



INFLUENZA 2009 A(H1N1)

CROSS-REACTIVE ANTIBODY RESPONSES TO THE 2009 PANDEMIC H1N1 INFLUENZA VIRUS

HANCOCK K, VEGUILLA V, LU X, ET AL.

N Engl J Med 2009;361: Sep 10 (online)

Lo studio in questione è stato fatto per valutare se esiste, ed eventualmente di che consistenza, un'immunità di fondo potenzialmente protettiva per la pandemia in atto, in sostanza un'immunità crociata, legata a precedenti epidemie. Come forse si ricorderà, le epidemie influenzali fino al 1950 erano tutte A(H1N1), cioè dovute a un virus A che conteneva la forma 1 dell'emoagglutinina e la forma 1 della neuraminidasi; poi, dal 1950 in poi, quel virus è praticamente scomparso dalla circolazione. In effetti, è risultato che il siero del 34% dei soggetti nati prima del 1950 presenta una cross-reattività a titolo eguale o superiore a 80, mentre solo il 4% dei soggetti nati dopo quell'anno presentano un titolo di 40 o superiore. Viceversa, e questo è in termini pratici più importante, la vaccinazione contro l'influenza stagionale produce una ben scarsa cross-reattività contro il virus pandemico A(H1N1): nessun effetto nei bambini sotto i 9 anni, e un aumento di 4 volte o più nel 12-20% negli adulti tra i 18 e i 64 anni, nel 5% dei vecchi sopra i 64 anni. L'aggiunta di adiuvanti non modifica questo effetto.

RESPONSE AFTER ONE DOSE OF A MONOVALENT INFLUENZA A(H1N1) 2009 VACCINE - PRELIMINARY REPORT

GREENBERG ME, LAI MH, HARTEL GF, ET AL.

N Engl J Med 2009;361: Sep 10 (online)

Sono stati studiati, in un singolo centro, in Australia, 240 soggetti adulti (divisi in due gruppi, < 50 anni, > 50 anni), vaccinati con virus 2009 A(H1N1) inattivato (vaccino di tipo split), derivato dal virus A/California/7/2009 (H1N1), uno dei virus re-assortant candidati, raccomandato dall'OMS, preparato sostanzialmente con le stesse tecniche usate per la vaccinazione stagionale trivalente. Il vaccino veniva somministrato in una singola dose contenente 15 ovvero 30 microgrammi di emoagglutinina virale. Al 21° giorno dopo l'iniezione, si rilevava una sierconversione efficace (titolo anticorpale > 1:40). Non c'è stata differenza di effetto tra le due dosi sperimentate e una sierconversione protettiva si è verificata nel 96% di quelli che avevano ricevuto i 15 microgrammi e nel 93% di quelli che avevano ricevuto la dose doppia. Gli effetti avversi sono limitati al dolore dell'iniezione (46,3%) e alla cefalea (45%), sempre di intensità lieve o moderata.

TRIAL OF INFLUENZA A(H1N1) 2009 MONOVALENT MF59-ADJUVANTED VACCINE - PRELIMINARY REPORT

CLARK TW, PAREEK M, HOSCHLER K, ET AL.

N Engl J Med 2009;361: Sep 10 (online)

Sono stati testati, in un singolo centro, nel Regno Unito (Leicester), 175 adulti tra i 18 e i 50 anni di età, a cui sono state somministrate una oppure due dosi di vaccino contro gli antigeni di superficie del virus pandemico A/California/2009 (H1N1), contenenti ciascuna 7,5 microgrammi di emoagglutinina (la seconda dose è stata somministrata dopo intervalli diversi di tempo, da 1 a 3 settimane) con MF59 come adiuvante. Al quattordicesimo giorno, il livello di anticorpi era significativamente più elevato nei soggetti che avevano ricevuto, fino ad allora, 2 dosi di vaccino ($p < 0,04$ col test di inibizione dell'emo-coagulazione; $p < 0,0001$ col test di microagglutinazione). Al 21° giorno, il 76% dei soggetti che aveva ricevuto una sola dose di vaccino mostravano un livello anticorpale protettivo con il test di inibizione della emocoagulazione, e nel 92% col test della microagglutinazione; in quelli che avevano ricevuto già due dosi, la percentuale di sierconversione significativa è stata più elevata (88-92% per il primo test, 92-96% per il secondo). La differenza con i soggetti che avevano ricevuto una singola dose non era però statisticamente significativa. Il disturbo più comunemente segnalato era il dolore locale (70%) e una diffusa mialgia (42%); un minor numero di soggetti ha presentato cefalea e/o malessere. L'11% dei vaccinati è ricorso a un antidolorifico.

