

SNLG 16

La gestione
della sindrome influenzale

LINEA GUIDA

Data di pubblicazione: maggio 2008
Data di aggiornamento: maggio 2010

Redazione
Anna Piseri, Zadig, Milano

Impaginazione
Giovanna Smiriglia

La presente linea guida è stata realizzata con il finanziamento della Direzione generale della programmazione del Ministero della salute.

Presentazione

Ogni anno la sindrome influenzale colpisce milioni di italiani. Ciò si traduce in costi e disagi assai alti, soprattutto in termini di ricoveri e di consumo di farmaci. Già la precedente versione della linea guida nazionale, pubblicata nel 2003, aveva fornito una serie di utili raccomandazioni in merito all'uso dei test rapidi per la diagnosi, ai farmaci antivirali, antinfiammatori, antibiotici e ai criteri di ospedalizzazione. In vari contesti è stato poi osservato il buon impatto sulla riduzione di ricoveri inappropriati a seguito della semplice disseminazione della linea guida. Questa nuova versione del documento che, ricordiamo, tratta della “Gestione della sindrome influenzale”, a cura del Sistema Nazionale Linee Guida, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, contiene un aggiornamento della letteratura scientifica pubblicata successivamente alla precedente versione e include alcune importanti aggiunte tra cui la valutazione delle terapie non convenzionali. E' prevista una versione per il pubblico che riteniamo sia di importanza fondamentale per garantire l'auspicata consapevole partecipazione dei cittadini alla gestione del proprio stato di salute.

Enrico Garaci
Istituto Superiore di Sanità

RESPONSABILE DEL PROGETTO

Alfonso Mele, Istituto Superiore di Sanità

COORDINATORI

Alfonso Mele, Istituto Superiore di Sanità

Cristina Morciano, Istituto Superiore di Sanità

Arianna Vitale, Istituto Superiore di Sanità

PANEL MULTIDISCIPLINARE

Antonio Addis, Agenzia Italiana del Farmaco

Elvira Bianco, ASL 1 Avellino, Dipartimento di Prevenzione

Marta Ciofi degli Atti, Istituto Superiore di Sanità

Giulio Cocco, AORN A. Cardarelli, Napoli

Salvatore De Masi, ASL 6 Livorno, Dipartimento di Prevenzione

Vittorio Demicheli, Direzione Programmazione Sanitaria Regione Piemonte

Vania Giacomè, Clinica Pediatrica Ospedale Luigi Sacco, Milano

Alfredo Guarino, Università Federico II, Napoli

Cristina Morciano, Istituto Superiore di Sanità

Paola Marchisio, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Caterina Rizzo, Istituto Superiore di Sanità

Luciano Saggiocca, AO G. Rummo, Benevento

Letizia Sampaolo, Istituto Superiore di Sanità

Giuseppe Traversa, Agenzia Italiana del Farmaco

Arianna Vitale, Istituto Superiore di Sanità

Marcello Diego Lograno, Federazione degli ordini dei farmacisti italiani

Mauro Di Bari, Società italiana di gerontologia e geriatria

Pietro Crovari, Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica

Maurizio de Martino, Società italiana di infettivologia pediatrica

Giampiero Carosi, Società italiana di malattie infettive e tropicali

Alessandro Rossi, Società italiana di medicina generale

Nicola Principi, Società italiana di pediatria

FORMAZIONE DEI VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Andrea Cipriani, Dipartimento di medicina e sanità pubblica, Università di Verona

Giovanni Baglio, Asp Lazio

Salvatore De Masi, ASL6, Livorno

Letizia Sampaolo, Istituto Superiore di Sanità

VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Marta Boncinelli, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Università di Firenze

Emanuela Bonfanti, Agenzia Zadig

Patrizia Brigoni, Agenzia Zadig

Daniela Chiarantini, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Università di Firenze

