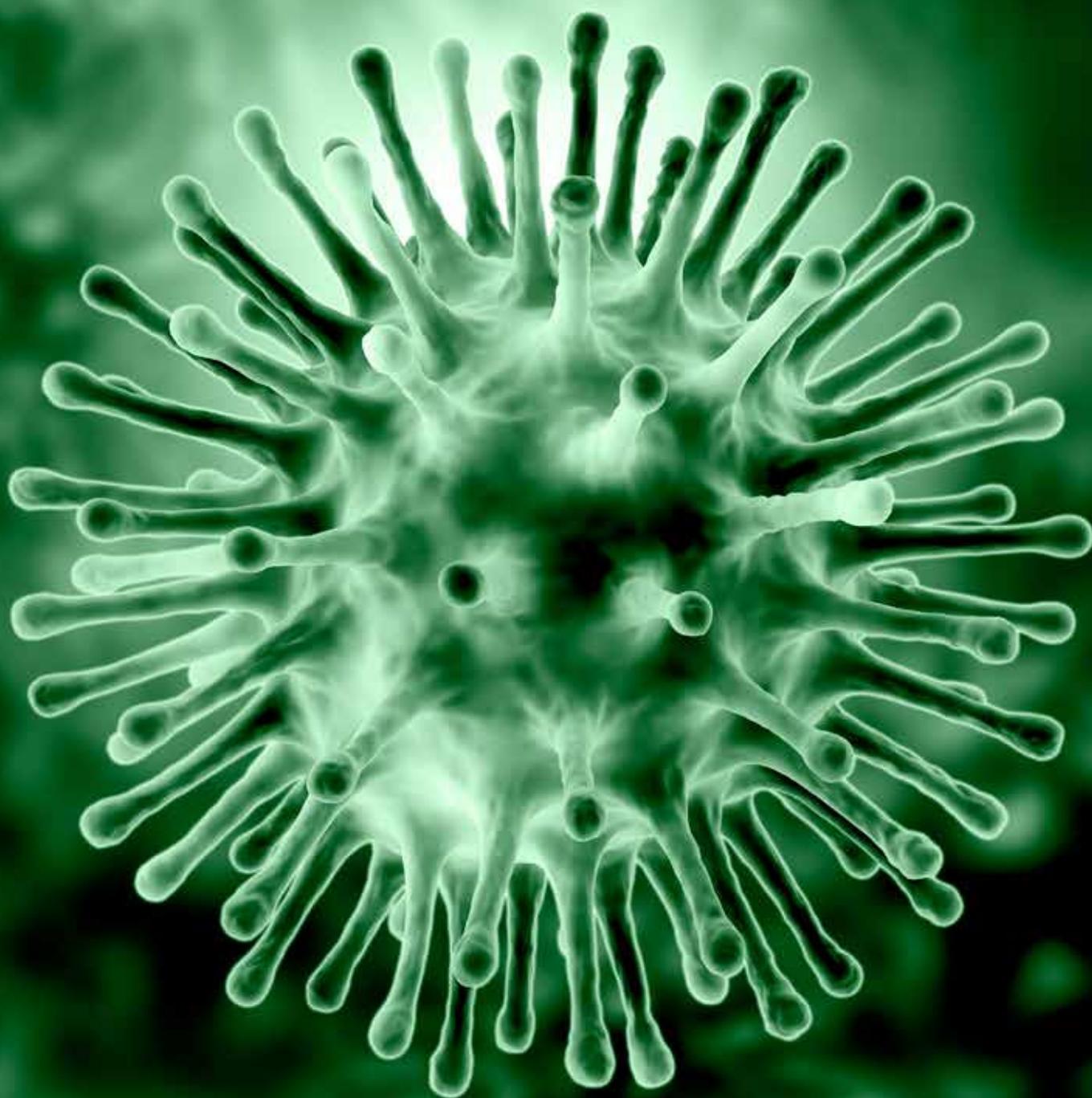


CORNER OF EVIDENCE

La letteratura offre spunti di grande utilità per l'aggiornamento del farmacista e le evidenze ricavate dalla ricerca possono essere trasferite al pubblico con la mediazione del farmacista



