



## INFLUENZA A (H1N1) E ANTINFLUENZALI

THE PERSISTENT LEGACY  
OF THE 1918 INFLUENZA VIRUS  
MORENS DM, TAUBENBERGER JK, FAUCI AS  
*N Engl J Med* 2009;361:225-9

Noi viviamo, dal 1918 in poi, in un'era pandemica. La prima grande pandemia influenzale ha devastato l'Europa, dovuta alla diffusione di un virus probabilmente nuovo, dotato di un set di 8 diversi geni, derivati da un virus aviario adattatosi ai mammiferi, in particolare all'uomo e al maiale; tra questi due generi, l'umano e il suino, il virus continua a circolare, elaborando ingegnosi trucchi per sopravvivere in una forma o nell'altra.

Per capire meglio le cose, bisognerebbe cominciare a pensare all'influenza come a un team di 8 membri che lavorano assieme ma che a volte devono mettere fuori gioco uno o più membri del team per produrre un nuovo complesso in grado di elaborare una nuova, particolare, unica, abilità.

L'influenza A non è nient'altro, dunque, se non un sempre transitorio complesso di 8 geni che si assemblano e riasssemblano promiscuamente, se non casualmente, partendo da un'enorme riserva aviaria, che si è adattato a vivere nel tratto intestinale di centinaia di specie di uccelli; uccelli che si trovano occasionalmente a essere infettati simultaneamente da più virus che si assemblano in un'unica, prolifica entità. I meccanismi con cui questo avviene e che consentono ai virus di diffondersi, volta per volta, in alcune specie di uccelli, e da qui nei maiali o nell'uomo, non sono perfettamente compresi e conosciuti. Ogni virus influenzale può codificare per una sola delle 16 possibili emoagglutinine HA di superficie e per una sola delle 9 possibili neuraminidasi (NA), due proteine che hanno un'importanza critica per l'attacco alle cellule dell'ospite e per la qualità della risposta anticorpale che ne deriva. Delle 144 combinazioni possibili, solo 3 (H1N1, H2N2, H3N2) si ritrovano nell'influenza umana. Contro le 5 proteine (H1, H2, H3, N1, N2), contenute in queste 3 combinazioni, la popolazione umana è discretamente protetta da un'immunità continuamente ri-acquisita e mantenuta, a dispetto delle annuali piccole modificazioni geniche, dovute a piccole mutazioni (*drift*) a carico dei geni codificanti per una di queste proteine, oppure dei fenomeni di un riasssemblaggio (*shift*) di differenti sottotipi, o ancora di riasssemblaggi intra-sottotipici (subt.r.). Le pandemie e le infezioni stagionali principali, del 1928-'29 (H1N1, drift), del 1934-'36 (H1N1, drift), del 1947-'48 (H1N1A', subt.r.), del 1951-'53 (H1N1, subt.r.), del 1957-'58 (H2N2, shift, pandemia), del 1968-'69 (H3N3, shift, pandemia), del 1972-'73 (H3N2A, drift), del 1975-'76 (H3N2, drift + H1N1 suina), del 1977-'78 (H3N2, drift) e del 2003-'04 (H3N2A, subt.r., + H1N1, drift) hanno avuto una letalità da 10 a 20 volte inferiore (eccesso di mortalità per qualunque causa) a quella del 1918, in cui l'eccesso è stato di 598 morti per 100.000 abitanti rispetto all'atteso. Nell'insieme, questa

progressiva maggiore benignità è da attribuire al generale aumento di salute dell'ospite da una parte, e dall'altra al successivo "adattamento" del virus ai suoi ospiti (fenomeno che comporta la minimizzazione della mortalità di questi ultimi).