Giuliana Cologni, Università di Brescia

Franca D'Angelo, Istituto Superiore di Sanità

Elisa Dusi, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Università di Milano

Andrea Lo Vecchio, Università Federico II, Napoli

Claudia Pozzi, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Università di Firenze

ESPERTI DOCUMENTALISTI

Scilla Pizzarelli, Settore Documentazione ISS

Luisa Leone, Settore Documentazione ISS

Italo Gentilizi, Settore Documentazione ISS

Maurella Della Seta, Settore Documentazione ISS

GRUPPO DI STESURA DEL DOCUMENTO

Cristina Morciano, Istituto Superiore di Sanità

Salvatore De Masi, ASL6, Livorno

Letizia Sampaolo, Istituto Superiore di Sanità

Luciano Saggiocca, AO G. Rummo, Benevento

Arianna Vitale, Istituto Superiore di Sanità

Alfredo Guarino, Università Federico II, Napoli

Andrea Lo Vecchio, Università Federico II, Napoli

REFEREE

Pietro Amoroso, Ospedale Cotugno, Napoli

Alessandro Zanetti, Università degli studi di Milano

ORGANIZZAZIONE TECNICA

Linda Agresta, Istituto Superiore di Sanità

Simonetta Crateri, Istituto Superiore di Sanità

Giuseppina Iantosca, Istituto Superiore di Sanità

Fabrizio Marzolini, Istituto Superiore di Sanità

Prove di tipo**LIVELLI DI PROVA**

- | | |
|------------|--|
| I | Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati. |
| II | Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato. |
| III | Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi. |
| IV | Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi. |
| V | Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo. |
| VI | Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o <i>consensus conference</i> , oppure basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linea guida. |

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- | | |
|----------|--|
| A | L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II. |
| B | Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata. |
| C | Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento. |
| D | L'esecuzione della procedura non è raccomandata. |
| E | Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura. |

Indice

Riassunto	Pag.	9
Elenco delle raccomandazioni	»	10
Introduzione	»	15
Gli scopi e i destinatari della linea guida	»	15
Di cosa non tratta la linea guida	»	16
Chi ha elaborato la linea guida	»	16
Metodi	»	18
Percorso di elaborazione delle linee guida	»	18
Costituzione del gruppo di lavoro e identificazione dei quesiti clinici e delle fonti	»	19
Ricerche di letteratura	»	19
Revisioni sistematiche e documenti primari	»	20
Altre ricerche	»	20
Criteri di selezione e strumenti per la valutazione metodologica	»	20
Estrazione dei dati, sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni	»	21
Principi di buona pratica clinica	»	21
Revisione esterna	»	21
Aggiornamento, implementazione, monitoraggio e valutazione	»	21
La gestione della sindrome influenzale	»	23
Quesito 1: Quali sono le indicazioni all'uso di routine dei test diagnostici rapidi per la gestione della sindrome influenzale in medicina di base?	»	24
Quesito 2: Quali sono le indicazioni all'uso di amantadina e rimantadina nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?	»	28
Quesito 3: Quali sono le indicazioni all'uso degli inibitori della neuraminidasi nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?	»	31
Quesito 4: Quali sono le indicazioni all'uso di antibiotici nella sindrome influenzale per fascia d'età e condizione di rischio?	»	34
Quesito 5: Quali sono le indicazioni all'uso degli antinfiammatori e degli antipiretici nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?	»	38

Quesito 6: Quali sono i criteri di ospedalizzazione/le indicazioni al ricovero delle persone adulte, degli anziani e della donna in gravidanza con sindrome influenzale?	»	44
Quesito 7: Quali sono i criteri di ospedalizzazione/le indicazioni al ricovero dei bambini con sindrome influenzale?	»	48
Quesito 8: Quali sono le indicazioni all'uso di terapie non convenzionali nel trattamento della sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?	»	53
Approfondimento di alcuni temi relativi alla gestione della sindrome influenzale	»	55
Sorveglianza epidemiologica della sindrome influenzale	»	56
Vaccinazione antinfluenzale	»	59
Test di biologia molecolare	»	60
Pandemic medical early warning score	»	63
Influenza aviaria	»	67

Riassunto

L'elaborazione della linea guida rientra tra le attività del Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) il programma che nasce da una convenzione tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità al fine di promuovere una elevata qualità dell'assistenza sanitaria.