L'INFLUENZA COMPIE 100 ANNI

DALLA SCOPERTA FINO AI NUOVI VACCINI



di **Erika Lupi**, farmacista

Quest'anno ricorre il 100° anniversario dell'evento più letale della storia umana. Nel 1918-1919, l'influenza pandemica apparve quasi simultaneamente in tutto il mondo e causò una mortalità straordinaria (circa 50-100 milioni di morti) associata a caratteristiche cliniche ed epidemiologiche inaspettate. I discendenti del virus del 1918 rimangono oggi come virus influenzali endemici e causano ogni anno una mortalità significativa. Sebbene la capacità di predire le pandemie influenzali non sia migliore di un secolo fa, numerosi progressi scientifici forniscono un importante vantaggio nella limitazione delle malattie gravi e della morte da virus dell'influenza sia attuali che futuri: identificazione e caratterizzazione sostanziale della storia naturale e patogenesi dei virus del 1918 così come centinaia di suoi

discendenti virali; sviluppo di vaccini efficaci; migliore diagnosi e trattamento della polmonite influenzale; ed efficaci misure di prevenzione e controllo. Le future sfide includono: lo sviluppo di vaccini che suscitino una protezione più ampia (contro virus influenzali antigenicamente diversi) che possano prevenire o significativamente ridurre la replicazione virale; una caratterizzazione più completa della storia naturale e patogenesi, sottolineando il ruolo protettivo dell'immunità mucosa; e biomarcatori di imminente polmonite influenzale associata. Le pandemie influenzali si sono ripetute ad intervalli irregolari almeno dal IX secolo d.C. Segni e sintomi (febbre, dolori muscolari, disturbi respiratori) sono rimasti invariati nel corso dei secoli. Le morti di polmoniti influenzali, con alta mortalità tra le persone molto giovani e molto

TUTTE LE MORTI DELL'INFLUENZA 1918 NON ERANO DOVUTE ALLA STESSA INFLUENZA, MA A COMPLICAZIONI

anziane e le donne incinte, sono state ripetutamente documentate. Il primo virus influenzale identificato, un diretto discendente del virus pandemico del 1918, fu isolato da un maiale nel 1931, il virus umano del 1918 fu sequenziato esso stesso tra il 1995 e il 2005 da campioni di patologia e da un cadavere congelato. Una ricostruzione del virus e lo studio sperimentale hanno portato a scoperte importanti sulla sua origine, evoluzione e patogenicità. Nonostante le ipotesi popolari dell'origine pandemica in luoghi come la Spagna centrale; Étapes, Francia; la campagna francese; o Camp Funston, Kansas, la pandemia del 1918, identificata dalla sua estrema mortalità, appariva globalmente quasi ovunque nello stesso momento (nel luglio-settembre 1918). Presumibilmente, qualche tempo prima del suo riconoscimento, il virus era già presente ma silente, in tutto il mondo, oscurando così il suo luogo di origine. La veloce trasmissione, a partire dal 1918 o prima, ha raggiunto la pandemia, con il superamento delle soglie di rilevamento critiche, in molte grandi popolazioni urbane in tutto il mondo. Sequenze genetiche di virus ottenute da persone morte tra il maggio 1918 e il febbraio 1919, da vittime distanti tra loro come l'Alaska nordoccidentale e Londra, mostrano piccole variazioni e nessuna evidenza di evoluzione verso una maggiore patogenicità.

Il serbatoio di tutti i virus dell'influenza A è il pool globale di miliardi di uccelli acquatici selvatici e uccelli costieri, all'interno del quale essi e i loro geni segmentati circolano continuamente e riassortiscono. Analisi genetiche, filogenetiche e funzionali dei segmenti del gene virale pandemico del 1918 indicano un genoma simile a un'influenza aviaria degli uccelli acquatici.

