della popolazione; 3) la capacità di risposta dei Servizi Sanitari e della collettività.

1) Nel complesso le manifestazioni cliniche causate dai diversi sottotipi del virus A sono abbastanza simili anche se qualche differenza è stata osservata.

L'esempio più eclatante è quello del 1918 in cui l'influenza è stata epidemiologicamente associata all'Encefalite letargica e ad un'alta prevalenza di polmoniti virali a carattere emorragico, manifestazioni che non si sono presentate nelle successive pandemie.

Un altro esempio è la più alta correlazione di crup con virus AH3N2 rispetto agli AH2N2.

Tuttavia fino ad ora non disponiamo di marcatori molecolari indicativi di maggiore o minore virulenza del virus.

Per quanto riguarda i parametri epidemiologici, oltre quelli già considerati (Ro e Tg), un parametro importante è rappresentato dal tasso di letalità (case fatality ratio).

Nel caso dell'influenza stagionale il valore di questo parametro è attorno allo 0,1%. Nelle pandemie del '57-58 è risultato fra lo 0,5 e l'1,0%, mentre nella Spagnola avrebbe superato il 2,0%.

2) La vulnerabilità della popolazione dipende da diversi fattori, in primis l'assenza pressoché totale nella popolazione di protezione immunitaria nei confronti del virus è ciò che consente di definirlo antigenicamente nuovo. Vi possono essere tuttavia segmenti di popolazione che fanno eccezione.

Nel caso del nuovo virus AH1N1, uno studio finalizzato a valutare la suscettibilità della popolazione nei suoi confronti è stato condotto dai CDC-USA su campioni di siero raccolti prima del 2009. È risultato che i bambini e gli adolescenti sono tutti completamente suscettibili al nuovo virus; il 3% degli adulti ed il 33% degli over 60 possiedono anticorpi neutralizzanti a livello considerato protettivo [5].

La presenza negli anziani di anticorpi verso il nuovo AH1N1 potrebbe essere dovuta a infezioni causate da un ceppo AH1N1 geneticamente simile all'attuale, che ha circolato negli anni '50 e precedenti.

Questo può spiegare perché fino ad ora i più colpiti dal nuovo virus sono stati i giovani, mentre la morbosità è stata nettamente inferiore negli anziani.

La vulnerabilità dell'ospite è legata anche, come è noto, alla presenza o meno di patologie concomitanti che favoriscono l'insorgenza di complicazioni nel caso il soggetto contragga

l'influenza. Si tratta dei soggetti definiti "a rischio", verso i quali è indirizzata elettivamente la vaccinazione stagionale contro l'influenza.

Non a caso nell'attuale statistica USA dei decessi per influenza da nuovo AH1N1 la maggior parte dei morti sono risultati soggetti "a rischio".

In molti Paesi in via di sviluppo il peso sanitario dell'influenza stagionale, nonché i segmenti di popolazione che sono sproporzionatamente colpiti, non sono ben documentati.

Ulteriori fattori, come malnutrizione, altre infezioni o malattie infettive (es: tubercolosi, Malaria, HIV, Polmoniti batteriche) potrebbero pure essere presenti.

3) La capacità di risposta della collettività e dei servizi Sanitari Nazionali e Regionali include:

- la facilità di accesso e la qualità dell'assistenza sanitaria a livello territoriale e ospedaliero
- l'esistenza e la conoscenza di Piani di Preparazione e Risposta
- la comunicazione e la mobilitazione sociale.

Da quanto esposto risulta chiaro che la severità di una pandemia può variare significativamente da un Paese ad un altro, fra differenti gruppi di popolazione e fra diverse aree geografiche. La severità può anche variare nel corso dello sviluppo dell'onda pandemica per cause di cambiamenti ad esempio della virulenza del virus, dell'ecologia della flora microbica responsabile delle complicazioni etc.

Che cosa ha insegnato l'esperienza del Nord America degli ultimi due mesi

Le osservazioni più interessanti sono, in sintesi, le seguenti:

- Forza di infezione (Ro) da 1,5 a 1,7
- Tasso di riproduzione (Tg) da 3 a 5 giorni -tasso di letalità:
 - o Messico attorno a 1,8%
 - o Stati Uniti attorno a 0,25%
 - o Canada attorno a 0,13%
- I casi di malattia accertata si sono verificati soprattutto nella fascia di popolazione più giovane (<30 a.)
- Le ospedalizzazioni e le morti hanno riguardato soprattutto persone con fattori di rischio.
- Il nuovo virus AH1N1 è risultato sensibile ai farmaci antivirali inibitori della neuraminidasi (Relenza e Tamiflu) mentre sono resistenti ai mantadani.
- La sorveglianza virologica ha documentato la circolazione contemporanea dei virus stagionali e del virus pandemico, anche se con il trascorrere delle settimane quest'ultimo ha preso il sopravvento.
- Dopo un iniziale incremento, in molti Stati si è registrato un declino della morbosità, con eccezione del Nord-Est USA.

PROBABILE EVOLUZIONE DELLO SCENARIO EPIDEMIOLOGICO IN EUROPA E IN ITALIA, NEI PROSSIMI MESI ESTIVI

È noto che fare previsioni riguardo all'Influenza è arte difficile. Tuttavia è utile formulare ipotesi che guidino i nostri interventi, salvo correggere il tiro di fronte a nuovi eventi imprevisti.

È molto probabile che nei prossimi mesi il numero di casi di Influenza andrà aumentando in tutto il mondo, pur con notevoli differenze tra le diverse aree geografiche [4].

Tenendo conto che in Italia ed Europa andiamo incontro all'estate, periodo climatico non favorevole alla diffusione di infezioni aerotrasmesse, che le scuole sono chiuse, è prevedibile una situazione di crescita lenta dei casi di malattia, con sporadici focolai epidemici e spostamento complessivo dell'onda epidemica verso l'autunno-inverno (fig. 18). Questo tipo

di evoluzione potrebbe essere vantaggioso se a metà autunno diventasse disponibile il vaccino pandemico [16].

Il conseguimento di tale obiettivo può essere favorito praticando in questa prima fase una strategia di sorveglianza “sensibile” (fig. 19).

Questa richiede :

- a) Il potenziamento dell’attività di sorveglianza epidemiologica da parte dei medici sentinella, al fine di individuare una risalita dei casi di Influenza (ILI) rispetto al livello base a cui si è tornati dopo la stagione invernale.
- b) L’allargamento dell’accertamento virologico. Fino ad ora in Italia l’accertamento virologico dei casi sospetti è stato praticato quasi esclusivamente su persone che rientravano dai paesi considerati infetti (Messico, USA, Canada) che avevano ricevuto precise istruzioni al riguardo dal servizio sanitario aeroportuale (USMAF).

Sembrirebbe utile ora praticare l’accertamento virologico anche ai casi “cl clinicamente” sospetti, vale a dire soggetti (specie fra 15 e 30 anni) che presentano un classico quadro clinico di influenza in una stagione inconsueta. Ai soggetti risultati positivi andrebbero applicate le misure di isolamento volontario del malato e di somministrazione profilattica di antivirali ai contatti stretti, misure che si sono dimostrate molto efficaci nel controllo dei casi singoli o di piccoli focolai epidemici.

Questa strategia richiede un notevole sforzo organizzativo che coinvolge i medici (di famiglia e dei pronto soccorso), i laboratori virologici e i servizi di collegamento fra loro, nonché uno specifico supporto economico.

Nel periodo finora considerato possono anche essere raccolte informazioni ulteriori sull’andamento e le caratteristiche della pandemia in altre parti del mondo. Al riguardo va tenuto presente che è probabile che, durante il nostro periodo estivo, la pandemia si espanda maggiormente nella fascia tropicale e soprattutto nella fascia temperata australe, ove sta per iniziare la stagione invernale. Seguire costantemente l’andamento epidemiologico a livello globale è quindi molto importante per orientare e affinare gli interventi previsti nel periodo di estesa diffusione della malattia.

IPOTESI SUL PERIODO CENTRALE DELLA CURVA PANDEMICA

È molto probabile che, allorché aumenta la diffusione comunitaria dell’infezione, la pandemia esploda coinvolgendo una quota di popolazione molto elevata 3, 5 volte maggiore di quella dell’influenza stagionale (fig. 20).

Il numero degli ammalati si distribuisce in un arco di tempo più o meno ampio, graficamente rappresentato come una curva con un ramo ascendente, una vetta e un ramo discendente (fig. 21).

- La curva epidemica può essere più o meno acuta ed elevata a seconda sia della forza di trasmissione del virus sia delle misure poste in atto per contenere la diffusione.

- La curva epidemica può iniziare e svilupparsi in tempi diversi nelle varie aree geografiche e nei singoli ambiti nazionali. Le conseguenze dell’elevato numero di ammalati di cui si è detto possono essere così sintetizzate:

- aumento delle richieste di intervento ai medici e pediatri di famiglia
- aumento degli accessi ai Pronto Soccorso e delle chiamate ai servizi di emergenza sul territorio (118 etc.)
- aumento dei ricoveri ospedalieri per complicanze respiratorie (polmonite) o per il disequilibrio di patologie preesistenti e controllate (fig. 21)
- aumento dei decessi (eccesso di mortalità associato all’influenza).

