


 Università degli Studi di Milano  
 Dipartimento di Sanità Pubblica - Microbiologia - Virologia  
 SII Lombardia

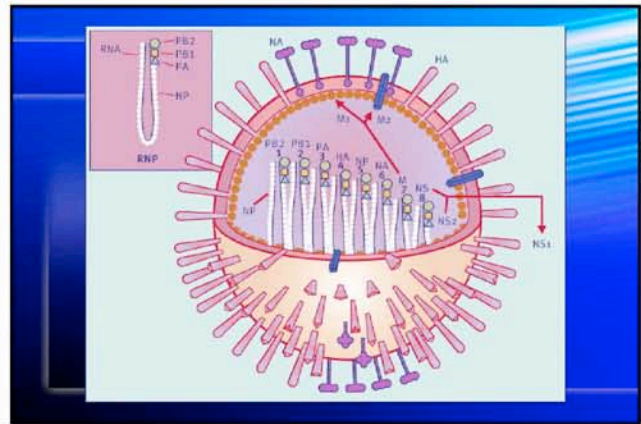
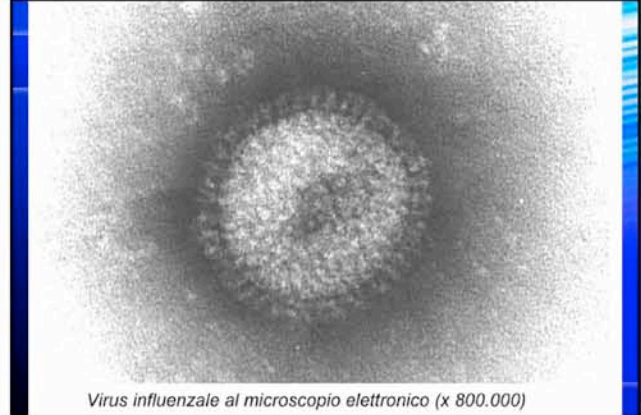


**Giornata di Studio**  
**in ricordo della Prof.ssa Fernanda Bergamini**

Milano, 7 aprile 2009  
 Università degli Studi di Milano  
 Palazzo Greppi, Sala Napoleonica  
 Via S. Antonio 10

**Influenza: epidemie stagionali ed eventi pandemici**

**P. Crovari**  
 Università di Genova - CIRI-IV



**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

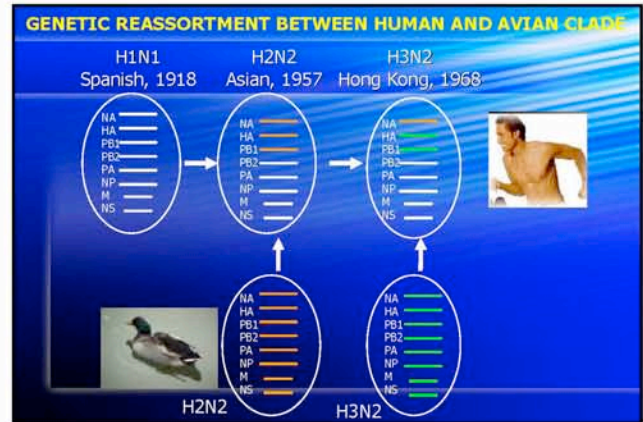
Tipo C

- Nessun sottotipo
- Serbatoio: umano

**Influenza virus: a master of metamorphosis**  
 De Jong JC, J Infect, 2000

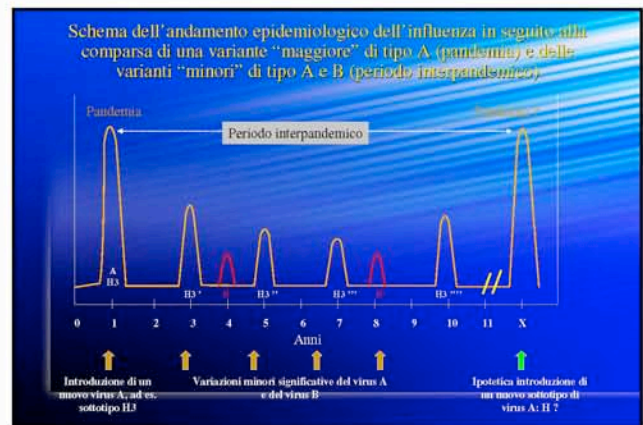
**Meccanismi dell'evoluzione dei virus influenzali:**