Un fattore determinante della gravità della pandemia di 1918 è stato il modello di mortalità senza precedenti per età, in cui i giovani adulti

infetti erano ad alto rischio di morte, una caratteristica mai vista prima. Normalmente, il grafico della mortalità età-specifica per influenza è a forma di U, con l'alta mortalità fra le persone molto giovani e molto anziane e la mortalità bassa fra le persone di tutte le età nel mezzo (tranne la mortalità elevata in donne incinte e nelle persone di qualsiasi età con gravi condizioni croniche come le malattie respiratorie e cardiache). La curva di mortalità del 1918, tuttavia, è stata a forma di W, con un picco di mortalità addizionale almeno tre volte superiore al previsto tra quelli di età compresa tra i 20 e i 40 anni, associata ad un calo paradossale della mortalità prevista tra le persone anziane. Estremamente importante è che praticamente tutte le morti dell'influenza 1918 non erano dovute alla stessa influenza, ma a complicazioni: la broncopolmonite batterica secondaria (compresi enfisema e sepsi associati alla polmonite) causata da batteri normalmente trasportati silenziosamente nel naso-faringe: i batteri che ora chiamiamo *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, e *Staphylococcus aureus*. Attualmente non abbiamo strumenti per prevenire l'emergere di pandemie influenzali. I virus delle future pandemie turbinano intorno a noi continuamente riassortiti e in evoluzione. In compenso oggi abbiamo una comprensione molto migliore dell'utilità degli approcci standard di salute pubblica, rispetto quelli disponibili nel 1918, e la capacità di limitare e rallentare le pandemie, come si è visto ad esempio nello scoppio nel 2003 dell'epidemia della sindrome respiratoria acuta grave (SARS) causata dal coronavirus.

È stato universalmente concordato nel 1918 che la variabile più importante relativa alla sopravvivenza all'influenza è stata una buona assistenza infermieristica, compresa la cura fornita in casa. Infermieri, alcuni professionisti, altri volontari non addestrati o familiari o amici, sono stati tra

ORA ABBIAMO TRATTAMENTI EFFICACI NON SOLO PER I TRE BATTERI PREDOMINANTI DEL 1918, MA ANCHE PER MOLTI ALTRI BATTERI PATOGENI

i grandi eroi e le eroine della pandemia. Sorge spontaneo chiedersi come hanno salvato così tante vite senza efficaci trattamenti specifici. Anche se i dati scientifici non sono disponibili per rispondere a questa domanda, coloro che lo hanno vissuto nel 1918 hanno citato come facenti parte delle "cure" una buona nutrizione, riposo, calore, fluidi, aria fresca, il mantenimento in isolamento protettivo di persone malate. Ora abbiamo trattamenti efficaci non solo per i tre batteri predominanti del 1918, ma anche per molti altri batteri patogeni. E abbiamo vaccini efficaci contro l'influenza e la capacità di consegnarli in tutta la nazione entro circa sei mesi. Inoltre lo studio delle pandemie passate può

aiutarci a progettare vaccini migliori. Anche se le future pandemie non possono essere prevenibili, oggi abbiamo una conoscenza sostanziale della gestione del rischio pandemico, comprese le misure standard per proteggere gli individui, e una cooperazione più efficace tra medicina e salute pubblica. La prevenzione dell'influenza stagionale si basa su misure igieniche, note come misure di barriera per ridurre la contaminazione, e la vaccinazione annuale per limitare il rischio di infezione e la gravità della malattia. A tal fine, le raccomandazioni di vaccinazione si rivolgono a persone ad alto rischio: persone di età 65 anni; donne incinte; persone di età compresa tra 6 mesi e anziani con alcune patologie

Le **casce automatiche X-Pay** di SCUDO sono le più veloci in assoluto sul mercato.

Ricevono il pagamento in qualunque taglio, **verificano la validità** delle banconote ed **erogano il resto esatto** senza alcun intervento del cassiere.



Guarisce dal Mal di Cassa

Tutti gli **incassi** sono registrati e **protetti** da ben **cinque livelli di accessibilità** progressiva, e solo il più alto e autorizzato, consente l'accesso al denaro.

Lo **stato della singola cassa, del punto vendita o della catena commerciale** è **istantaneo** e storico, con accesso diretto o **remoto** da **App** dedicata.

Le **X-Pay** si interfacciano in modo semplice e automatico con tutti i software gestionali.