Il reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità ha curato l'elaborazione del documento, coordinando il lavoro del *panel* multidisciplinare.

Il *panel* multidisciplinare ha prodotto le raccomandazioni di comportamento clinico relative alla diagnosi, alla terapia e ai criteri di ospedalizzazione di bambini e adulti con sindrome influenzale, basandosi sulla valutazione degli studi pubblicati dal 2003 al 2007.

Non è raccomandato l'uso di routine dei test rapidi attualmente disponibili per la diagnosi di influenza: la capacità predittiva positiva è bassa e un test negativo, in casi sospetti, non è sufficiente a escludere la diagnosi. Il risultato del test non ha, inoltre, ricadute nella pratica clinica.

Non è raccomandato l'uso di routine di amantadina e rimantadina per il trattamento della sindrome influenzale a fronte della irrilevanza degli esiti, degli eventi avversi e dei fenomeni di resistenza associati al loro uso. Il *panel* di esperti ha quindi confermato la raccomandazione della precedente edizione di questa linea guida.

Non è raccomandato l'uso di routine di oseltamivir e zanamivir, ma il loro impiego va valutato caso per caso. Infatti, nonostante una certa significatività statistica e clinica delle prove, gli esiti appaiono di scarsa rilevanza (la diminuzione di circa un giorno di febbre negli adulti e di mezza giornata di febbre nei bambini).

È invece raccomandato l'oseltamivir nella profilassi post-esposizione in soggetti non vaccinati istituzionalizzati (per esempio soggetti che vivono in residenze sanitarie assistite).

L'uso di antibiotici non è raccomandato nella sindrome influenzale senza complicanze, così pure l'uso degli antibiotici nel mal di gola da sindrome influenzale, a meno che non ve ne sia provata l'origine batterica.

Il criterio di utilizzo di farmaci antipiretici e antinfiammatori non deve essere finalizzato al controllo continuo e sistematico della febbre, ma all'esigenza di offrire sollievo al malessere espresso del paziente e alla sua difficoltà nel gestirlo. A fronte di una relativa efficacia e minore gastrolesività il paracetamolo, l'ibuprofene e il diclofenac sono i farmaci utilizzabili per il trattamento al bisogno della febbre e della sintomatologia dolorosa degli adulti. Inoltre nei soggetti ad aumentato rischio cardiovasco-

lare, per il trattamento della febbre e del malessere nella sindrome influenzale è raccomandato l'uso del paracetamolo. Per i soggetti già in terapia con aspirina a basso dosaggio è un'alternativa l'incremento della dose di acido acetilsalicilico fino a raggiungere la dose minima necessaria per ottenere l'effetto antipiretico e analgesico desiderato. Allo stesso modo, per soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare che non siano già in trattamento con basse dosi di acido acetilsalicilico, può essere considerato l'uso di naprossene. Sono raccomandati ibuprofene e paracetamolo per il controllo della febbre e del malessere nei bambini, per i quali è invece controindicato l'acido acetilsalicilico per l'associazione con la sindrome di Reye. Da tener presente che un importante fattore di rischio è rappresentato dall'uso nel bambino piccolo di formulazioni di paracetamolo indicate per ragazzi più grandi o adulti.

Nella letteratura scientifica mancano studi di popolazione che valutino fattori o condizioni cliniche predittive di complicanze che richiedano il ricovero. Sono disponibili solo ricerche retrospettive che indicano le categorie di pazienti ricoverati in ospedale con maggior frequenza e quali sviluppano più frequentemente complicanze. Sulla base delle prove a disposizione vengono comunque forniti criteri per identificare i malati per i quali è consigliabile il ricovero ospedaliero e quali richiedono una più attenta osservazione medica.

