



Quo vadis influenza?

GIORGIO BARTOLOZZI

Pediatra, Università di Firenze

A un anno di distanza dalla pubblicazione (*Medico e Bambino* 2002;1:41-5) di un documento sulle linee guida condivise dalla "Triplice" (SIP, FIMP, ACP) sulla gestione della sindrome influenzale (vedi box a pag. 667), questo articolo ripropone il tema con alcune novità che riguardano l'epidemiologia in età pediatrica e i conseguenti possibili/probabili vantaggi della vaccinazione, sempre più caldamente e forse non disinteressatamente raccomandata per i bambini con età inferiore a 5 anni. Alcune novità in ambito diagnostico (test rapidi) e terapeutico antivirale, con un bilancio di costi/benefici che al momento non ne consiglia l'uso routinario nella pratica. Allo studio nuovi farmaci antivirali e nuovi vaccini.

La tendenza del virus dell'influenza a presentare modificazioni antigeniche in modo rapido e imprevedibile fa sì che l'influenza occupi un posto di primo piano fra le malattie emergenti e riemergenti.

La gravità della malattia, sia nelle epidemie annuali che nelle pandemie, è molto variabile¹: va da una semplice rinite e faringite fino alla polmonite (*Tabella I*); esistono inoltre forme completamente asintomatiche, che in alcune epidemie sono altrettanto frequenti delle forme sintomatiche.

In linea di massima le manifestazioni dell'influenza da virus A e da virus B sono simili, anche se le forme gravi, che richiedono l'ammissione in ospedale, sono meno frequenti nell'influenza B.

In una valutazione sull'epidemiologia dell'influenza negli Stati Uniti, negli anni fra il 1977 e il 1988, è stato osservato che ogni anno per 7 anni sono morte per influenza circa 20.000 persone per anno, mentre nei rimanenti due anni sono morte oltre 40.000 persone per anno, in conseguenza delle mutazioni a carico dell'agente virale². Fra l'80 e il 90% delle morti si verifica in soggetti in età superiore ai 65 anni. Si stima che in Italia l'influenza sia la terza causa di morte per patologia infettiva, dopo l'AIDS e la tubercolosi.

QUO VADIS INFLUENZA? (*Medico e Bambino* 2002;21:661-667)

Key words

Influenza epidemics, Antivirals, Influenza vaccines

Summary

The Author provides an overview of the paediatric implications of influenza epidemics, starting with the considerable public health burden: influenza strikes the youngest at least as much as the elderly, with a sharp increase in consultations, drug consumption and hospital admissions, and an excessive mortality in subjects under five years of age. Children represent the most important reservoir for the virus. The control of the disease could be improved by mass immunisation and better case management but the available tools are not yet sufficiently good the purpose: rapid testing is available but antiviral drugs still wait to be approved for use in children; currently available vaccines require intramuscular injections, and the promising vaccines by nasal route are yet to be made available. Vaccination is recommended only for high risk subjects, such as infants and children with severe chronic respiratory or cardiovascular disease, immune deficiencies and intestinal malabsorption.

Perché parlare ancora di influenza, soprattutto perché in età pediatrica?

Le ragioni sono numerose:

- migliori conoscenze di epidemiologia dell'influenza nel bambino;
- i bambini sotto i 5 anni rappresentano una categoria a rischio;
- i bambini sono la principale fonte di diffusione del virus;
- prove rapide per la diagnosi di influenza;
- farmaci utili per la prevenzione e per la cura;
- vaccini adiuvati che rinforzano l'im-

munogenicità e quindi l'efficacia dei vaccini;

- avanzato stato di preparazione di un vaccino vivo attenuato e di un vaccino inattivato adiuvato per via nasale.

Migliori conoscenze di epidemiologia dell'influenza nel bambino

Esistono ormai molte ricerche che hanno dimostrato come, durante l'epidemia d'influenza, si verifichi un aumento brusco delle visite sia per i pediatri che per i medici di medicina generale; la richiesta della visita è legata



nella maggior parte dei casi alla comparsa di una febbre molto elevata, accompagnata o meno dai segni di un'infezione delle vie aeree superiori o inferiori, a volte con manifestazioni a carico del tratto gastrointestinale (vomito, diarrea)².