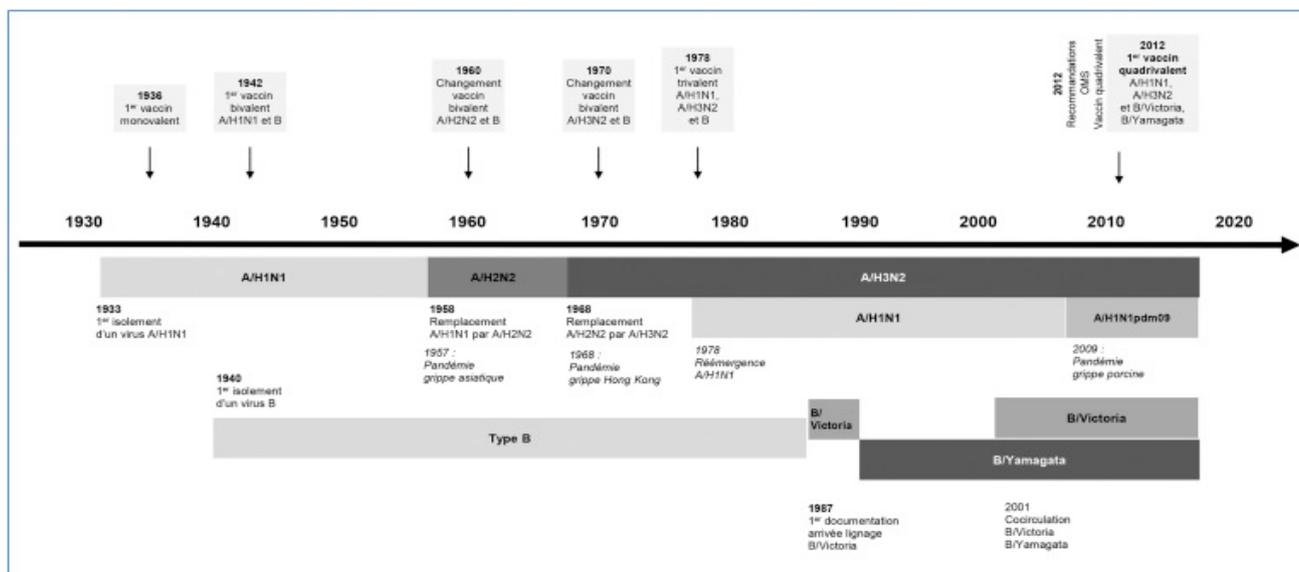
La colonna si inserisce in prossimità del banco della farmacia senza interventi particolari.

La gamma di soluzioni è completa, da terra, banco e incasso.



SCUDO® soluzioni innovative per il Retail

tel. +39 02 48842953
info@scudo-lbm.com
www.scudo-lbm.com



crônicas, come le patologie polmonari crônicas (ad esempio, asma crônica ostruttiva), cardiache, o diabete; persone con obesità morbosa; persone che soggiornano in una struttura sanitaria o di assistenza.

L'influenza stagionale è un'infezione respiratoria acuta che accade in inverno nei climi temperati. È dovuto ai virus a RNA della famiglia Orthomyxovirus, virus dell'influenza o semplicemente influenza. A seconda della loro nucleoproteina, questi virus sono classificati in diversi tipi.

Tipo A virus: può infettare gli esseri umani e molte specie animali. Sono classificati in sottotipi secondo le loro due proteine di superficie, emagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Fino ad oggi sono stati identificati 18 HA (da H1 a H18) e 11 NA (da N1 a N11).

Tipo B virus: infettano invece quasi esclusivamente gli umani. Non c'è classificazione del sottotipo per i virus di tipo B, è possibile una distinzione per diversa segmentazione antigenica.

Attualmente, i virus circolanti responsabili di epidemie annuali di influenza stagionale appartengono a due sottotipi di influenza a, a (H1N1) e a (H3N2), e a due lignaggi di tipo B antigenicamente distinti, B/Yamagata e lignaggi B/Victoria. Come le malattie dovute al virus dell'influenza a, le malattie del virus dell'influenza B possono avere gravi conseguenze e dovrebbero essere prevenute. Fino ad ora, i vaccini utilizzati per prevenire l'influenza stagionale erano trivalenti, miravano sistematicamente ai virus e ai sottotipi.