HISTORICAL PERSPECTIVE  
EMERGENCE OF INFLUENZA A (H1N1) VIRUSES  
ZIMMER SM, BURKE DS  
*N Engl J Med* 2009;361:279-85

L'influenza era una malattia ben nota nel mondo, contagiosa ma a bassa mortalità, molto prima del 1918. Nel 1918, una fiera di suini (*Cedar Rapids Swine Show*) è stata seguita da un'esplosione di influenza suina e, subito dopo, dalla storica pandemia umana che ha fatto 50 milioni di morti nel mondo. La concorrenza cronologica delle due epidemie, e la somiglianza clinica tra le due malattie, hanno fatto nascere l'ipotesi che si trattasse dello stesso virus A (H1N1), co-adattato alle due specie. In effetti così è, e il virus originario è certamente aviario. Uno studio del 1930 metteva in evidenza che il siero di tutte le persone che allora fossero più vecchie di 12 anni era in grado di proteggere il topo dall'influenza suina (avevano dunque superato l'infezione durante l'epidemia del '18), mentre il siero dei bambini di età inferiore non aveva alcun effetto protettivo, a dimostrazione del fatto che quel virus così letale aveva subito una mutazione genetica che aveva allontanato, allora e per l'avvenire, il virus umano da quello suino. In effetti, una consistente diversità genetica si era verificata tra l'emoagglutinina di superficie HA degli umani e quella dei suini, ma, come vedremo, questo non ha impedito occasionali scambi tra uomo e suino.

Nel 1947 il vaccino antinfluenzale non ebbe alcun dimostrabile effetto protettivo nei riguardi dell'influenza stagionale: il virus era significativamente diverso da quello del '43, a causa di un riarrangiamento intra-sottotipico, che aveva portato a una modifica di 5 dei 16 siti del segmento HA (che codifica per le emoagglutinine di superficie), mentre il segmento NA (che codifica per le neuraminidasi) restava sostanzialmente immutato. Questo nuovo sottotipo dell'influenza A fu denominato A'.

Da allora, comunque, l'influenza A (H1N1) è scomparsa per molti anni, probabilmente eliminata dall'elevato livello dell'immunità raggiunto nella popolazione generale, ed è stata rimpiazzata da un nuovo virus riassortito (H2N2) contenente 3 nuovi segmenti di origine aviaria. L'influenza A (H1N1) ricompare nel 1977; e da allora è variamente presente come causa di influenza stagionale. I rapporti storici tra influenza umana e influenza suina possono essere così sintetizzati.

Nel 1918 si è verificato contemporaneamente l'adattamento di un virus aviario all'uomo e al maiale e ne è derivata la pandemia di "spagnola". Da allora, come abbiamo visto, le caratteristiche strutturali e antigeniche del virus umano e di quello suino si sono andate sempre più

allontanando; il passaggio del virus dall'animale all'uomo si è verificato con una certa frequenza, ma occasionalmente, in persone molto esposte, e non è stato quasi mai seguito da una consistente diffusione interumana. L'unica significativa eccezione è stata l'epidemia di influenza suina A (H1N1) di Fort Dix del 1976, che si è trasmessa ai militari reduci da quella base, con l'evidenza sierologica di 230 casi e con un indice di riproduttività ( $R_0$ ) troppo basso per produrre una vera epidemia nella popolazione civile. Ne è seguita, comunque, la decisione di effettuare, in USA, una vaccinazione di massa, con 40.000.000 di dosi di vaccinazioni in civili e 532 casi di secondaria malattia di Guillain-Barré (32 morti) da effetto avverso del vaccino. Si è dato il caso che nel 1976-'77, come già nel 1918, sia emersa contemporaneamente questa limitata epidemia umana di origine suina e che subito dopo, nel 1977, sia ricomparso il virus A (H1N1). In realtà questa seconda ri-emergenza è probabilmente dovuta alla fuga accidentale del virus da un laboratorio di ricerca.

Nel 1979 un nuovo virus aviario A (H1N1) si è sviluppato nei suini, sostituendo il precedente, classico, virus nordamericano A/H1N1; questo nuovo virus ha subito successivamente un triplo ri-arrangiamento (che ha dato luogo a epidemie suine e occasionalmente a casi isolati di infezione dell'uomo) e, dopo ancora, un nuovo ri-arrangiamento di 6 dei segmenti genici originari con 2 nuovi segmenti genici derivanti da un ceppo suino eurasiatico. Questo nuovo virus, S-OIV, è anch'esso un A (H1N1); ed è questo virus che ha dato origine alla pandemia in atto, in competizione col vecchio virus A (H1N1), ri-emerso nel 1977 e derivato a sua volta dall'antico virus della "spagnola" modificatosi per strada. È probabile che il prevalere del nuovo virus sia dovuto a un sufficiente residuo di risposta immunitaria contro le proteine NA e HA del vecchio virus che ne limita la diffusione, mentre il nuovo virus è reso "invulnerabile" dalla novità del suo assemblaggio genico, consentendo la diffusione pandemica in atto.