Nella letteratura degli ultimi due anni mancano trial clinici di forza sufficiente per raccomandare l'uso di terapie non convenzionali al fine di prevenire la sindrome influenzale o per migliorarne l'evoluzione clinica.

Elenco delle raccomandazioni

Quesito 1 Quali sono le indicazioni all'uso di routine dei test diagnostici rapidi per la gestione della sindrome influenzale in medicina di base?

D/III

Non è raccomandato l'uso di routine dei test rapidi attualmente disponibili per la diagnosi di influenza: la capacità predittiva positiva è bassa e un test negativo, in casi sospetti, non è sufficiente a escludere la diagnosi. Il risultato del test non ha, inoltre, ricadute nella pratica clinica.

Quesito 2 Quali sono le indicazioni all'uso di amantadina e rimantadina nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?

D/I

Non è raccomandato, in condizioni di routine, l'uso di amantadina e rimantadina.

Quesito 3 Quali sono le indicazioni all'uso degli inibitori della neuraminidasi nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?

D/I

Gli inibitori delle neuroaminidasi per il trattamento sintomatico della sindrome influenzale non sono raccomandati per uso di routine. Il loro impiego va valutato caso per caso.

C/I

L'oseltamivir è raccomandato solo per la profilassi post-esposizione in soggetti istituzionalizzati non vaccinati.

Quesito 4 Quali sono le indicazioni all'uso di antibiotici nella sindrome influenzale per fascia d'età e condizione di rischio ?

E/I

Non è raccomandato l'uso di antibiotici nella sindrome influenzale senza complicanze.

D/I

Non è raccomandato l'uso di routine degli antibiotici nel mal di gola da sindrome influenzale, a meno che non vi siano complicazioni di origine batterica.

Quesito 5 Quali sono le indicazioni all'uso degli antinfiammatori e degli antipiretici nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?

C/VI

Visto il notevole ricorso all'auto prescrizione, i cittadini devono essere informati sulla natura sintomatica di queste terapie e sull'opportunità di fare ricorso ai farmaci solo quando si ritiene necessario ridurre il malessere e la sintomatologia dolorosa.

B/I

Il paracetamolo e l'ibuprofene sono utilizzabili per il trattamento al bisogno della febbre e della sintomatologia dolorosa del bambino.

E/III

Nei bambini al di sotto dei 12 anni è controindicato l'uso di acido acetilsalicilico per la possibile associazione con la sindrome di Reye.

E/IV

Ai genitori deve essere sconsigliato di usare formulazioni per adulti di paracetamolo che non consentano di adattare il dosaggio all'età e al peso del bambino.

B/I

Il paracetamolo, l'ibuprofene e il diclofenac sono utilizzabili per il trattamento al bisogno della febbre e della sintomatologia dolorosa degli adulti.

B/VI

Nei soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare, per il trattamento della febbre e del malessere nella sindrome influenzale è raccomandato l'uso del paracetamolo.

Per i soggetti già in terapia con aspirina a basso dosaggio è un'alternativa l'incremento della dose di acido acetilsalicylico fino a raggiungere la dose minima necessaria per ottenere l'effetto antipiretico e analgesico desiderato.

Allo stesso modo, per soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare che non siano già in trattamento con basse dosi di acido acetilsalicylico, può essere considerato l'uso di naprossene.

B/VI

Il medico, nella prescrizione di un farmaco con indicazione antipiretica-analgesica, deve effettuare un'attenta valutazione anamnestica dei rischi di base gastroduodenali o cardiovascolari dei pazienti.

B/II

Il paracetamolo è utilizzabile per il controllo della febbre e della sintomatologia dolorosa in gravidanza.