Il periodo di alta morbosità specie l’acme epidemico è caratterizzato anche da aspetti negativi di ordine non sanitario che gli anglosassoni definiscono “social disruption”.

Essi sono conseguenza dell'assenteismo dal lavoro di un considerevole numero di soggetti, molti dei quali operano in un settore chiave, ad esempio distribuzione energia elettrica, acqua potabile, gas servizi sanitari, ordine pubblico, trasporti.

Rilevante anche il riflesso sul sistema scolastico: le scuole possono essere chiuse per un certo periodo per rallentare la diffusione del contagio; in questo caso si pone il problema di chi accudisce i bambini che rimangono a casa, specie i più piccoli.

Le strategie di contenimento e mitigazione

Come è noto l'Italia dispone di un Piano Nazionale di Preparazione e Risposta dell'Influenza elaborato dalla Direzione Generale per l'Igiene Pubblica in collaborazione con il sottogruppo Influenza del CCM. Tale piano fornisce anche indicazioni per la preparazione di Piani Regionali, recepite dalla quasi totalità delle Regioni.

Non sembra quindi il caso di riproporre quanto già estesamente esposto in detti piani.

Ci si limiterà pertanto ad alcune considerazioni riguardo ai diversi strumenti previsti da detti piani.

La sorveglianza epidemiologica deve essere continua ed accurata, sia per monitorare l'andamento della pandemia sia per disporre di dati corretti e aggiornati da comunicare ai media. La sorveglianza virologica diminuisce di importanza per quanto concerne l'aspetto diagnostico e va rivolta a monitorare il verificarsi di resistenze verso gli antivirali ed eventuali drift antigenici.

L'isolamento domiciliare volontario degli ammalati mantiene la sua importanza. Il favorevole recepimento di tale misura da parte degli interessati dipende molto dall'azione di counseling espletata congiuntamente dai medici di famiglia e di sanità pubblica. L'utilità della chiusura delle scuole ad epidemia in atto è tuttora oggetto di discussione.

Per quanto riguarda l'**impiego degli antivirali** a fini terapeutici e profilattici, la comunità scientifica è concorde sull'evitare del loro uso o loro impiego indiscriminato per ridurre il rischio dell'insorgenza di resistenze come è accaduto lo scorso inverno per il Tamiflu nei confronti dei virus AH1N1 stagionali.

La WHO suggerisce che sia il clinico a decidere, caso per caso, tenendo conto dello stato del paziente e dei benefici che potrebbero derivarne a lui e/o ai contatti dei conviventi. La disponibilità di questi farmaci che rappresentano un'arma nuova rispetto a quelle disponibili in precedenza deve essere comunque assicurata [12].

Per quanto riguarda il **vaccino** le ricerche svolte dimostrano che l'immunizzazione con il vaccino usato nella stagione precedente e contenente un ceppo AH1N1 filogeneticamente recente non induce protezione verso il virus pandemico AH1N1.

Le aziende che producono vaccino stagionale, sia inattivato sia vivo attenuato, utilizzando i ceppi forniti dalla WHO hanno iniziato la produzione del vaccino pandemico dopo aver completato la produzione del vaccino stagionale 2009-2010 per l'emisfero Nord.

Le ricerche svolte per la realizzazione di un vaccino contro il virus aviario AH5N1 sono state molto utili, sia per sviluppare il processo produttivo sia per rendere il più rapide possibile le procedure di controllo richieste dalle autorità regolatorie.

Produrre un nuovo vaccino può comportare l'emergenza di problemi tecnici da risolvere in itinere che possono rallentare il ciclo produttivo. Tuttavia un arco di tempo non indifferente è richiesto per l'espletamento di controlli di sicurezza e di efficacia.

I controlli di qualità per la produzione di vaccino influenzale sono stati continuamente incrementati negli ultimi 20 anni, parallelamente al monitoraggio e allo studio degli eventi avversi gravi registrati dopo la somministrazione del vaccino.

Tutto ciò ha reso il vaccino influenzale un prodotto altamente sicuro. Tuttavia di fronte a un nuovo prodotto occorre essere ancor più esigenti riguardo alla sicurezza.

Non si può non ricordare che nel 1976 un vaccino prodotto con virus AH1N1 di origine suina, ritenuto erroneamente potenzialmente pandemico, fu somministrato a 40 milioni di americani e fu successivamente associato ad un incremento del rischio di Sindrome di Guillan Barrè dell'ordine di 10 casi per milione di vaccinati. Il non adeguato controllo degli allevamenti da cui provenivano le uova (animali infetti da campilobacter) è stato ritenuto la causa di quanto accaduto.

Le proiezioni fatte sulla base della produzione del vaccino AH5N1 consentono di ipotizzare che le prime dosi di vaccino monovalente AH1N1 saranno disponibili a sei mesi di distanza dall'inizio della produzione. Si stima che la capacità globale di produzione sia di uno-due miliardi di dosi per anno. Alcuni aspetti restano da definire uno è quello relativo all'impiego degli adiuvanti. È ben noto il ruolo che l'aggiunta di adiuvanti ha avuto nello sviluppo e realizzazione dei vaccini pandemici AH5N1. È quindi probabile che tale esperienza sarà utilizzata per il vaccino pandemico AH1N1.

L'uso di appropriati adiuvanti potrebbe ridurre la quantità di antigene che è necessario inserire nel vaccino, consentendo di aumentare il numero di dosi disponibile. Inoltre l'uso di adiuvanti potrebbe forse conferire una parziale protezione già dopo una sola dose, cosa non irrilevante in una situazione di carenza di vaccino e della necessità di procrastinare la somministrazione della seconda dose che costituisce il completamento del ciclo di immunizzazione di base del vaccino pandemico.

Considerato l'effetto "cross protection" di alcuni adiuvanti dovrebbe anche essere verificato se l'immunizzazione con vaccino adiuvato della stagione 2008-2009 che conteneva il ceppo AH1N1 Brisbane/5/07 ha indotto una risposta anticorpale e/o cellula mediata verso il ceppo pandemico, nonostante la notevole differenza antigenica dell'emagglutinina dei due virus.

Un altro problema importante è quello del programma di vaccinazione stagionale 2009-2010. Dal momento che anche l'influenza stagionale può produrre casi di malattia severa è importante tenere in considerazione l'andamento epidemiologico delle infezioni causate dai virus stagionali. Finora le reti di sorveglianza virologica degli USA e del Canada indicano che la circolazione dei virus stagionali persiste. È inoltre noto che i bambini vanno spesso incontro nella stessa stagione a più malattie respiratorie causate da virus diversi. D'altra parte gli anziani, a causa della "immunosenescenza", potrebbero essere scarsamente protetti nei confronti dei virus stagionali che hanno circolato mentre erano in età avanzata e, viceversa, una parte considerevole di essi potrebbe essere naturalmente protetta nei confronti del virus pandemico, grazie a infezioni subite in gioventù da parte di un virus influenzale antigenicamente correlato all'attuale virus pandemico.

Ne consegue che la vaccinazione stagionale degli anziani dovrebbe essere mantenuta nell'attesa di disporre del vaccino pandemico. In qualche occasione potrebbe essere anche presa in considerazione l'opportunità di raccomandare l'immunizzazione dei bambini (6 mesi - 2 anni) con vaccino stagionale trivalente, per ridurre sia la morbosità sia la diffusione dei virus stagionali di cui i bambini costituiscono il principale serbatoio.

La WHO non ha ancora preso posizione ufficiale al riguardo ma al momento sembra orientata verso questa strategia.

Un altro punto su cui rimeditare è quello delle priorità da seguire nell'immunizzazione con il vaccino pandemico, quando esso sarà disponibile [15].

Le decisioni delle varie autorità nazionali sono riportate nei relativi Piani di Preparazione e Risposta, tuttavia l'esperienza dei primi mesi della pandemia può suggerire qualche ritocco.

Nel complesso si dispone oggi di una serie di nuove possibilità di intervento che se applicate al momento opportuno nel modo opportuno, come indicato dai Piani di Preparazione e Risposta, possano mitigare significativamente l'andamento epidemiologico e i danni causati dalla pandemia (fig. 22).