Insieme all'aumento improvviso delle visite si verifica un aumento, altrettanto rapido, del consumo di farmaci, rappresentati soprattutto dai preparati antinfiammatori non steroidei e dagli antibiotici. Le assenze dalla scuola aumentano altrettanto improvvisamente, per cui non è raro il rilievo che in una classe siano presenti meno del 20% dei bambini. Per l'adulto l'assenza dal lavoro durante l'epidemia d'influenza è un'evenienza frequentissima.

Ma altrettanto rapidamente aumentano le ammissioni in ospedale per complicanze a carico delle vie aeree, e parallelamente si verifica un incremento delle morti, che viene valutato come un eccesso di morti nei confronti del numero corrente di decessi al di fuori dell'epidemia d'influenza.

I bambini sotto i 5 anni rappresentano una categoria a rischio

I bambini di età inferiore a un anno sono ospedalizzati per cause attribuibili all'influenza con una frequenza simile a quella dei soggetti adulti ad alto rischio; dopo questa età, l'eccesso di ricoveri attribuibili a cause connesse all'influenza diminuisce rapidamente fino a valori molto bassi dai tre anni in poi³ (Tabella II). Assieme all'aumento dei ricoveri l'epidemia influenzale produce un aumento delle visite, delle prescrizioni di antibiotici e antipiretici³.

Una ricerca simile eseguita in California⁴ e in altri Stati⁵, negli anni 1992-1997, ha portato a risultati analoghi.

Recentemente, in Italia, sul numero del 3 ottobre di *Epicentro* (un aggiornatissimo settimanale di epidemiologia, edito dall'Istituto Superiore di Sanità; <http://www.epicentro.iss.it>), è stato pubblicato un articolo sull'andamento dell'influenza nella ASL di Benevento, dal quale risulta che anche in Italia il numero dei bambini da 0 a 15 anni, ammalatisi d'influenza, è di almeno 3 volte superiore al numero dei soggetti di età più avanzata (Tabella III)⁶.

SEGNI E SINTOMI DELL'INFLUENZA A SECONDA DELL'ETÀ

Gruppi di età	Segni e sintomi	Percentuale sul totale degli ammalati
Bambini	Otite media	19%
	Convulsioni	16%
	Croup	16%
	Congiuntivite	16%
Bambini e adulti	Faringite	64%
	Vertigini	24%
	Raucedine	21%
	Dolore addominale	12%
Adulti	Artralgia	42%
	Dolore toracico	21%
	Insonnia	21%
	Linfoadenopatia cervicale	13%
Adulti e anziani	Produzione di escreato	39%
Anziani	Dispnea	55%

Da voce bibliografica 1, modificata

Tabella I

TASSI DI OSPEDALIZZAZIONE PER CONDIZIONI CARDIO-BRONCOPOLMONARI ACUTE ATTRIBIBILI ALL'INFLUENZA Tennessee, 1973-1993

Età	Numero di soggetti considerati	Eccesso medio di ospedalizzazioni per 10.000 bambini/anno (95% IC)
Meno di 6 mesi	117.205	103,8 (89-118,6)
Da 6 a 12 mesi	82.997	49,6 (35,3-63,8)
Da 1 a 3 anni	324.900	18,6 (14,2-23)
Da 3 a meno di 5 anni	302.344	4,1 (2,8-5,5)

Da voce bibliografica 3, modificata

Tabella II

Lo studio californiano⁴ conclude affermando che anche i neonati e i bambini piccoli che non si trovano in condizione di rischio per la presenza di patologie croniche gravi sono comunque esposti a un maggior rischio di ospedalizzazione durante le stagioni influenzali (autunno-invernali), per cui suggerisce che in questi vada considerata la vaccinazione antinfluenzale di routine.

Qualche mese fa l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) ha consigliato di vaccinare contro l'influenza i soggetti di età inferiore ai 5 anni, considerandoli complessivamente come una categoria a rischio.

È difficile non riconoscere in queste

raccomandazioni una forzatura (forse ideologica, forse no); da una parte si sa da sempre che ci si ammala più d'inverno che d'estate, dall'altra, anche un eccesso di ricoveri (impropri), dovuti realmente a influenza, difficilmente potrebbe essere considerato un rischio reale.