- Antigenic drift (variazioni minori) : mutazioni puntiformi
- Antigenic shift (variazioni maggiori): riassortimento
- Salto di specie



### TRASMISSIONE DIRETTA DI VIRUS AVIARI ALL' UOMO

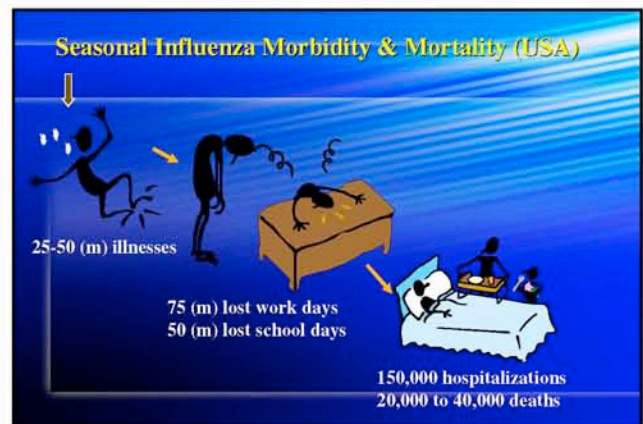
■ H7N7 1981, U.S.A.	1 caso di congiuntivite
■ H7N7 1996, U.K	1 caso di congiuntivite
■ H5N1 1997, Hong Kong	18 casi di ILI (6 morti)
■ H9N2 1999, Cina e HK	7 casi di ILI (nessuna complicanza)
■ H7N7 2003, Paesi Bassi	78 casi di congiuntivite 5 casi di congiuntivite +ILI 2 casi di ILI (1 morto) 4 asintomatici (86 allevatori e 3 parenti)
■ H9N2 2003, Hong Kong	2 casi di ILI
■ H7N2 2003, U.S.A.	1 caso di ILI (polmonite)
■ H7N3 2004, Canada	2 casi di ILI (nessuna complicanza)
■ H7N2 2007, UK	4 casi di congiuntivite e sintomi respiratori



### Conseguenza 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

Sessa A, Family Practice 2001



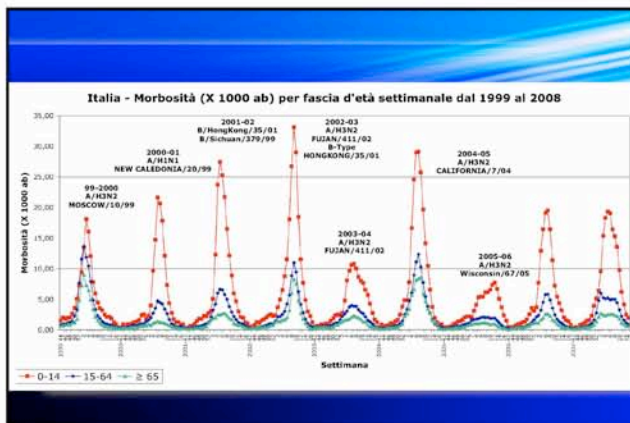
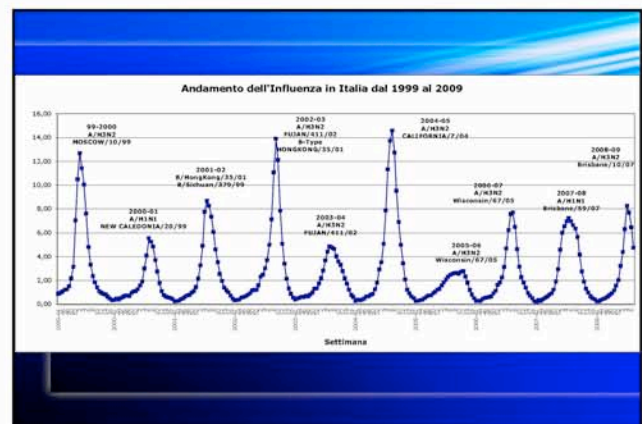


## Misure di contenimento

- Sorveglianza epidemiologica e virologica
- Misure di igiene individuale e collettivo
- Farmaci antivirali
- Vaccini

## Sorveglianza clinico-epidemiologica attraverso i "medici sentinella" (CIRI-ISS --> INFLUNET).

E' stata creata sul territorio una rete di medici di famiglia, che sorveglia un campione di popolazione pari all' 1-3 % del totale. Ciascuno di essi comunica settimanalmente, al Centro di Sorveglianza, il numero di ammalati di Influenza (ILI) o di Malattia Respiratoria Acuta indifferenziata osservati fra i suoi assistiti.