CONCLUSIONI

- La nuova pandemia di influenza, da tempo attesa è arrivata ed ha iniziato il suo iter a livello mondiale. La WHO ha ufficializzato l'evento dichiarando l'11 giugno 2009 l'inizio della fase 6.
- Agente etiologico è un virus influenzale di tipo A sottotipo H1N1 antigenicamente nuovo rispetto ai ceppi umani che hanno circolato negli ultimi 60 anni.
Il virus pandemico è originato da riassortimento fra due virus, che circolavano da tempo nei maiali, uno dei quali derivante da un triplo riassortimento fra un virus umano, aviario e suino. Questo nuovo virus, trasmesso all'uomo, si è dimostrato capace di provocare una malattia clinicamente simile alla "classica" influenza e trasmettersi direttamente da uomo a uomo per via aerea, come i virus influenzali umani fino ad ora noti.
Focolaio di origine del nuovo virus è il Nord America.
Da quanto rilevato durante le fasi pandemiche 4, 5 e inizio fase 6 negli USA, Messico e Canada, risulta che il virus pandemico ha una capacità di diffusione interumana leggermente superiore a quella dei virus influenzali di tipo A che sono causa dell'influenza stagionale.
- La "severità" della pandemia, valutata attraverso vari parametri epidemiologici tra cui il tasso di letalità, è risultata leggermente superiore a quella dell'influenza stagionale negli USA e in Canada, mentre in Messico è risultata nettamente più elevata.
Le suddette valutazioni effettuate su un numero relativamente modesto di ammalati sono "provvisorie" e suscettibili di variare col tempo e con l'estendersi della malattia a livello mondiale.
- In Europa e in Italia il virus pandemico è stato introdotto da viaggiatori provenienti dal Nord America. In diversi casi è stato da questi trasmessa ai contatti conviventi. La diffusione comunitaria sembra per ora non elevata, anche se nuovi casi accertati vengono segnalati ogni giorno.
- Il Piano Nazionale e quelli Regionali di Preparazione e Risposta restano la guida base per affrontare la pandemia.
- In questo periodo iniziale l'obiettivo principale è quello di rallentare il più possibile la diffusione del virus al fine di spostare l'onda epidemica al periodo post-estivo, quando potrebbe essere disponibile un vaccino specifico per il virus pandemico. Quest'obiettivo potrebbe essere raggiunto potenziando la rete di sorveglianza epidemiologica e virologica in modo da renderlo il più possibile "sensibile". Ciò potrebbe consentire di circoscrivere efficacemente i singoli casi e i piccoli focolai di infezione tramite l'isolamento volontario domestico e il sapiente utilizzo terapeutico e/o profilattico degli antivirali. Il fattore climatico e la fine dell'anno scolastico, con la chiusura delle scuole, sono alleati importanti.
Questo periodo di relativa calma deve essere utilizzato anche per un "aggiornamento flash" del personale sanitario e parasanitario, rinfrescando le loro conoscenze sull'evento pandemico e segnalando loro la difficile situazione in cui potremmo trovarci tra pochi mesi. È importante suscitare lo spirito di squadra facendo risaltare come nelle emergenze sanitarie tutte le competenze siano chiamate in causa e debbano interagire sinergicamente. La comunicazione sociale va mantenuta "soft", vale a dire continua, oggettiva ma senza creare allarmismi prematuri.
- Il periodo dell'ondata epidemica che abbiamo ipoteticamente collocato nell'autunno-inverno 2009-2010 sarà senza dubbio più difficile da gestire di quello precedente.
I Professionisti della Sanità di ogni tipologia e livello saranno chiamati ad impegnarsi al massimo delle loro possibilità. La comunicazione e la mobilitazione sociali diventeranno critiche. Oltre a fornire, con continuità, notizie oggettive e complete sulla situazione

sanitaria e informazioni su dove bisogna rivolgersi per reperire farmaci o risolvere situazioni particolari, la comunicazione dovrà essere indirizzata a incoraggiare una positiva mobilitazione sociale nonché alla solidarietà reciproca.

- Di fronte ad un evento epocale, come una pandemia, dobbiamo essere consci che affrontarlo in un paese come l'Italia è un privilegio rispetto a chi vive in altre parti del mondo. Dobbiamo anche ricordare che è la prima volta che il genere umano (che rispetto all'ultima pandemia è raddoppiato) affronta una pandemia influenzale con armi nuove, quali gli antivirali, un vaccino (in cantiere) e una predisposizione organizzata a livello mondiale, nazionale e regionale.

Vi sono quindi le condizioni per affrontare quanto accadrà, psicologicamente preparati e con spirito positivo.

- Quanto si è imparato, organizzato e realizzato “prima” sarà di grande ausilio nel momento dell'emergenza.

Bibliografia

1. Baden LR, Drazen JM, Kritek PA, et al. *H1N1 influenza A disease-information for health professionals*. N Engl J Med 2009 Jun 18; 360(25):2666-7.
2. Belshe RB. *Implications of the emergence of a novel H1 influenza virus*. N Engl J Med 2009 Jun 18; 360(25):2667-8.
3. Boëlle PY, Bernillon P, Desenclos JC. *A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A(H1N1) from the outbreak in Mexico, March-April 2009*. Euro Surveill 2009 May 14;14(19).
4. Butler D. *Swine flu attention turns to the tropics*. Nature 2009 May 28;459(7246):490-1.
5. Centers for 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 May 22;58(19):521-4.
6. Chowell G, Nishiura H, Bettencourt LM. *Comparative estimation of the reproduction number for pandemic influenza from daily case notification data*. J R Soc Interface 2007 Feb 22;4(12):155-66.
7. Coulombier D, Giesecke J. *Why are Mexican data important?* Euro Surveill 2009 May 14;14(19).
8. Dowdle WR. *Influenza pandemic periodicity, virus recycling, and the art of risk assessment*. Emerg Infect Dis 2006 Jan;12(1):34-9.
9. Editorial team. *To baptise a virus and its disease*. Euro Surveill 2009 May 28;14(21).

10. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. *Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings*. Science 2009 May 14.
11. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. *Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans*. Science 2009 May 22.
12. http://ecdc.europa.eu/en/Health_Topics/influenza/antivirals.aspx
13. <http://www.nature.com/news/2009/090511/full/news.2009.469.html>
14. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>
15. Lipsitch M, Riley S, Cauchemez S, et al. *Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic*. N Engl J Med 2009 May 28.
16. Melidou A, Gioula G, Exindari M, et al. *Influenza A(H5N1): an overview of the current situation*. Euro Surveill 2009 May 21;14(20).
17. Nelson MI, Viboud C, Simonsen L, et al. *Multiple reassortment events in the evolutionary history of H1N1 influenza A virus since 1918*. PLoS Pathog 2008 Feb 29;4(2):e1000012.
18. Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, et al. *Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan*. Euro Surveill 2009 Jun 4;14(22).
19. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. *Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans*. N Engl J Med 2009 Jun 18;360(25):2605-15.
20. Potter CW. *Chronicle of influenza pandemics*. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. *Textbook of influenza*. London: Blackwell Science 1998: 3-18.
21. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al. *Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene*. Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Feb 16;96(4):1651-6.
22. Salomon R, Webster RG. *The influenza virus enigma*. Cell 2009 Feb 6;136(3):402-10.
23. Shetty P. *Preparation for a pandemic: influenza A H1N1*. Lancet Infect Dis 2009 Jun;9(6):339-40.
24. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. *Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009*. N Engl J Med 2009 Jun 18;360(25):2616-25.
25. *Swine influenza: frequently asked questions*. Wkly Epidemiol Rec 2009 May 1;84(18):149-51.

26. Trifonov V, Khiabanian H, Rabadan R. *Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus*. N Engl J Med 2009 May 27.
27. WHO. *Pandemic influenza preparedness and response*. April 2009.

FIGURE

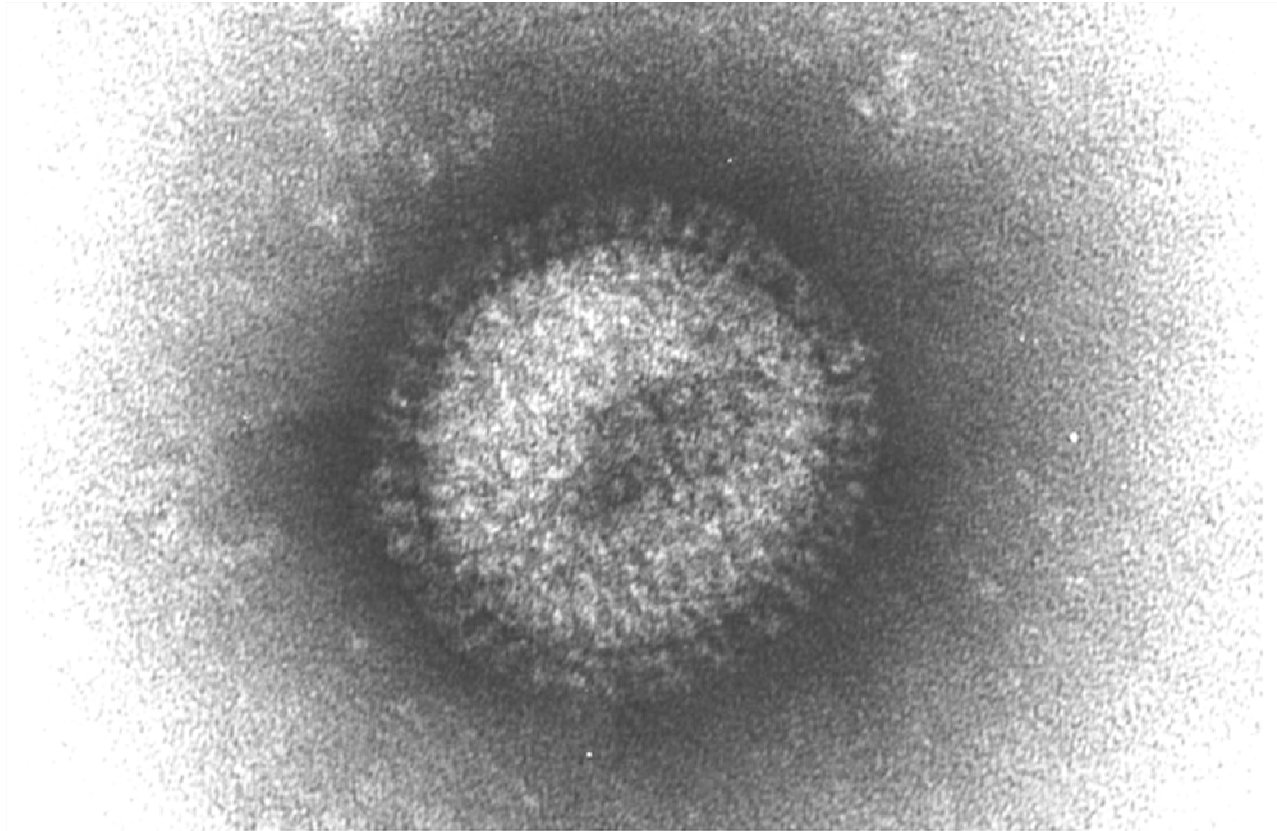


Fig. 1 *Virus influenzale al microscopio elettronico (x 800.000)*



Fig. 2 – Virus influenzale al microscopio elettronico (x 800.000)