I bambini in età scolare sono la principale fonte di diffusione del virus

Da sempre pediatri e medici di medicina generale si sono resi conto che il virus dell'influenza viene introdotto nelle famiglie dai bambini: il bambino, che frequenta l'asilo nido, la scuola materna o elementare, è spesso il primo ad am-

INCIDENZA DI SINDROMI INFLUENZALI PER FASCIA DI ETÀ
ASL di Benevento, stagione 2001-2002

	Bambini fino a 14 anni	Adulti da 15 a 64 anni	Anziani da 65 anni in poi	Totale
Assistiti dei medici che hanno partecipato alla sorveglianza	2739	18.355	6024	27.118
Incidenza (casi per 100 assistiti)	19,0	6,5	5,3	7,5
Popolazione ASL	48.692	187.367	57.399	293.458
Stima del totale dei casi ASL	9226	12.168	3059	21.989

Da voce bibliografica 6, modificata

Tabella III

malarsi in famiglia d'influenza.

Una prova indiretta, in accordo con questo modo di pensare, è stata ottenuta da una larga esperienza, condotta in Giappone. In quel Paese, dal 1962 al 1987, vennero vaccinati, con una legge apposita sull'obbligatorietà della vaccinazione, quasi tutti i bambini in età scolare, in un arco di tempo molto lungo (25 anni), che contribuì a creare una "herd immunity" nella popolazione. È stato calcolato che durante questo lungo periodo di tempo la vaccinazione dei bambini prevenne fra 37.000 e 49.000 morti per anno, soprattutto in soggetti anziani, durante il periodo dell'epidemia influenzale⁷.

Nel 1987 la legge sull'obbligatorietà della vaccinazione contro l'influenza per i bambini in età scolare venne resa meno rigida, finché venne abrogata nel 1994.

Come ci si poteva aspettare quando la vaccinazione dei bambini giapponesi venne sospesa, l'eccesso di mortalità durante le stagioni influenzali si ripresentò, anno dopo anno. Sulla base di questo si è concluso che la vaccinazione dei bambini in età scolare induce protezione nei bambini stessi e riduce in parallelo la letalità per complicazioni d'influenza nelle persone anziane: ogni 420 bambini vaccinati viene risparmiata la morte di un vecchio. L'effetto della vaccinazione obbligatoria nelle scuole giapponesi mostra un effetto sulla mortalità per influenza (negli anziani) maggiore rispetto alla vaccinazione effet-

tuata sistematicamente nei soggetti con più di 65 anni (Figura 1).

Prove rapide per la diagnosi di influenza

Fino a oggi la diagnosi d'influenza da parte dei pediatri e dei medici di medicina generale è sempre stata posta unicamente sulla base del quadro clinico e dell'andamento epidemiologico. La conferma del sospetto giunge, sempre in ritardo, in seguito alla notizia sulla stampa dell'effettivo isolamento del virus influenzale A o B, ritrovato nel faringe di qualche paziente. L'opera indispensabile dei medici sentinella favorisce ogni anno l'identificazione dell'agente infettivo.

La medicina clinica ha coniato una nuova definizione per indicare una malattia con i caratteri dell'influenza, senza avere la sicurezza di una precisa diagnosi: malattia simil-influenzale (*flu-like*).

Oggi questa fase può considerarsi superata: sono a disposizione di pediatri e medici di famiglia prove diagnostiche specifiche per l'influenza che permettono l'identificazione dell'agente eziologico nell'arco di una decina di minuti, proprio accanto al letto dell'ammalato⁸. La disponibilità di prove del genere rappresenta un passo significativo sia per ridurre l'uso di antibiotici in una condizione in cui la loro prescrizione risulta inutile (anche per la lontana ipotesi di prevenzione delle complicazioni batteriche), sia per l'impiego di farmaci

specifici per la cura dell'influenza (zanamivir e oseltamivir) nei soggetti che presentino una qualche possibilità di rischio di complicazioni.

Negli Stati Uniti sono in commercio 4 prove rapide per la diagnosi d'influenza (Tabella IV)⁸.

Dopo accurate esperienze è risultato che esse hanno:

- una sensibilità dal 72 al 95%
- una specificità dal 76 all'86%
- un valore predittivo positivo dall'80 all'86%
- un valore predittivo negativo dal 75 al 94%.

Tre delle quattro prove si sono dimostrate equivalenti come sensibilità, specificità e valore predittivo, positivo e negativo. La prova Z Stat Flu sembra avere una minore sensibilità e specificità⁸.