Quesito 6 Quali sono i criteri di ospedalizzazione/le indicazioni al ricovero delle persone adulte, degli anziani e della donna in gravidanza con sindrome influenzale?

B/V

Quando il decorso clinico dell'influenza è complicato si raccomanda di considerare i seguenti fattori di rischio per un eventuale ricovero ospedaliero.

Tali fattori, se multipli e correlati allo stato clinico o socioeconomico del paziente, aumentano il rischio di complicanze e mortalità; in ogni caso, non si può prescindere dal giudizio clinico globale del medico.

- Donna gravida
- Soggetti di età maggiore o uguale a 65 anni

Criteri clinici

- presenza di malattie concomitanti: malattie croniche respiratorie, cardiache, renali, epatiche, tumori, diabete mellito, abuso cronico di alcool, malnutrizione, malattie cerebrovascolari, postsplenectomia, ospedalizzazione nell'ultimo anno;
- frequenza respiratoria ≥ 30 atti/minuto, pressione diastolica ≤ 60 mmHg o

pressione sistolica < 90 mmHg, polso \geq 125/min, temperatura corporea < 35 o \geq 40 °C, variazioni dello stato mentale (disorientamento, stupore), evidenza di siti extrapolmonari di infezione.

Dati di laboratorio

- globuli bianchi < 4.000/ml o > 30.000/ml o numero assoluto di neutrofili < 1.000/ml;
- PaO₂ < 60mmHg o PaCO₂ > 50mmHg;
- evidenza di alterata funzionalità renale: creatinina > 1,2mg/dl;
- evoluzione radiografica sfavorevole e/o polmonite con focolai multipli, presenza di cavitazione o versamento pleurico;
- ematocrito < 30% o emoglobina < 9g/dl;
- evidenza di sepsi o di segni di danno d'organo come l'acidosi metabolica o alterazioni della coagulazione;
- pH arterioso < 7,35.

BPC /Buona Pratica Clinica

Il ricovero è raccomandato nel caso di pazienti che pur con un quadro clinico meno compromesso di quello indicato nella raccomandazione precedente, presentino condizioni economiche e sociali disagiate non supportate da una rete di assistenza socio-sanitaria adeguata alternativa al ricovero.

Quesito 7 Quali sono i criteri di ospedalizzazione/le indicazioni al ricovero dei bambini con sindrome influenzale?

D/IV

Non ci sono indicazioni assolute al ricovero solo in base all'età.

D/V

Non si richiede necessariamente il ricovero, ma la gestione a livello domiciliare o ambulatoriale da parte del pediatra, quando si è in presenza dei segni o sintomi indicati nell'elenco che segue:

- disidratazione correggibile per via orale;
- basso peso neonatale o prematurità in soggetto di età > 3 mesi;
- lieve distress respiratorio.

C/V

Il ricovero ospedaliero del bambino affetto da sindrome influenzale va considerato ma non necessariamente effettuato nei seguenti casi:

- incapacità della famiglia di gestire il problema
- assenza di condizioni economiche o sociali che garantiscano l'assistenza a domicilio

- episodi di convulsioni febbrili (cessate all'arrivo in ospedale) successivi al primo e non complicate
 - frequenza respiratoria > 60/min o saturazione O₂ < 92% (NB: la frequenza respiratoria varia con l'età)
- o se è affetto da una delle seguenti patologie croniche, in base alle condizioni cliniche del singolo paziente (in particolare in bambini di età < 3 mesi):
- Asma (pz che necessitano di terapia giornaliera con corticosteroidi o broncodilatatori o cromoni o antileucotrieni)
 - Malattie polmonari croniche (es. fibrosi cistica)
 - Cardiopatie
 - Immunosoppressione (pz con storia di patologie neoplastiche, vasculiti e collagenopatie, immunodeficienze congenite o acquisite o terapia immunosoppressiva > 2 settimane)
 - Emoglobinopatie
 - Disfunzioni renali croniche
 - Diabete mellito
 - Difetti congeniti del metabolismo
 - Terapia di lunga durata con salicilati (es. ARI, S. Kawasaki)
 - Patologie neurologiche e neuro-muscolari che ostacolano la funzione respiratoria