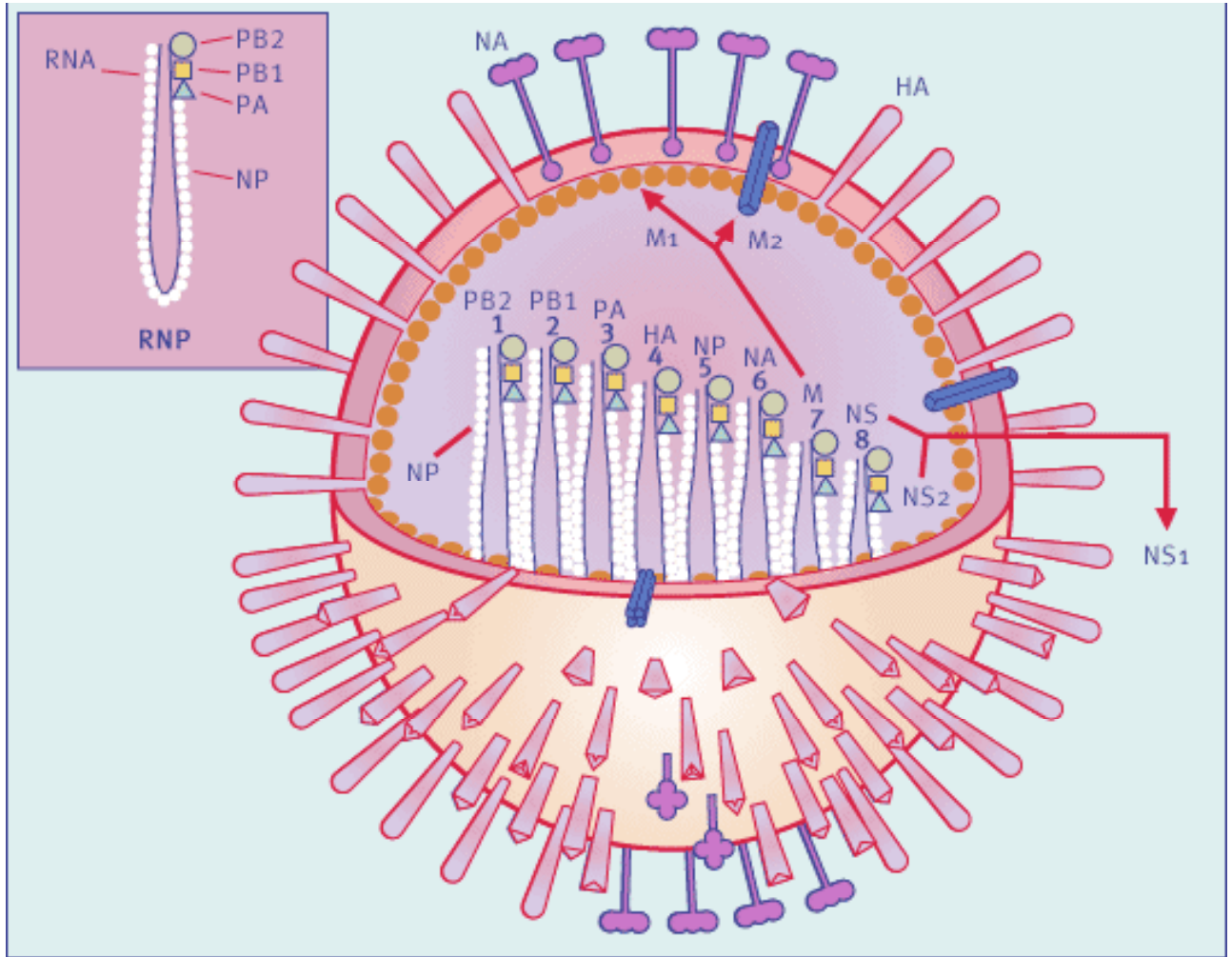


Fig. 3 – Schema della struttura del virus influenzale

Classificazione dei virus influenzali

Tipo A

- Numerosi sottotipi (H/1-14; N/1-9) e varianti minori (ceppi)
- Serbatoio: uomo ed animali (equini, suini, uccelli, mammiferi marini, etc.)