In Italia, a quanto mi risulta, sono in

PROVE RAPIDE PER LA DIAGNOSI D'INFLUENZA DISPONIBILI NEGLI USA	
Prova	Azienda produttrice
Flu OIA	Biostar
Quickvue Influenza Test	Quidel
Z Stat Flu	ZymeTx
Directigen Flu A	Becton Dickinson

Tabella IV

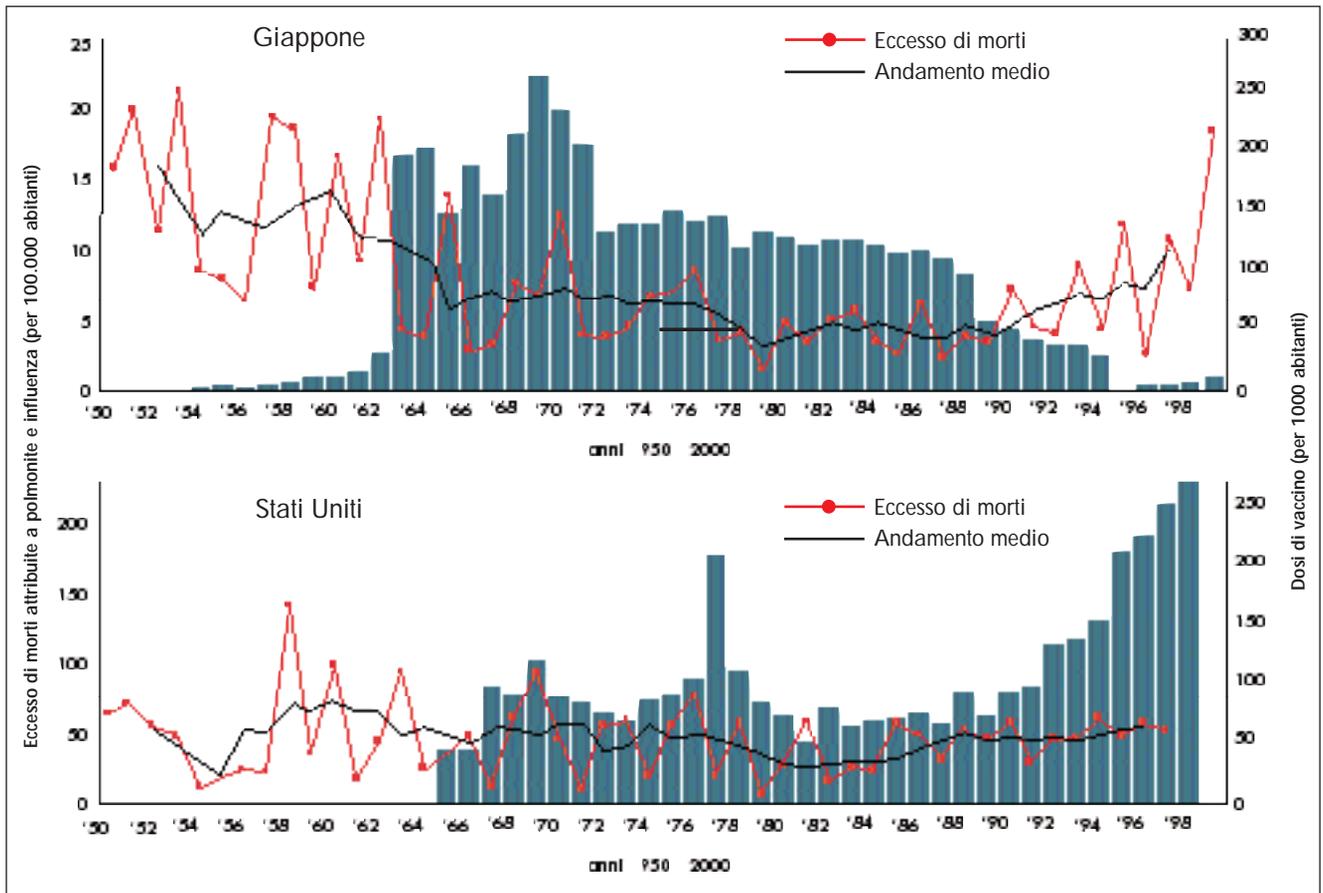


Figura 1. Eccesso di morti attribuite a polmonite e influenza in un periodo di 50 anni, in funzione delle dosi di vaccino (colonnine). In Giappone, la vaccinazione obbligatoria in età scolare ha ridotto la mortalità (nell'anziano) più di quanto abbia fatto, in USA, la vaccinazione >65 anni.

commercio due prove per la diagnosi rapida d'influenza:

□ Quickvue influenza test (influenza A e B) della Quidel Italia (02/939.062.203), al prezzo di euro 77,47 per un kit di 10 prove: offerta riservata ai pediatri. Tempo necessario per la prova: 10 minuti;

□ Directigen Flu A e Directigen Flu A + B della Becton Dickinson Italia (02/482.401), rispettivamente al prezzo di euro 446,22 e 460,80 per un kit da 20 prove. Tempo necessario per la prova: meno di 25 minuti.