Ma l'efficacia protettiva dei vaccini trivalenti è diminuita durante le stagioni in cui i virus appartenenti a entrambi i lignaggi B erano co-circolanti o quando il virus dominante di tipo B circolante apparteneva ad un lignaggio diverso da quello mirato dal ceppo vaccino.

I virus influenzali sono virus segmentati a RNA che spesso mutano. I vaccini devono pertanto essere adattati ogni anno per monitorare queste mutazioni e i conseguenti cambiamenti antigenici ed epidemiologici.

Alla base della epidemiologia dell'influenza vi è infatti la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a variare, cioè ad acquisire cambiamenti nelle proteine di superficie che permettono loro di aggirare la barriera costituita dalla immunità presente nella popolazione che in passato ha subito l'infezione influenzale.

I cambiamenti possono avvenire secondo due meccanismi distinti:

1. Deriva antigenica (antigenic drift)

Si tratta di una graduale modifica della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine in grado di stimolare una risposta immune. Questo fenomeno riguarda sia i virus A, sia i B (ma negli A avviene in modo più marcato e frequente) ed è responsabile delle epidemie stagionali. Infatti le nuove varianti diventano sufficientemente irriconoscibili agli anticorpi nella maggior parte della popolazione, così da rendere un ampio numero di individui suscettibile al nuovo ceppo.

2. Spostamento antigenico (antigenic shift)

È un fenomeno che riguarda solo i virus influenzali di tipo A e consiste nella comparsa nell'uomo di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie (HA e/o NA) appartenente a un sottotipo diverso da quelli comunemente circolanti nell'uomo. Gli shift antigenici sono dovuti o a riassortimenti tra virus umani e animali (aviari o suini) oppure alla trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo (l'esempio più recente è quello verificatosi ad Hong Kong nel 1997). Quindi la fonte dei nuovi sottotipi sono sempre virus animali. Poiché la popolazione non ha mai incontrato prima questi antigeni, in determinate circostanze questi cambiamenti di maggiore entità possono provocare un'infezione improvvisa e invasiva in tutta la popolazione, su scala mondiale, che prende il nome di "pandemia".

Per i virus di tipo B dell'influenza, la divergenza in due lignaggi distinti antigenici (b/Yamagata e b/Victoria) è stata osservata negli anni 1980. Da allora, all'interno di ogni lignaggio, le variazioni antigeniche che si verificano nel tempo portano alla comparsa di diversi sottotipi. Il monitoraggio dell'evoluzione dei virus influenzali circolanti nel mondo è quindi permanente. Si basa su una rete globale creata nel 1952, il sistema globale di sorveglianza e di risposta dell'influenza (GISRS) composto da 142 laboratori nazionali di riferimento per l'influenza (compresi quelli di Parigi e Lione in Francia) e di sei centri di collaborazione e quattro laboratori dell'organizzazione mondiale della sanità (OMS). Ogni anno la composizione dei vaccini influenzali viene rivalutata sulla base delle informazioni raccolte dai centri nazionali di riferimento per l'influenza e dai centri di collaborazione in tutto il mondo. Questo aggiornamento è destinato a tener conto di eventuali mutazioni virali osservate. Oltre a questi aggiornamenti, i vaccini influenzali si sono evoluti nel tempo, in seguito all'identificazione di nuovi tipi e sottotipi virali o di nuovi lignaggi. Così, il primo vaccino monovalente ha seguito il primo isola-

VACCINI DISPONIBILI PER LA STAGIONE 2018-2019 IN ITALIA

La composizione del vaccino antinfluenzale viene aggiornata ogni anno secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sulla base delle informazioni epidemiologiche e virologiche raccolte dalla rete Globale dei 140 Centri di collaborazione, attiva tutto l'anno. Ciò permette non solo di monitorare l'andamento globale della trasmissione dell'influenza ma anche di identificare i ceppi circolanti e selezionare appunto quelli da inserire nella composizione dei vaccini.

La composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale nella stagione 2018/2019 è la seguente:

- antigene analogo al ceppo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- antigene analogo al ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lignaggio B/Victoria)
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013-like (lignaggio B/Yamagata).