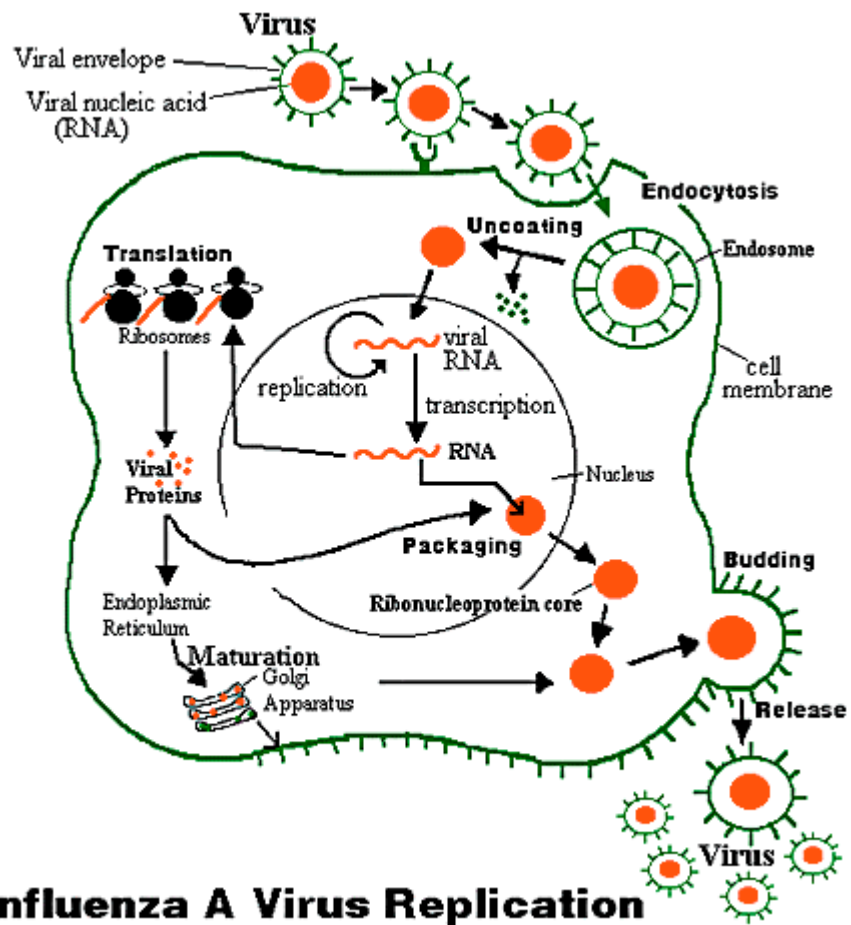
Tipo B

- Nessun sottotipo - solo varianti minori
- Serbatoio: esclusivamente umano

Tipo C

- Nessun sottotipo
- Serbatoio: umano

Fig . 4 – Classificazione dei virus influenzali



Influenza A Virus Replication

Fig. 5 Ciclo replicativo dei virus influenzali

Serbatoi del Virus influenzale di tipo A

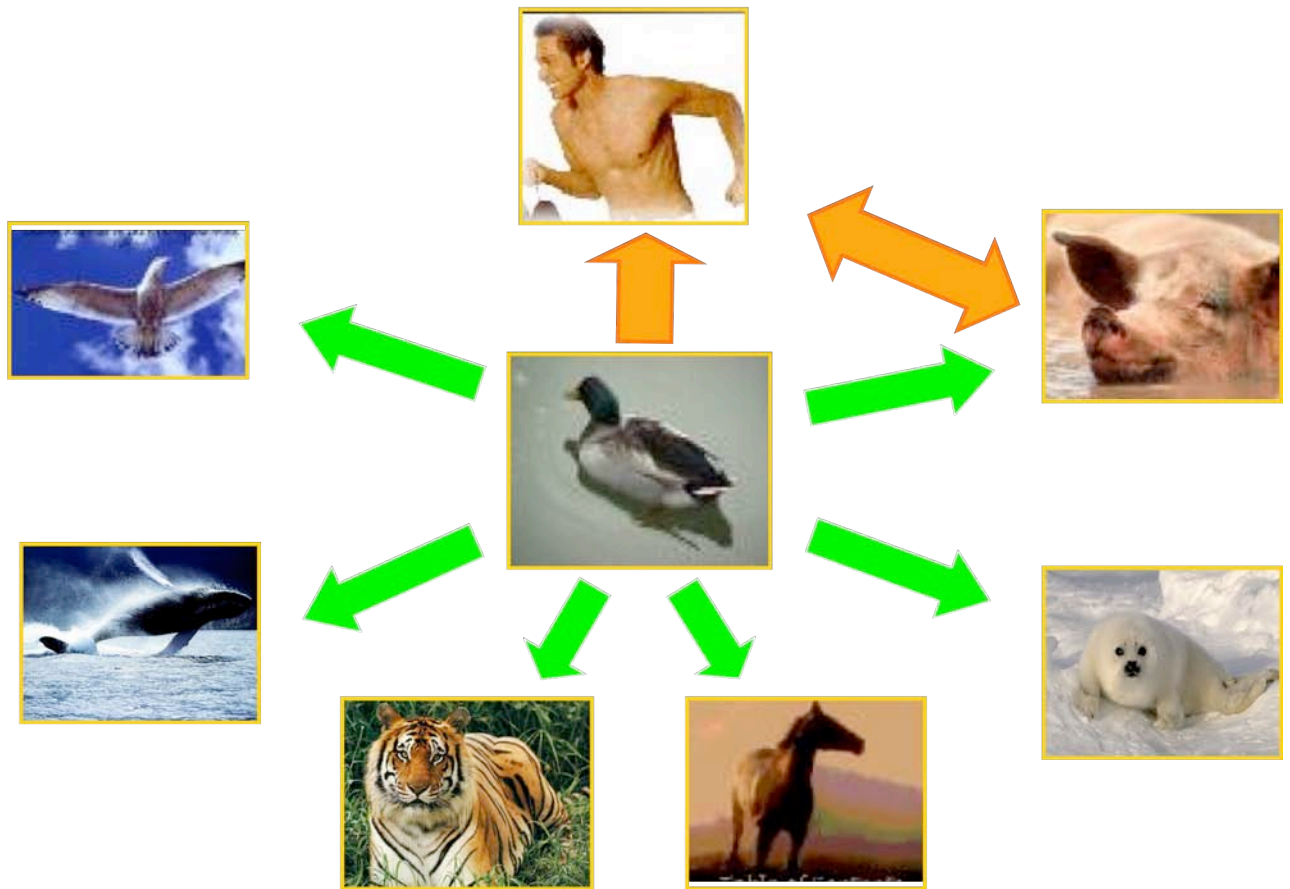


Fig. 6 – Serbatoi naturali dei virus influenzali

Mutazioni puntiformi

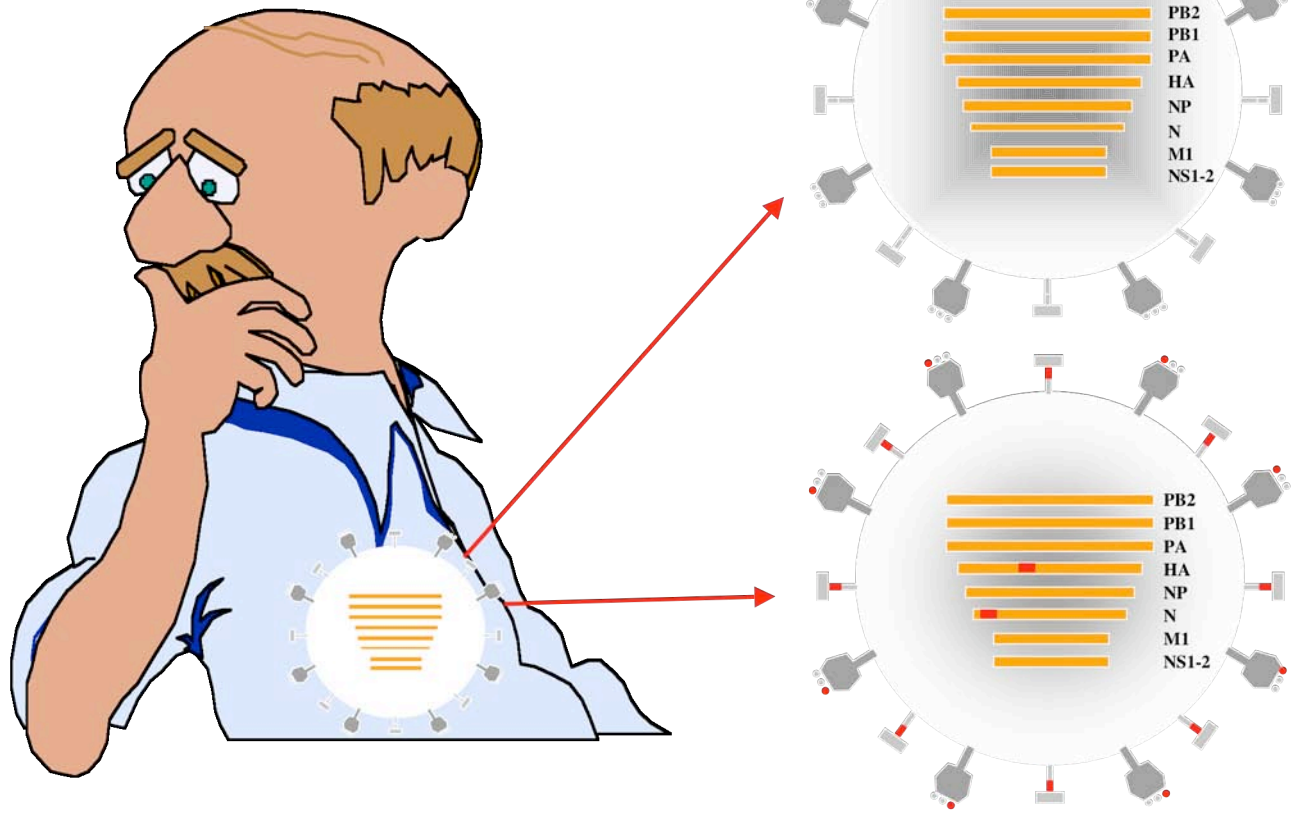


Fig. 7 – Schema delle mutazioni puntiformi

Cronologia di comparsa delle principali varianti "maggiori" del virus influenzale A