Quando saranno messi in commercio in Italia i due farmaci anti-neuraminidasi (zanamivir e oseltamivir), in confezioni pediatriche, l'interesse dei pediatri per una diagnosi rapida d'influenza crescerà sicuramente, anche se il costo elevato della prova rappresenta, al momento attuale, un forte fattore limitante.

Farmaci utili per la prevenzione e per la cura

Accanto ai vecchi farmaci, attivi contro i virus influenzali (amantadina e rimantadina), sono stati di recente introdotti in commercio negli Stati Uniti due farmaci ad azione anti-neuraminidasi: zanamivir e oseltamivir (Tabella V)^{4,5}.

In Italia, dei vecchi farmaci è entrata in commercio solo l'amantadina, che ha avuto scarsa applicazione perché fonte di numerosi effetti collaterali. Dei nuovi farmaci anti-neuraminidasi per ora in Italia è in commercio solo lo zanamivir in polvere pre-dosata (5 mg), per inalazione, in diskaler.

L'indicazione nella scheda tecnica è precisa: «Per il trattamento dell'influenza A e B in soggetti in età di 12 anni o più», alla dose di 10 mg, due volte al giorno per 5 giorni, entro due giorni dall'inizio dei sintomi. D'altra parte l'uso del diskaler sarebbe difficile per un

bambino di età inferiore ai 7 anni.

L'oseltamivir, che viene usato negli Stati Uniti sia per la prevenzione che per il trattamento, è somministrato per bocca, per cui può trovare una larga applicazione anche in pediatria; il farmaco sarà in commercio in Italia probabilmente a partire dalla stagione influenzale 2003-2004.

Sia lo zanamivir che l'oseltamivir riducono la durata dell'influenza non complicata di un giorno. Non risulta che i farmaci anti-neuraminidasi siano efficaci nel ridurre le complicazioni, collegate all'influenza, come la polmonite virale o batterica o la riacutizzazione di malattie croniche. Uno studio con oseltamivir nella cura dell'influenza ha dimostrato una riduzione nell'incidenza dell'otite media nei bambini⁶.

Gli effetti collaterali dello zanamivir sono rari e di scarsa importanza; con la somministrazione di oseltamivir nei

DOSAGGIO GIORNALIERO RACCOMANDATO DEI FARMACI ATTIVI
PER LA PROFILASSI E IL TRATTAMENTO DELL'INFLUENZA (CDC, 2002)

Farmaco	1-6 anni	7-9 anni	10-12 anni	13-64 anni	65 anni e oltre
Zanamivir (trattamento)	Non indicato	10 mg x 2 volte al giorno			
Oseltamivir (trattamento)	A seconda del peso*	A seconda del peso*	A seconda del peso*	75 mg x 2 volte al giorno	75 mg x 2 volte al giorno
Oseltamivir (profilassi)	Non indicato	Non indicato	Non indicato	75 mg al giorno	75 mg al giorno

*Per soggetti di età superiore a 1 anno: meno di 15 kg: 30 mg due volte al giorno; da 15 a 22 kg: 45 mg due volte al giorno; da 23 a 40 kg: 60 mg due volte al giorno; oltre 40 kg: 75 mg due volte al giorno

Tabella V

bambini è stato riscontrato vomito con una frequenza superiore a quella presente nel gruppo placebo. Non vi sono studi sulle donne in gravidanza.

Questi farmaci possono essere impiegati sia nella profilassi che nel trattamento dell'influenza, quando se ne preveda l'utilità, anche in soggetti che siano stati vaccinati. Analogamente il vaccino può essere usato in soggetti che siano in profilassi con farmaci anti-neuraminidasi².

Vaccini adiuvati per aumentarne l'immunogenicità e quindi l'efficacia

Esistono fondamentalmente due tipi di vaccini contro l'influenza:

- i vaccini preparati con virus inattivati, gli unici attualmente in commercio in Italia e nel mondo;
- i vaccini preparati con virus vivi attenuati, in via di sperimentazione.