A/III

Il ricovero ospedaliero del bambino affetto da sindrome influenzale è fortemente raccomandato soprattutto se il bambino presenta sintomi quali:

- Segni di distress respiratorio
- Presenza di cianosi
- Riconcontro di FR > 70/min o Saturazione di O₂ < 90%
- Disidratazione grave
- Convulsioni (primo episodio) o sintomi neurologici
- Bronchiolite < 3mesi
- Alterazioni dello stato di coscienza
- Segni di setticemia (almeno due tra pallore, ipotonia, ipotensione)
- Cardiopatie cianogene

Quesito 8 Quali sono le indicazioni all'uso di terapie non convenzionali nel trattamento della sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?

D/I

Gli studi inclusi nell'analisi non garantiscono la forza sufficiente per raccomandare l'uso di terapie non convenzionali al fine di prevenire la sindrome influenzale o per migliorarne l'evoluzione clinica.

Introduzione

Questa linea guida è un aggiornamento del documento pubblicato nel novembre 2003 dal Programma Nazionale Linee Guida. Come il documento originario valuta gli interventi disponibili per la gestione della sindrome influenzale, basandosi sulle prove di efficacia con un approccio *evidence-based*. Il “nucleo” di questo approccio è rappresentato dalle prove stesse (*evidence*) che è necessario raccogliere attraverso una ricerca sistematica della letteratura relativa all’argomento che si intende trattare e da una loro valutazione con metodologia trasparente e riproducibile.

In questi ultimi quattro anni sono stati pubblicati nuovi studi relativi alla diagnostica, al trattamento farmacologico e ai criteri di ospedalizzazione, aree critiche per il clinico che gestisce il paziente con sindrome influenzale. Dai nuovi studi sono state tratte le prove che, appropriatamente interpretate da parte di un gruppo di esperti (*panel* multidisciplinare), sono servite come base per la formulazione di raccomandazioni di comportamento clinico.

Alcune delle raccomandazioni del documento originario sono state confermate in quanto i dati dei nuovi studi pubblicati non hanno aggiunto elementi di novità, ma hanno rafforzato quelle precedenti. Altre sono state modificate sulla base di nuove evidenze e si riferiscono al trattamento e in particolare a:

- gli inibitori delle neuroaminidasi (vedi pagina 31);
- gli antinfiammatori non steroidei e gli antipiretici (vedi pagina 38);
- le terapie non convenzionali (vedi pagina 53).

Gli scopi e i destinatari della linea guida

L’elaborazione della linea guida rientra tra le attività del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), un programma che nasce da una convenzione siglata tra il dipartimento della Programmazione sanitaria, i livelli di assistenza e i principi etici di sistema del Ministero della Salute e l’Istituto Superiore di Sanità con il fine ultimo di promuovere una elevata qualità e una corretta pianificazione di prestazioni sanitarie erogate dal Servizio Sanitario Nazionale.

L’obiettivo della linea guida è quello di selezionare alla luce delle migliori prove disponibili gli interventi efficaci e sicuri per la gestione del paziente con sindrome influenzale.

La sindrome influenzale costituisce un rilevante problema di sanità pubblica per il notevole impatto che ha sulla salute della popolazione e sull’impegno di risorse. Nella stagione 2006-2007 sono stati registrati 22.111 casi di sindrome influenzale e 60.095 casi di malattie respiratorie acute febbrili. (Sorveglianza Influciri - Influnet). Questa rilevazione è basata su un campione pari al 2% circa della popolazione italiana; si stima quin-

di che nella stagione 2006-2007 l'incidenza di sindrome influenzale sia stata del 6.5%. Aree di incertezza della sindrome influenzale sono le modalità di diagnosi e quelle di terapia.