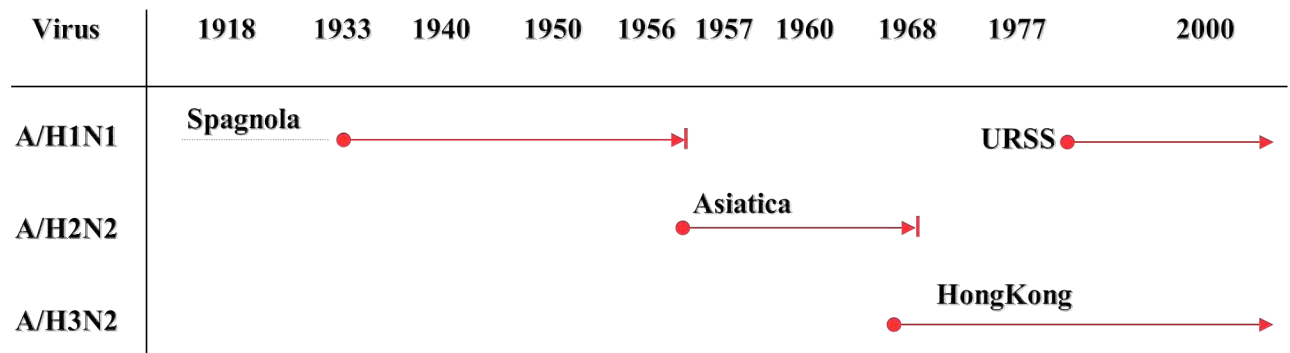


Fig. 8 – Cronologia delle pandemie

GENETIC REASSORTMENT BETWEEN HUMAN AND AVIAN CLADE

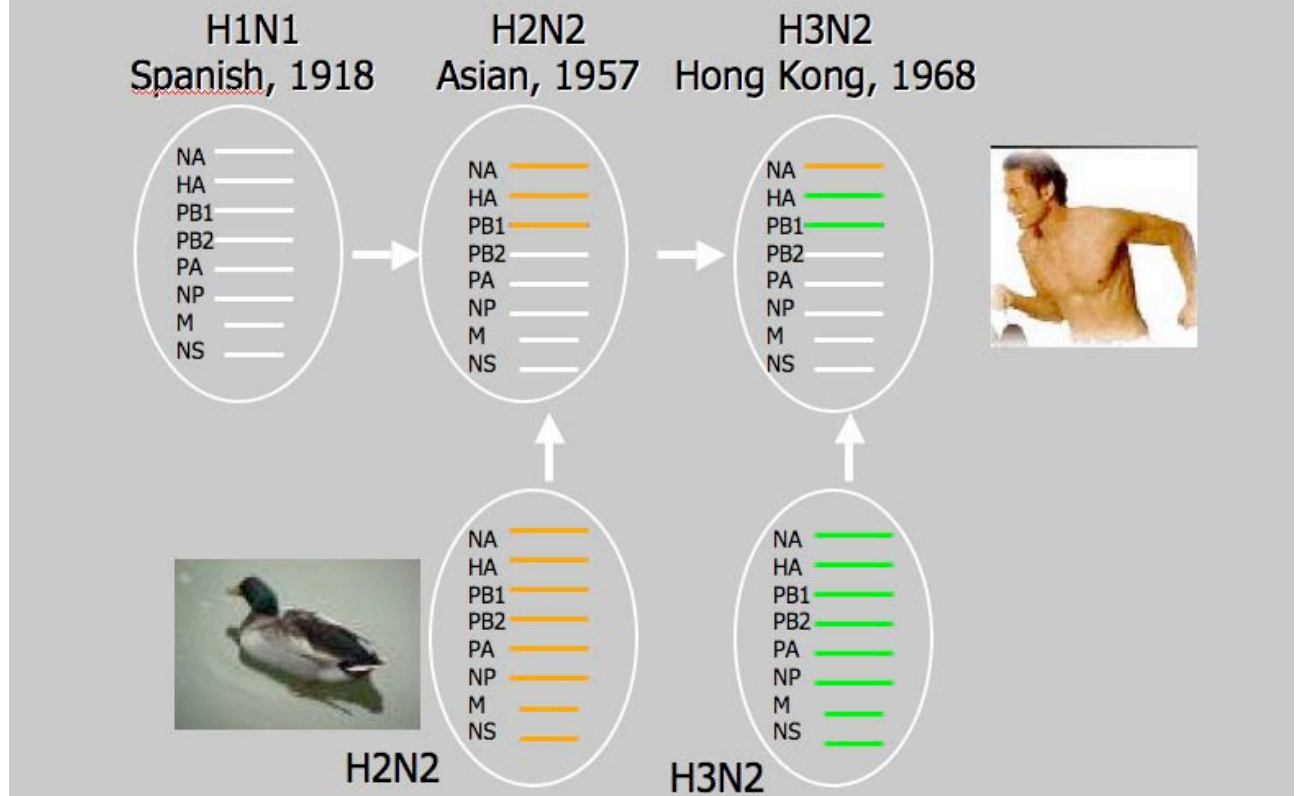


Fig. 9 – Origine per riassortimento dei virus pandemici A/H2N2 (1957) e A/H3N2 (1968)

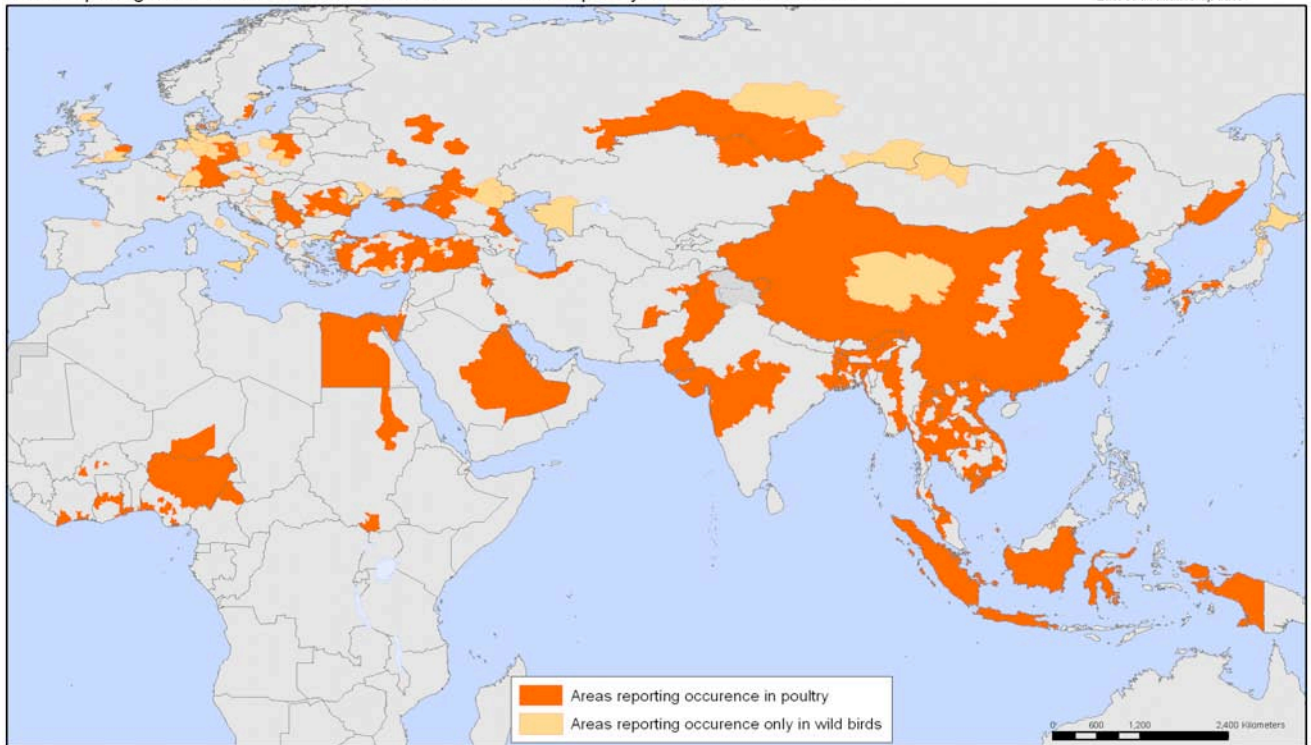
Casi di trasmissione diretta di virus aviari all'uomo non seguiti da Human Spread

H7N7	1981, USA	1 caso di congiuntivite
H7N7	1996, Gran Bretagna	1 caso di congiuntivite
H5N1	1997, Hong Kong	18 casi (6 morti)
H9N2	1999, Cina Meridionale	5 casi (nessuna complicanza)
	1999, Hong Kong	2 casi (nessuna complicanza)
H5N1	2003, Hong Kong	5 casi (2 morti)
H7N7	2003, Olanda	87 casi (1 morto)
H5N1	2004, Thailandia-Vietnam	55 casi (42 morti)

Fig. 10 – Casi di trasmissione diretta di virus aviari all'uomo

Areas reporting confirmed occurrence of H5N1 avian influenza in poultry and wild birds since 2003

Status as of 12 December 2008
Latest available update



 World Health Organization
© WHO 2008. All rights reserved

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Organisation for Animal Health (OIE) and national governments
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS), World Health Organization

Fig. 11 – Mappa dell'evoluzione dell'endemia da A/H5N1 negli uccelli (migrante e pollame)

Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO

2 June 2009

Country	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		Total	
	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths	cases	deaths
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Cambodia	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	0	0	8	7
China	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	38	25
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	27	4	78	27
Indonesia	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	0	0	141	115
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao People's Democratic Republic	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	3	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	4	4	111	56
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	38	12	433	262

Total number of cases includes number of deaths.
WHO reports only laboratory-confirmed cases.
All dates refer to onset of illness.

Fig .12 – Numero cumulativo dei casi umani confermati di influenza aviaria A/H5N1