I vaccini inattivati sono ottenuti coltivando il virus su uova embrionate di pollo. Successivamente il virus viene neutralizzato e purificato per ottenere la separazione degli antigeni immunogeni: l'emagglutinina (H) e la neuraminidasi (N).

In commercio si trovano tre tipi di vaccino inattivato: split, sub-unità e intero (FU).

Tutti i vaccini devono contenere 15 µg di antigene per ciascuno dei tre ceppi (due di virus influenzale A e uno di virus influenzale B), secondo le indicazioni OMS. La pubblicazione sulla *Gazzetta Ufficiale* dei decreti autorizzazione, per l'immissione in commercio delle specialità medicinali, costituite dal

vaccino contro l'influenza, avviene ogni anno; per la stagione influenzale 2002-2003 il decreto (del 25 settembre 2002) è comparso sulla *GU* del 28 settembre 2002, Serie generale, n.228.

Il vaccino attualmente in commercio è costituito dagli antigeni dei seguenti virus:

- A/Mosca/10/99 H3N2
- A/Nuova Caledonia/20/99 H1N1
- B/Hong Kong/330/2001.

I ceppi di virus influenzale A sono gli stessi presenti nel vaccino della scorsa stagione influenzale.

Nella *Tabella VI* viene riportato lo schema della vaccinazione antinfluenzale.

Nel calendario degli Stati Uniti e in generale in tutta la letteratura anglosassone il passaggio da due dosi a una dose è anticipato a 9 anni, invece che a 12, come indicato nella Circolare Ministeriale.

I nomi commerciali dei vaccini inattivati, compresi nel Decreto 25 settembre 2002, sono:

- Adiugrip
- Agrippal s 1
- Fluad
- Inflexal V
- Influpozzi adiuvato
- Influpozzi subunità
- Influsoma
- Influvirus F
- Isiflu V
- Isigrip zonale split.

Nessuno di questi vaccini contiene più timerosal, se non in tracce, cioè in quantità assolutamente trascurabili.

I vantaggi del vaccino contro l'influenza sono notevoli: riduce la malattia dal 30 al 70%, riduce le complicanze dal 70 al 90%, riduce l'ospedalizzazione dal 50 al 70% e riduce le morti dal 50 all'85%¹⁰. L'efficacia è risultata legata all'età, per cui la vaccinazione nei sog-

SCHEMA DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE
Circolare Ministeriale n.8 del 31 maggio 2001

Età	Tipo di vaccino	Modalità di somministrazione
Da 6 a 36 mesi	Split o subunità	0,25 ml (1 dose da bambini o mezza dose da adulti), da ripetere dopo un mese per chi venga vaccinato per la prima volta, per via intramuscolare
Da 3 a 12 anni	Split o subunità	0,5 ml, da ripetere dopo un mese per chi venga vaccinato per la prima volta, per via intramuscolare
Oltre i 12 anni	Split, subunità o intero (FU)	1 dose da 0,5 ml, una sola volta, per via intramuscolare

Tabella VI



getti di 65 anni di età o più ha un effetto minore: l'efficacia inoltre è tanto superiore quanto maggiore è la corrispondenza fra il ceppo epidemico e i ceppi presenti nel vaccino¹¹. Gli effetti collaterali sono scarsi e nessun timore deve esserci per un'eventuale allergia del vaccinando alle proteine dell'uovo, per la scarsa quantità contenuta nel vaccino¹². Per aumentare l'immunogenicità dopo la vaccinazione nei soggetti di 65 anni o più sono stati usati particolari adiuvanti, che aumentano l'immunogenicità del 40-50%. Gli adiuvanti usati sono l'MF59 (squalene emulsione olio/acqua) e i liposomi (virosomi). I vaccini, contenenti questi adiuvanti, in commercio in Italia sono:

- vaccino antinfluenzale con adiuvante MF59: Fluad (Chiron) e Adigrip (Aventis Pasteur);
- vaccino antinfluenzale con liposomi (virosomi): Isiflu V e Inflexal V (Berna).

La principale difficoltà della vaccinazione contro l'influenza, con i vaccini inattivati, risiede nella necessità di praticare due iniezioni intramuscolari, in soggetti di età inferiore ai 9 anni, peraltro sani e non appartenenti a nessuna delle categorie a rischio.