Sono disponibili test che permettono di identificare in tempo reale il virus influenzale nei luoghi di cura più frequenti, cioè l'ambulatorio medico e il domicilio del paziente. Tuttavia più di duecento ceppi e specie virali sono causa dei sintomi tipici, e questo ne limita l'interpretazione.

Per quanto concerne la terapia, i farmaci disponibili sono molto specifici per i virus influenzali A e B, il cui ruolo nella sindrome influenzale non è stabilito di routine. Il loro uso andrebbe riservato a casi specifici.

Il trattamento è quindi prevalentemente rivolto al sollievo dei sintomi e alla prevenzione delle complicanze. È questo un campo caratterizzato da un'ampia variabilità di comportamenti nell'uso di antipiretici, di antinfiammatori non steroidei (FANS) e di antibiotici. Per antibiotici e antivirali la linea guida si è posta l'obiettivo di verificare l'efficacia sui sintomi e nella prevenzione delle complicanze, anche in considerazione dei fenomeni di resistenza e degli alti costi a essi associati; mentre per gli antinfiammatori-antipiretici l'obiettivo primario è stato quello di verificarne la sicurezza.

Il tema dei ricoveri ospedalieri è stato affrontato per definire criteri di ospedalizzazione e di indicazioni al ricovero di adulti e bambini con sindrome influenzale. La definizione di tali criteri può essere considerata un utile strumento per ridurre i ricoveri inappropriati, l'incidenza di infezioni nosocomiali, la spesa sanitaria e il sovraffollamento ospedaliero tipico dei periodi epidemici di influenza.

I destinatari della linea guida sono i medici di base, i pediatri di libera scelta, i medici ospedalieri, i farmacisti, coloro che programmano gli interventi sanitari. Per i cittadini verrà elaborata una versione divulgativa.

Di cosa non tratta la linea guida

Il documento non tratta specificamente nei singoli quesiti di influenza pandemica e di prevenzione primaria e secondaria. La profilassi post-esposizione come unica eccezione è affrontata solo relativamente agli inibitori delle neuroaminidasi. Anche le indicazioni alla vaccinazione antinfluenzale non rientrano tra gli scopi di questo documento. In relazione a tale argomento si rimanda alla circolare ministeriale apposta.

Chi ha elaborato la linea guida

L'elaborazione della linea guida ha richiesto l'impegno di diversi gruppi di lavoro.

→ Il *panel* multidisciplinare – composto da esperti, quali epidemiologi, pediatri, geria-

tri, infettivologi, medici di famiglia ed esperti di elaborazione di linee guida – che ha riconsiderato i quesiti clinici e i criteri di inclusione/esclusione degli studi, valutato le prove ed espresso le raccomandazioni.

→ Il gruppo di esperti documentalisti del settore documentazione dell' ISS che, nel confronto con i clinici, ha elaborato le strategie di ricerca per ogni quesito e interrogato le banche dati.

→ Il gruppo di estrazione di dati composto da clinici, appositamente formati, che ha valutato i singoli studi e ha compilato le tabelle delle evidenze.

→ I coordinatori per l'organizzazione, la gestione dei gruppi di lavoro, la programmazione, la supervisione.