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'Oms raccomanda, per il virus dell'influenza B, l'inserimento dell'antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lignaggio B/Victoria).

Il vaccino per la stagione 2018/2019 conterrà pertanto una nuova variante antigenica di sottotipo H3N2 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016), che sostituisce il ceppo A/Hong Kong/4801/2014, e una nuova variante antigenica di tipo B (B/Colorado/06/2017), lignaggio B/Victoria, che sostituirà il ceppo B/Brisbane/60/2008.

PICCOLO APPROFONDIMENTO DI UTILITÀ

Sappiamo tutti quali sono i sintomi dell'influenza ma per facilitare la diagnosi sono stati elencati dei "segnali" universalmente riconosciuti ed esiste una definizione "ufficiale":
DEFINIZIONE CLINICA DI "SINDROME INFLUENZALE"

Dalla stagione influenzale 2014-15 è stata modificata la definizione clinica di "sindrome influenzale" per renderla omogenea a quella adottata in Europa dall'ECDC (Decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008).

Per garantire la massima omogeneità di rilevazione, è fornita una definizione clinica di "sindrome Influenzale" che include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori: qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi generali:

- febbre o febricola;
- malessere/spossatezza;
- mal di testa;
- dolori muscolari;

e, almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori:

- tosse;
- mal di gola;
- respiro affannoso.

Per la diagnosi clinica di influenza nel bambino è importante considerare quanto indicato per gli adulti tenendo conto che i bambini più piccoli non sono in grado di descrivere la sintomatologia sistemica che invece si può manifestare con irritabilità, pianto e inappetenza. Nel lattante l'influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea e solo eccezionalmente da febbre. Spesso nei bambini in età prescolare occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristiche dell'influenza, in caso di febbre elevata. Nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite e a febbre elevata.

mento nel 1933 del ceppo del virus a (H1N1), a distanza di tre anni.

Nel 1942, due anni dopo il primo isolamento di un ceppo virale di tipo B, i vaccini monovalenti sono stati sostituiti da vaccini bivalenti destinati ai virus dell'influenza A (H1N1) e B. Questi vaccini bivalenti si sono evoluti avendo per bersaglio virus influenzali B e il sottotipo A (H1N1), poi A (H2N2), e, infine, un (H3N2) virus. Nel 1978, i vaccini influenzali divennero trivalenti a causa della ricomparsa di un virus (H1N1). Questi vaccini trivalenti erano mirati verso sottotipi A (H1N1) e A (H3N2), e di tipo B. A metà del 1980, i virus di tipo B divergono in due lignaggi distinti antigenici: il lignaggio B/Yamagata e il lignaggio B/Victoria. Da allora, questi virus circolano alternativamente o simultaneamente durante le stagioni epidemiche. Il primo vaccino quadrivalente che designa entrambi i sottotipi A ed entrambi i lignaggi B ha avuto l'autorizzazione di immissione in commercio nel 2012.

I vaccini influenzali attualmente autorizzati per l'uso in Italia sono inattivati, inattivati adiuvati e vivo attenuato (LAIV). I primi possono essere i cosiddetti vaccini split costituiti da virus frammentati e che contengono quindi particelle virali disgregate ed altamente purificate, o a sub-unità che contengono solo gli antigeni di superficie HA e NA purificati mentre gli altri componenti virali vengono rimossi. Uno dei prodotti trivalenti inattivati contiene l'adiuvante MF59, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene. Gli altri prodotti inattivati non contengono un adiuvante. Il vaccino LAIV quadrivalente è somministrato con spray intranasale e autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 59 anni. In questa formulazione i ceppi influenzali sono vivi ma attenuati in modo da non causare influenza e sono adattati al freddo e sensibili alla temperatura, in modo che si replichino nella mucosa nasale piuttosto che nel tratto respiratorio inferiore.

BIBLIOGRAFIA

The Mother of All Pandemics Is 100 Years Old (and Going Strong)!

Morens DM1, Taubenberger JK1. 2018

<https://old.iss.it/site/RMI/influnet/Default.aspx>

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/tec.asp>