Per superare questa limitazione, sono in studio nuovi vaccini antinfluenzali da somministrare per via nasale, in preparazioni spray. A parte il superamento dell'iniezione intramuscolare questi vaccini presentano altri vantaggi¹³:

- seguono la via naturale dell'infezione;
- inducono risposte immunitarie locali e generali;
- possono essere preparati e aggiornati rapidamente;
- è possibile valutare la loro virulenza in laboratorio;
- l'attenuazione è stabile e riproducibile;
- forse è sufficiente una sola dose, da ripetere anno dopo anno.

In un ampio studio in doppio cieco, controllato, contro placebo, in bambini da 17 a 71 mesi, il vaccino, costituito da virus vivi attenuati, ha dimostrato un'efficacia del 92%¹⁴. L'analisi costo/efficacia ha dato un risultato favorevole alla vaccinazione¹⁵. Il vaccino si è dimostra-

SOGGETTI CHE PRESENTANO UN AUMENTO DEL RISCHIO DI COMPLICAZIONI
Circolare Ministeriale n. 1, 1 luglio 2002

- Soggetti di 65 anni o più
- Malattie croniche cardio-polmonari (asma di media o elevata intensità e fibrosi cistica compresi)
- Malattie congenite o acquisite con immuno-compromissione (compresi soggetti HIV-1 positivi)
- Malattie linfoproliferative e neoplasie
- Terapia immuno-soppressiva (trapianti)
- Diabete mellito e malattie del metabolismo
- Sindromi da malassorbimento intestinale
- Frequenti ospedalizzazioni per qualsiasi causa
- Soggetti in trattamento prolungato con aspirina (per timore della sindrome di Reye)

Tabella VII

to utile anche in soggetti adulti sani¹⁶.

Nonostante queste prove di efficacia, saranno necessari ancora due anni prima che il vaccino sia in commercio in Italia, cioè nella stagione influenzale 2004-2005.

Mentre sono ormai molto avanzati gli studi per il nuovo vaccino con virus vivi attenuati, sono stati provati e sono ancora sotto ricerca vaccini a subunità, adiuvati, da somministrare per via nasale. Uno di questi, provato qualche anno fa, che usava, come adiuvante, la tossina termolabile dell'*Escherichia coli*, è stato ritirato dal commercio per gli effetti collaterali gravi che produceva (pa-

ralisi del nervo facciale). È allo studio un vaccino a subunità nel quale come adiuvante viene usata una variante atossica della stessa tossina termolabile dell'*Escherichia coli*¹⁷: gli studi sono ancora in fase I, per cui saranno necessari 4-5 anni per l'introduzione in commercio.

CONCLUSIONI

I bambini rappresentano circa il 40% dei soggetti che si ammalano ogni anno d'influenza. Essi sono i principali diffusori del virus (gli "untori" in senso man-

MESSAGGI CHIAVE

- I bambini di età inferiore a 5 anni sono più frequentemente ospedalizzati per influenza rispetto a quelli con età superiore; in particolare i bambini con meno di 1 anno di età sono ospedalizzati per malattie attribuibili all'influenza con una frequenza simile a quella dei soggetti adulti ad alto rischio.
- I bambini sono la principale fonte di diffusione del virus e, in esperienze pilota, la loro vaccinazione sarebbe in grado di ridurre la mortalità per influenza a livello di popolazione.
- Il costo elevato del test rapido per la diagnosi rappresenta un fattore limitante per un uso nella pratica.
- I farmaci antivirali per la prevenzione e la cura dell'influenza abbreviano di un giorno la durata dei sintomi ma non ne prevengono le complicanze. Il loro uso in età pediatrica è peraltro limitato dalla disponibilità dello zanamivir solo in soggetti di età superiore ai 12 anni.
- La vaccinazione riduce le complicanze dal 70 al 90%, l'ospedalizzazione dal 50 al 70% e la mortalità dal 50 all'85%.
- Sono in avanzato stato di preparazione un vaccino vivo attenuato e un vaccino inattivato adiuvato per via nasale, con buoni risultati preliminari in termini di efficacia.

LINEE GUIDA SULL' INFLUENZA: SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

DIAGNOSI: Non è raccomandato l'uso di routine del test rapido per la diagnosi di influenza per il suo costo elevato.

TERAPIA: Non è raccomandato, in condizioni di routine, l'uso degli inibitori delle neuroaminidasi.