**CIRI - Casi stimati di Influenza (ILI) in Italia durante il periodo epidemico, per stagione invernale e per classi d'età**

Anno	Periodo epidemico	Durata	0-14	15-64	≥ 65	Totale
1999-00	Dic.-Febb.	9 sett.	797.535	2.680.947	313.658	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

## Farmaci Antivirali

- **Adamantani**
  - Amantadina-Rimantadina
- **Inibitori della neuraminidasi**
  - Zanamivir (*Relenza*)
  - Oseltamivir (*Tamiflu*)

## Farmaci antivirali

- Uno stockpile di antivirali è previsto da tutti i Piani di preparazione-prevenzione di una pandemia influenzale.
  - Tamiflu - efficace contro A/H5N1  
Problema delle resistenze
  - Relenza - difficoltà di somministrazione nei bambini

## Vaccini antinfluenzali

### Vaccini inattivati

- A virus interi
- Split
- A subunità

### Vaccini vivi attenuati

## Identificazione dei ceppi da inserire nel vaccino

- Provvede la rete di sorveglianza virologica mondiale coordinata dal W.H.O.
- W.H.O indica a febbraio la composizione più opportuna del vaccino stagionale per l'emisfero Nord e a settembre di quello per l'emisfero Sud.
- W.H.O indica, non appena possibile, il ceppo virale da inserire nel vaccino pandemico.

## Aggiornamento della composizione dei vaccini influenzali

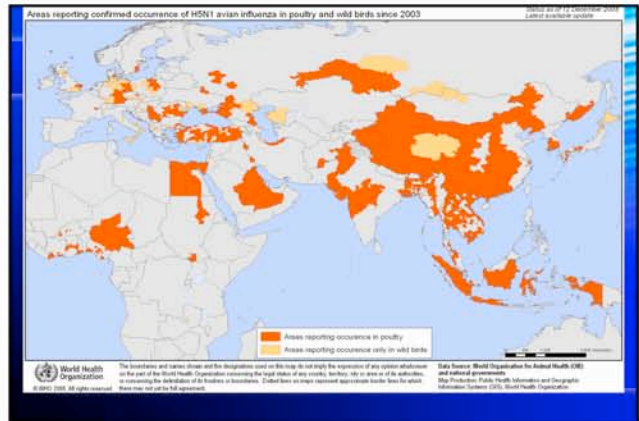
Stagione	Emisf.	AH3N2	AH1N1	B
1999	ES	Sydney/05/97	Edimburgo/20/95	Beijing/284/93
1999-00	EN	Sydney/05/97	Beijing/262/95	Beijing/181/93
2000	ES	Moscow/10/99	New Caledonia/20/99	Beijing/184/93
2000-01	EN	Moscow/10/99	New Caledonia/20/99	Beijing/181/93
2001	ES	Moscow/10/99	New Caledonia/20/99	Shanghai/379/99
2001-02	EN	Moscow/10/99	New Caledonia/20/99	Shanghai/379/99
2002	ES	Moscow/10/99	New Caledonia/20/99	Shanghai/379/99
2002-03	EN	Moscow/10/99	New Caledonia/20/99	HongKong/330/01
2003	ES	Moscow/10/99	New Caledonia/20/99	HongKong/330/01
2003-04	EN	Moscow/10/99	New Caledonia/20/99	HongKong/330/01
2004	ES	Fujian/41/02	New Caledonia/20/99	HongKong/330/01
2004-05	EN	Fujian/41/02	New Caledonia/20/99	Shanghai/361/02
2005	ES	Wellington/104	New Caledonia/20/99	Shanghai/361/02
2005-06	EN	California/7/04	New Caledonia/20/99	Shanghai/361/02
2006	ES	California/7/04	New Caledonia/20/99	Malaysia/2506/04
2006-07	EN	Wisconsin/67/05	New Caledonia/20/99	Malaysia/2506/04
2007	ES	Wisconsin/67/05	New Caledonia/20/99	Malaysia/2506/04
2007-08	EN	Wisconsin/67/05	Solomon Islands/3/2006	Malaysia/2506/04
2008	ES	Brisbane/01/07	Solomon Islands/3/2006	Florida/4/2006 - Brisbane/307
2008-09	EN	Brisbane/01/07	Brisbane/59/07	Florida/4/2006
2009	ES	Brisbane/01/07	Brisbane/59/07	Florida/4/2006

Influenza Pandemica:  
Quando si verificherà la prossima  
pandemia?