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE POLICY - CONSIDERING THE EARLY EVIDENCE

NEUZIL KM

N Engl J Med 2009;361: Sep 10 (online)

Gli studi sopra riportati, di Greenberg et al. e di Clark et al., sono benvenuti e rassicuranti. Nell'insieme ci dicono che anche una singola dose di 7,5 microgrammi dà (nell'adulto) una risposta immunitaria molto significativa, quasi sicuramente protettiva, nella larga maggioranza dei vaccinati. L'utilità dell'adiuvante non è valutabile, ma, per l'influenza stagionale, è risultata efficace e sicura. È fin troppo ovvio che in una situazione di relativa scarsità di vaccini e di possibili difficoltà organizzative, specie se dovesse rendersi evidente la necessità di una "lotta contro il tempo", la scelta di una singola dose presenta evidenti vantaggi. L'esperienza raccolta sugli effetti dei vaccini stagionali ci fa ritenere praticamente certa la consistente efficacia della vaccinazione in singola dose da 15 microgrammi di emoagglutinina negli adulti immunocompetenti, nei ragazzi di più di 9 anni e nelle donne gravide. Per i bambini sotto i 9 anni le due dosi sembrano, a oggi, le



più indicate. Mancano elementi per valutare l'utilità dell'aggiunta di adiuvanti, che non sembrano presentare significativi effetti avversi, e che potrebbero invece ridurre ancora la dose di antigene vaccinale a 3,5 microgrammi di emoagglutinina. Dobbiamo aspettare altri risultati imminenti, che aiuteranno a decidere per il meglio.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PAEDIATRIC H1N1 ADMISSIONS IN BIRMINGHAM, UK

HACKETT S, HILL L, PATEL J, ET AL.

Lancet 2009;374:605-6

Nel mese di giugno di quest'anno (5 giugno - 4 luglio) sono stati ricoverati 89 bambini con infezione da virus 2009 A(H1N1), di cui 78 sono oggetto di questo breve report. Età media 5-7 anni (range 0,1-16,3). Quasi la metà dei casi (29 su 71) non presentavano tutti i segni indicati come necessari per la diagnosi clinica (febbre > 38 °C; oppure febbre anche più bassa, ma con la presenza di almeno 2 dei seguenti sintomi: tosse, mal di gola, rinorrea, dolore muscolo-articolare, cefalea, vomito e diarrea, oppure

malattia severa con rischio di vita). In particolare, 1/5 dei bambini (12 su 64) non avevano avuto febbre > 38 °C e alcuni nemmeno alcun rialzo termico nella storia. Il 40% circa di questi bambini non sarebbero stati diagnosticati in base all'algoritmo proposto dalla HPA (*UK Health Protection Agency*). Tosse (49/67) e rinorrea (45/73) erano stati i sintomi più comuni (altri sintomi sono stati: ematemesi, fotofobia, otalgia, dolore toracico, epistassi, crup, apnea, invaginazione intestinale, appendicite, situazioni *life-threatening*). Particolare importante, la metà circa dei pazienti ricoverati (31/77) aveva significative patologie preesistenti (asma, patologia polmonare cronica, ritardo di sviluppo, patologia neuromuscolare, immunodeficienza, malattie respiratorie ricorrenti "basse", patologie endocrine o metaboliche). La durata del ricovero è stata in media di 24 ore: ma 6 bambini (tutti con patologia preesistente) hanno avuto bisogno (e stretta dipendenza) di terapia intensiva. Le possibili complicanze batteriologiche sono state rare (10 in tutto, otite, altre infezioni respiratorie, cellulite pre-settelle, un'appendicite), ma l'antibiotico è stato prescritto nella metà dei casi (indicazione in eccesso, da cui gli Autori deducono che l'infezione 2009 A/H1N1 non sembra richiedere un trattamento antibiotico precauzionale).