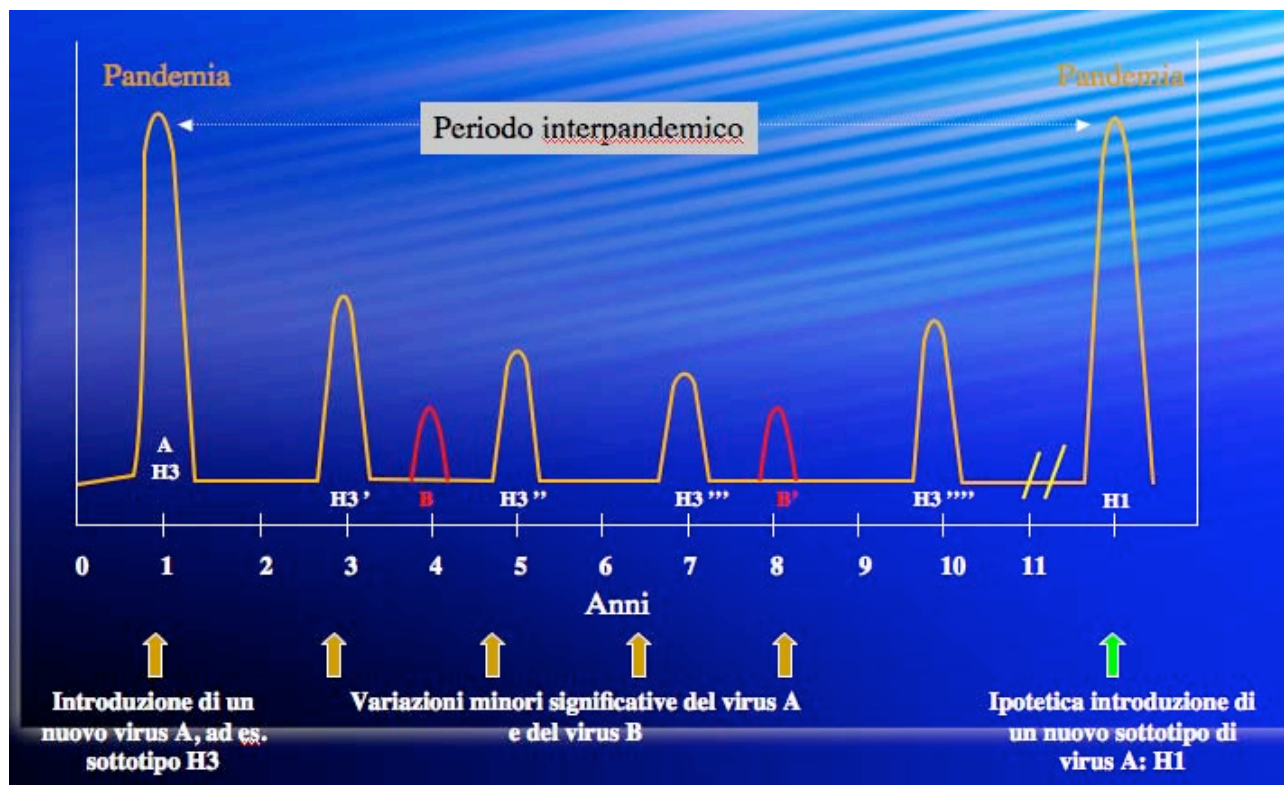


Fig .13 – Schema dell'andamento epidemiologico dell'influenza in seguito alla comparsa di una variante “maggiore” di tipo A (pandemia) e delle varianti “minori” di tipo A e B (periodo interpandemico)

Fig. 14 - Influenza stagionale - casi stimati di Influenza (ILI) in Italia per stagione invernale e per classi d'età (dati CIRI-IV)

Anno	Periodo epidemico	Durata	0-14 9.205.859	15-64 39.052.164	≥ 65 8.463.366	Totale 56.721.389
1999-00	Dic.-Febb.	9 sett.	797.535	2.680.947	313.653	3.792.135
2000-01	Genn.-Febb.	6 sett.	808.699	825.999	48.459	1.683.157
2001-02	Genn.-Mar.	8 sett.	1.148.570	1.347.795	114.795	2.611.160
2002-03	Genn.-Mar.	11 sett.	1.484.000	2.179.028	257.326	3.920.354
2003-04	Genn.-Mar.	12 sett.	776.380	1.405.700	216.650	2.398.730
2004-05	Dic.-Mar.	13 sett.	1.815.000	3.170.000	540.000	5.525.000
2005-06	Genn.-Mar.	10 sett.	560.830	740.820	87.934	1.389.584
2006-07	Genn.-Mar.	10 sett.	1.100.000	1.430.000	150.000	2.680.000
2007-08	Genn.-Mar.	11 sett.	934.011	1.551.953	140.152	2.626.116

Conseguenze dell'influenza: studio su 1.000 pz. con influenza

- 400 si curano e guariscono da soli
- 600 richiedono un consulto medico (diretto o indiretto)
- 210 sviluppano una complicanza
 - 115 a carico delle alte vie aeree
 - 95 a carico delle basse vie aeree
 - 3 sviluppano una polmonite
- 1 paziente viene ricoverato per polmonite
- 3 pazienti vengono ricoverati per altri motivi

Fig. 15 - *Sessa A, Family Practice 2001*



Fig. 16 – Influenza : danni e costi

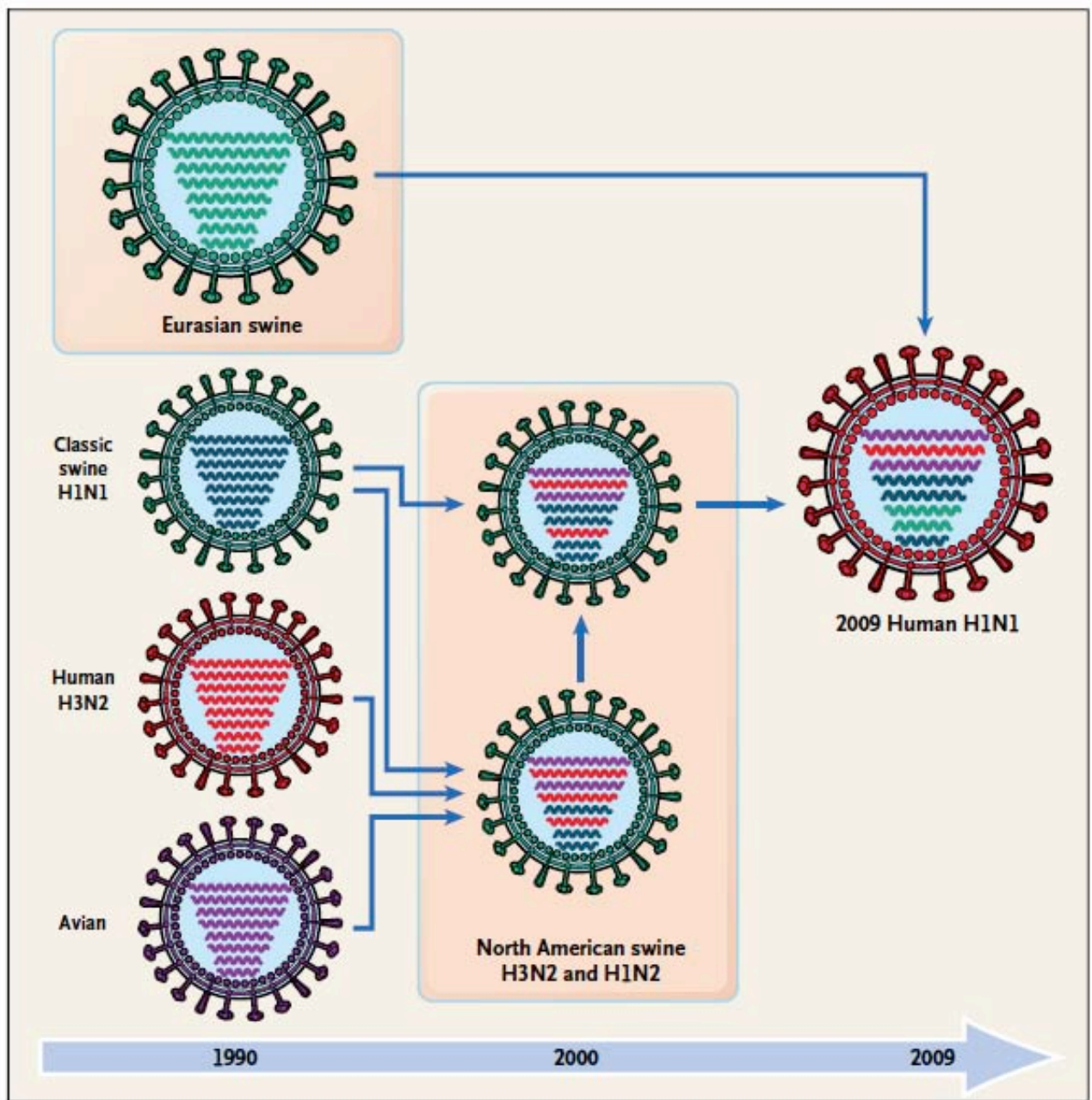
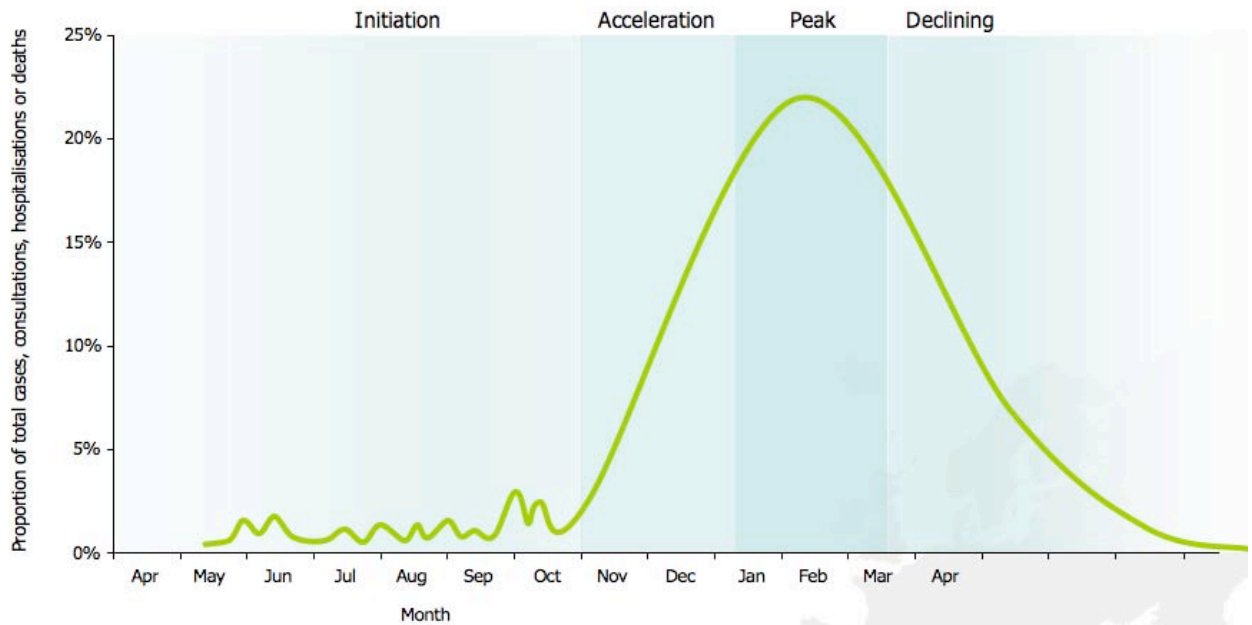


Fig. 17 – Storia degli eventi di riassortimento nell’evoluzione ed origine del nuovo virus pandemico A/H1N1 2009. (da Vi. Trifonov et Al. N ENGL J MED 10.1056/NEJMP0904572)

Fig. 18

One possible European scenario — summer 2009



In reality, the initiation phase can be prolonged, especially in the summer months. What cannot be determined is when acceleration takes place.