**Le maggiori attenzioni sono attualmente rivolte al virus A/H5N1 di origine aviaria per :**

- Lo stato di endemia che si è venuta a creare negli uccelli migratori e nel pollame di allevamento dell'Asia, Eurasia, ed Africa.
- Il numero di casi di malattia severa nell'uomo causati da detto virus a partire dal 2003.



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

30 March 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	9	0	60	23
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
Latvian 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	2	2	109	54
Total	4	4	46	32	59	43	115	79	88	59	44	33	18	6	413	256

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

**Condizioni perché un virus influenzale diventi un ceppo pandemico**

- 1 Il virus deve essere antigenicamente nuovo. Vale a dire la popolazione umana presenta nei suoi confronti una immunità scarsa o nulla.
- 2 Il nuovo virus deve avere la capacità di replicarsi nelle cellule umane e provocare malattia.
- 3 Il nuovo virus deve avere la capacità di trasmettersi in modo efficiente da persona a persona.

N.B. Il virus AH5N1 risponde ai primi due requisiti ma non (ancora?) al terzo

	Darwinix®	Focetrix®	Pandemrix®	Prepandemix®
<b>Denominaz.</b>	Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virus intero, inattivato, adiuvato)	Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (antigene di superficie, inattivato, adiuvato)	Vaccino influenzale pandemico (H5N1) (virione frazionato, inattivato, adiuvato)	Vaccino influenzale prepandemico (H5N1) (split virion, inattivato, adiuvato)
<b>Compoiez</b>	A/Vietnam/1194/2004 15 µg HA	A/Vietnam/1194/2004 7,5 µg HA e NA	A/Vietnam/1194/2004 3,75 µg HA	A/Vietnam/1194/2004 3,75 µg HA
<b>Adiuvante</b>	Fosfato di alluminio e alluminio idrossido	Squalene, polisorbato 80, sorbitan trioleato	Squalene, DL-α-tocoferolo, polisorbato 80	Squalene, DL-α-tocoferolo, polisorbato 80
<b>Indicazione</b>	Adulti età compresa 18-60 anni	Adulti 18-60 anni Anziani >60 anni	Adulti età compresa 18-60 anni	Adulti età compresa 18-60 anni
<b>Schedula</b>	2 dosi: 0-21 giorni	2 dosi: 0-21 giorni	2 dosi: 0-21 giorni	2 dosi: 0-21 giorni
<b>Via di somm.</b>	Intramuscolare	Intramuscolare	Intramuscolare	Intramuscolare

**Conclusioni - I**

Molti cambiamenti e grandi progressi scientifici-pratici si sono verificati nei 50 anni trascorsi da quando un coorte di giovani igienisti, di cui la Prof.ssa Bergamini fu elemento di spicco, dedicarono la loro attività di ricerca allo studio dell'epidemiologia e della prevenzione delle malattie a etiologia virale.

## Conclusioni - II

In alcuni casi - vedi vaiolo, poliomielite ed epatite B - il successo in termini di Sanità Pubblica è stato pieno e gratificante.

In altri casi - vedi Morbillo, Rosolia e Parotite - il disegno scientifico non è stato accompagnato da un corrispondente impegno tecnico-politico.

## Conclusioni - III

Nel caso dell'Influenza, buoni risultati sono stati ottenuti, specie di recente, nei confronti delle epidemie stagionali.

Resta aperto il problema delle pandemie. Questa tematica, specie negli ultimi 10 anni, è stata oggetto di grande considerazione; sono stati approntati Piani Organizzativi, sono state messe a punto le metodologie per l'allestimento rapido di un vaccino pandemico; sono stati approntati vaccini pre-pandemici confidando che ciò che appare probabile si avveri.

## Conclusioni - IV

Non bisogna, tuttavia, dimenticare che i virus influenzali sono maestri di cambiamenti e che da loro "bisogna aspettarsi l'inaspettabile" come si soleva dire quando, con la professoressa Bergamini, si discuteva di questo argomento.