ANTIBIOTICI: Non è raccomandato l'uso di antibiotici nel comune raffreddore e nella sindrome influenzale senza complicanze. L'uso degli antibiotici per la bronchite acuta va preso in considerazione solo nei soggetti con tosse da almeno sette giorni con persistenza della sintomatologia febbrile ed espettorato mucopurulento, tenendo conto del rischio di effetti indesiderati e della possibilità d'insorgenza di resistenze.

ANTIPIRETICI-ANTIDOLORIFICI: Per il controllo della febbre e della sintomatologia dolorosa, in età pediatrica sono raccomandati il paracetamolo e l'ibuprofene, per la loro relativa sicurezza ed efficacia. Nei bambini <12 anni è controindicato l'acido acetilsalicilico, perché vi sono prove di un'associazione tra il farmaco e la sindrome di Reye. In gravidanza è consentito l'uso del paracetamolo per la sua relativa sicurezza ed efficacia.

Raccomandazioni fornite dall'Istituto Superiore di Sanità, la SIP, la FIMP e l'ACP

zoniano). Ciononostante le difficoltà che s'incontrano nell'esecuzione di due iniezioni intramuscolari, al primo anno di somministrazione, seguite da una nuova dose ogni anno, sono tali da rendere difficile la diffusione della vaccinazione antinfluenzale con vaccini inattivati nella popolazione infantile.

Pertanto, al momento attuale, è ragionevole limitarsi alla vaccinazione contro l'influenza dei bambini appartenenti a gruppi fortemente a rischio (*Tabella VII*), e ai soggetti potenzialmente capaci di trasmettere la malattia a pazienti ad alto rischio (familiari, addetti all'assistenza).

In base alla disponibilità attuale in commercio di farmaci antineuraminidasi, oggi in Italia è praticamente impedito l'uso dei nuovi preparati per prevenire o trattare l'influenza del bambino. Le tecniche del DNA ricombinante, i vaccini a DNA, l'uso di nuove vie di somministrazione e la preparazione di nuovi adiuvanti, proporranno in un prossimo futuro nuovi vaccini, più efficaci, meno reattogeni e forse tali da su-

perare la somministrazione di una nuova preparazione tutti gli anni.

Bibliografia

1. Cox NJ, Subbarao K. Influenza, Lancet 1999;354:1277-82.
2. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2001; 50(RR-4):1-44.
3. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000;342:225-31.
4. Izurieta HS, Thompson WW, Kranarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infant and young children. N Engl J Med 2000;342:232-9.
5. CDC. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2002; 51(RR-3):1-31.
6. Bocchino B, et al. (Medici di Medicina Generale) e Citarella A, Fossi E, D'Argenio P (Servizio di Epidemiologia e Prevenzione, Benevento). Impatto della vaccinazione antinfluenzale nella ASL di Benevento. Epicentro, 3 ottobre 2002.
7. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 2001; 344:889-96.
8. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Evaluation of diagnostic tests for influenza in a

pediatric practice. Pediatr Infect Dis J 2002;21: 193-6.

9. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J 2001;20:127-33.

10. Poland GA. A review and rationale for use in all countries. Millennium Second World Congress on Vaccine and Immunization. Liegi, 29 agosto- 3 settembre 2000.

11. Bartolozzi G. Influenza. In: Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Milano: Masson, 2002: 349-80.

12. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. J Pediatr 1998;133:624-8.

13. Belghe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. N Engl J Med 1998;338:1405-12.

14. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, et al. Estimation of efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two year, multicenter vaccine trial: implications for influenza epidemic control. Vaccine 2000;17:1902-9.

15. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. Pediatrics 2001;108:E24.

16. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomised controlled trial. JAMA 1999; 282:137-44.

17. Rappuoli R, Pizza M, Douce M, Dougan G. Structure and mucosal adjuvanticity of cholera and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. Immunol Today 1999;20:493-500.

Associazione Culturale Pediatri

TABIANO XII
CURARE PREVENIRE PREVEDERE II

21-22 Febbraio 2003 - Grande Albergo Astro

CURARE: acne, varicocele, scabbia, pectus excavatum, spasmi affettivi, disturbo depressivo, Perthes

PREVENIRE: piede piatto, obesità, dolore, condotta antisociale, OSAS, atopia

PREVEDERE: denatalità e demorbilità, demotivazione, femminilizzazione, spesa