#### Commento

*I due contributi, pubblicati sullo stesso numero di N Engl J Med, si completano a vicenda; ci danno un'idea della storia della malattia nella storia del mondo e ce ne fanno capire, forse superficialmente, i meccanismi di fondo, il gioco di squadra e di sponda tra i geni virali da una parte e gli uccelli, i maiali e gli uomini dall'altra. Ci si può domandare se c'è una vera ragione a mantenere un monitoraggio continuo di questo complesso e quasi casuale gioco sul quale non possiamo intervenire. Si può forse sottolineare anche che i due interventi umani a gamba tesa, uno volontario, la vaccinazione di massa del 1976-'77, con i suoi 532 casi di malattia di Guillain-Barré, e uno involontario, la fuga dal laboratorio del vecchio virus A (H1N1), discendente da quello della "spagnola", hanno dato risultati assai peggiori dei ri-arrangiamenti, guidati dal caso, del genoma virale. Si può anche facilmente inferire che la diffusione e l'alta letalità del virus aviario-suino umano della "spagnola", uniche nella storia delle pandemie influenzali, siano state frutto "anche" della malnutrizione e della povertà indotte dalla (infame) guerra del 1915-'18. Ci si può ancora domandare cosa succederà nei Paesi poveri, per i quali ogni ipotesi di vaccinazione supera i limiti dell'utopia e che viceversa ha tutti i titoli (la malnutrizione diffusa) per essere devastata dalla nuova pandemia. In sostanza, da questa epitome storica sull'influenza si possono trarre considerazioni piuttosto culturali che pratiche; ci si può comunque fare un'idea sulle complessità del problema ecologico di questo rapporto iper-dinamico tra l'uomo e le sue infezioni; e anche sul senso di questa grande mobilitazione della Sanità occidentale e italiana, frutto (inevitabile) di un approccio scientifico, su modelli computazionali, ma anche di fattori economici (spese da una parte, proventi dall'altra) e infine di equilibri macro- e micro-politici (il POTERE e i poteri).*

#### NEURAMINIDASE INHIBITORS FOR TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF INFLUENZA IN CHILD: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS

SHUN-SHIN M, THOMPSON M, HENEGHAN C, PERERA R, HARNDEN A, MANT D

BMJ 2009;339:b3172. doi: 10.1136/bmj.b3172

La revisione sistematica e la metanalisi riguardano le pubblicazioni su bambini di età < 12 anni. In sostanza, 2 RCT su oseltamivir, 2 RCT su zanamivir, su un totale di 1766 casi di influenza, di cui 1243 confermata sierologicamente, per più del 50% come influenza A; inoltre 3 RCT sull'efficacia della profilassi post-esposizione, di cui 1 con oseltamivir e 2 con zanamivir, su un totale di 863 bambini (nessuna osservazione su questa pandemia). Il tempo medio per la cessazione dei sintomi e/o per la ripresa della normale attività, tra 0,5 e 1,5 giorni, sono si-

gnificativi solo in 2 dei 4 RCT sulla terapia; e l'efficacia del trattamento preventivo post-esposizione produce una diminuzione dell'8% sulla comparsa di una infezione sintomatica (IC 95%: 5-12). Nessun effetto dimostrato (per oseltamivir) per una ipotizzata, possibile, riduzione di una riacerbazione dell'asma o per un miglioramento del peak-flow. Effetti indesiderati, solo per oseltamivir: vomito (numero necessario per l'effetto dannoso = 20).

#### Commento

*Sono farmaci che non sono stati, in pratica, mai usati correntemente dai pediatri per l'influenza stagionale; non per altro, ma solo perché non se ne è sentita la necessità. Sembrano dunque farmaci ai quali non pensare per la prossima, o già in atto, pandemia di influenza A (H1N1) che sinora non ha dimostrato alcuna particolare o diversa aggressività o pericolosità. Tuttavia l'escalation mediatica su questo tema, vedrete, li porterà alla ribalta.*