Commento

D'abitudine, la rubrica Digest tende a occuparsi di problemi più complessi, per lo più di interesse piuttosto generale-culturale che non di questioni di pratica, immediata utilizzazione. Inoltre, gli argomenti, o i contributi, che "digerisce" sono tendenzialmente più corposi. La scelta di questo numero, recensire brevi sintesi di articoli sulla vaccinazione contro il virus A 2009 (H1N1), pubblicati sul N Engl J Med, e farli accompagnare dalla sintesi dell'editoriale originale, è evidentemente dettata dal desiderio di fornire ai lettori materiale conoscitivo fresco, per affrontare (con la mente) un problema freschissimo, anzi incombente, anzi già in atto, quello della pandemia. Queste notizie integrano le notizie biostoriche sui virus influenzali pubblicate qui nel numero scorso (Medico e Bambino 2009;28:456-7).

Troverete, in questo numero, nell'editoriale di Grandori e Gangemi (pag. 484) e nell'intervista a Jefferson (pag. 518) altri punti di vista. D'altronde, nessuno può dire niente di sicuro né su quello che avverrà, né, e di conseguenza, su quale sarebbe o sarà la strada migliore per affrontare la pandemia.

Per ora si tratta di una malattia come un'altra, non diversa dalla "stagionale", anzi, stagionale essa stessa: infatti sta già girando, con effetti non misurabili, anzi nemmeno percepibili se non ci fosse l'amplificazione mediatica. Questo non vuol dire che non potrà essere grave e che non farà i suoi morti: ne ha già fatti, come ne fanno tutte le influenze. A rischio sono i soliti "soggetti a rischio"; inoltre qualcun altro soggetto sano (come la scarsa esperienza sinora raccolta suggerisce) in cui un'imprevedibile condizione "life-threatening" si verifica, forse a causa di un eccesso di risposta. Cosa che

rende insensata l'idea di chiudere una scuola, per un contatto con una forma severa, oppure di trattare i suoi contatti con oseltamivir. Abbiamo visto (nel Digest del numero precedente e nella Pagina Gialla di questo numero) che gli antivirali (oseltamivir, zanamivir) sono poco efficaci; ci sono d'altronde già ceppi resistenti all'oseltamivir e all'amantidina, e il fenomeno della resistenza è certamente destinato ad allargarsi. Buon motivo per non usarli mai, nemmeno nei casi ricoverati, ma solo in quelli in cui esiste una vera situazione di rischio o di particolare gravità.

Tutto questo riguarda il mondo ricco. Per il mondo povero è un'altra cosa; certamente la mortalità, sia a causa dell'HIV che della TB che della malnutrizione diffusa, sarà alta e (verosimilmente) incomprimibile. Inoltre, potrebbe accadere che proprio queste condizioni possano favorire un riarrangiamento genomico del virus con aggravamento della pandemia.

Possiamo forse ancora dire che se ne è parlato troppo, inutilmente e contraddittoriamente, sui media. In questo, citiamo ancora Jefferson, hanno giocato "quattro gruppi di attori, che hanno responsabilità nel panico e nel colossale business-pandemia a cui assistiamo. I governi, che sono sotto pressione per fare qualcosa, anche se quel qualcosa è basato su letture superficiali, parziali e spesso faziose delle prove scientifiche fornite da ricercatori assetati di commesse, ricerca e fama. Questi ultimi rappresentano il secondo gruppo. Poi ci sono i media scientifici e laici che ingrassano anche loro sul business-influenza. Infine, l'industria farmaceutica, che io ritengo la meno ipocrita dei quattro, perché ha obiettivi palesi e chiari".