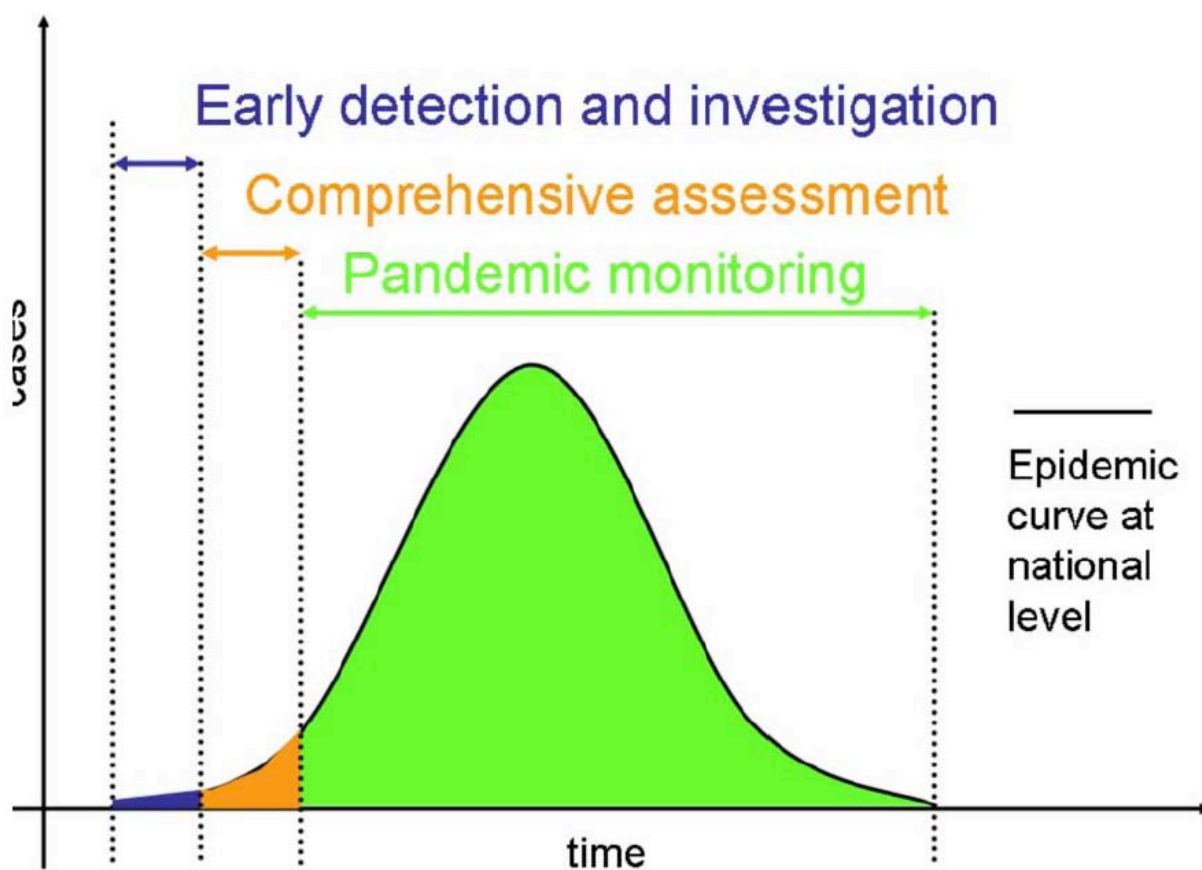


Fig.19 – Fasi in cui può essere suddivisa la curva pandemia in ordine all'applicazione di appropriate strategie di intervento. (da WHO , 2009)

Fig. 20

Seasonal influenza compared to pandemic — proportions of types of cases

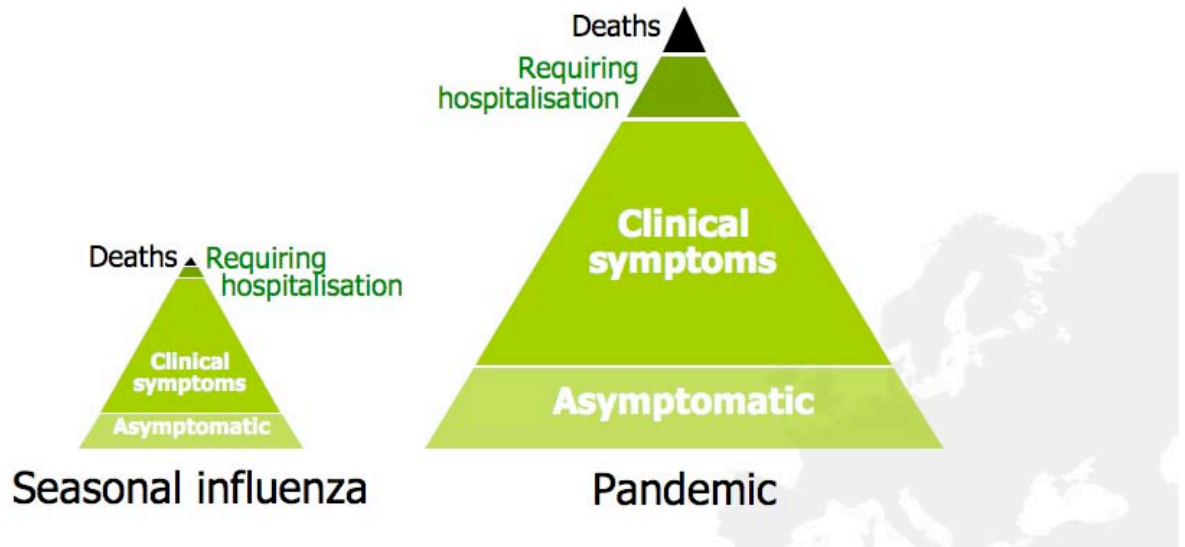
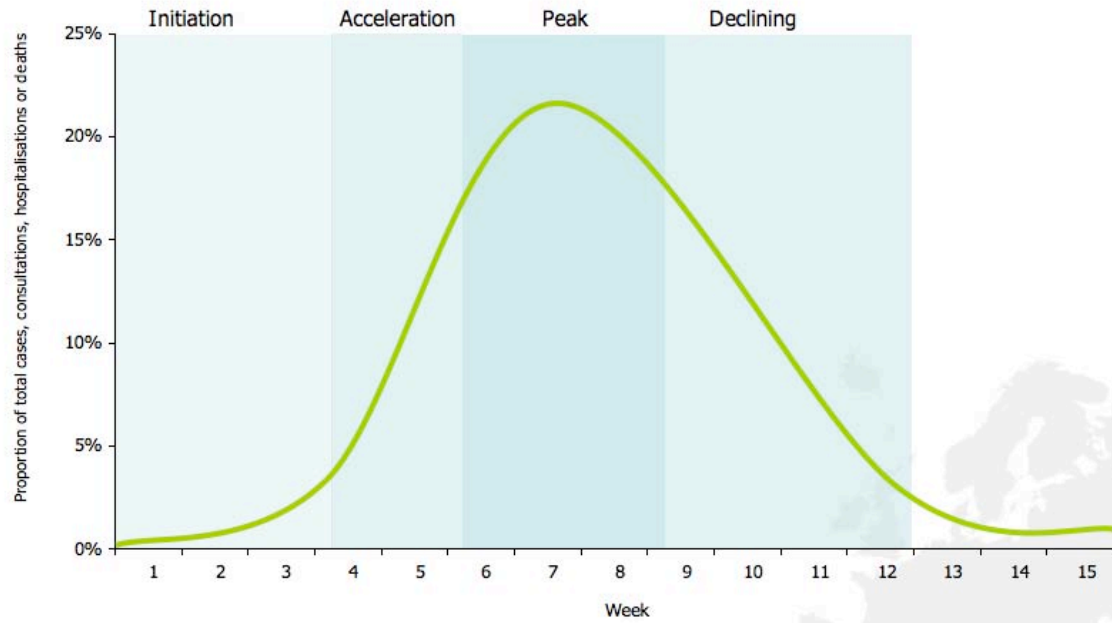


Fig. 21

Idealised curve for planning



Single wave profile showing proportion of new clinical cases, consultations, hospitalisations or deaths by week. Based on London, 2nd wave 1918.

Fig. 22

Aims of community reduction of influenza transmission — mitigation



- Delay and flatten epidemic peak
- Reduce peak burden on healthcare system and threat
- Somewhat reduce total number of cases
- Buy a little time