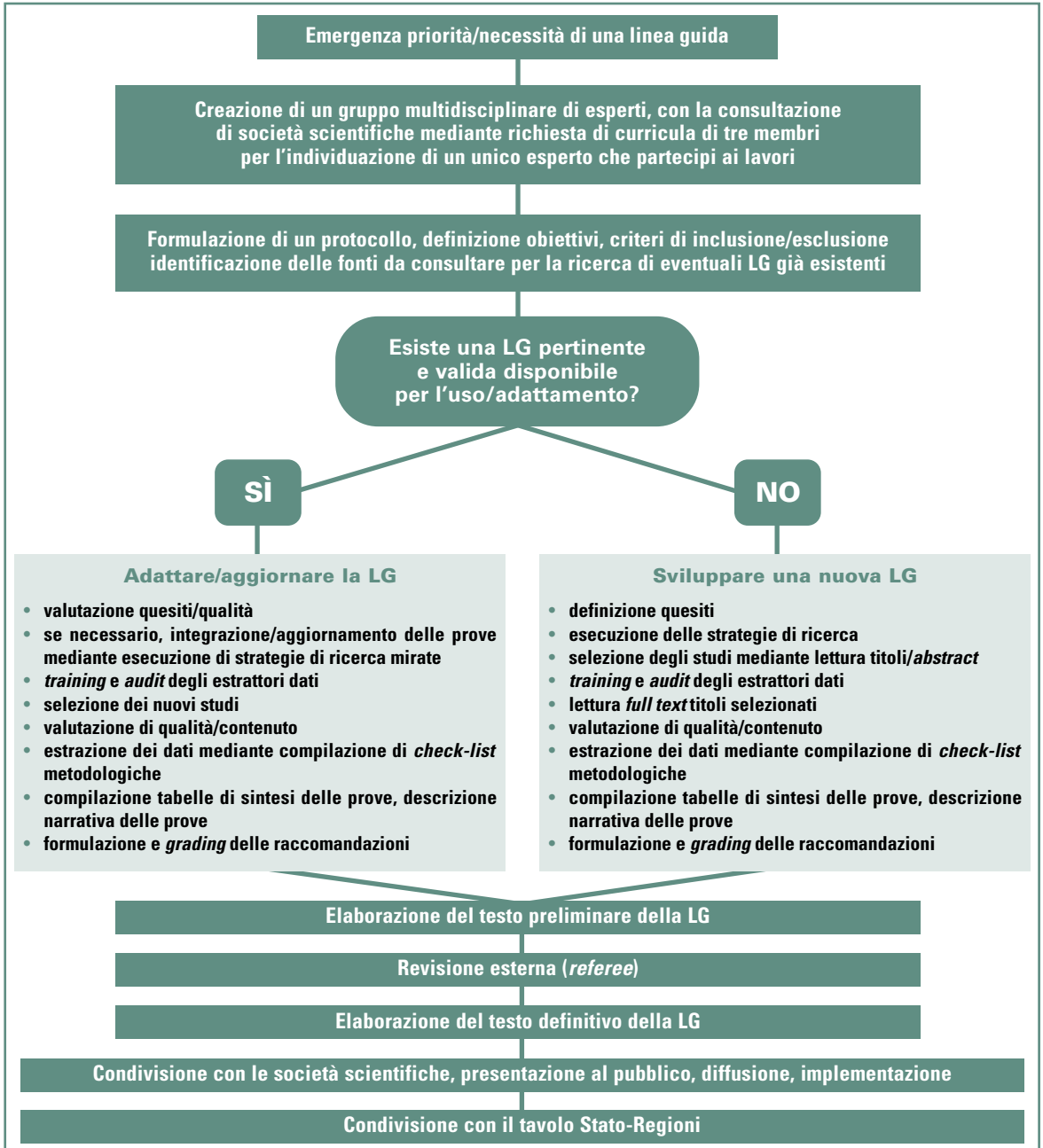
→ Il gruppo di stesura del documento che ha scritto il documento finale.

→ Il gruppo di formazione dei valutatori della letteratura.

→ La segreteria tecnico-amministrativa.

Metodi

Percorso di elaborazione delle linee guida



Costituzione del gruppo di lavoro e identificazione dei quesiti clinici e delle fonti

Il Gruppo di Lavoro (GdL) multidisciplinare che ha realizzato questa linea guida comprende clinici rappresentanti delle principali discipline coinvolte nella diagnosi e trattamento precoce della sindrome influenzale, nonché esperti di EBM (medicina basata sulle prove di efficacia) e di metodologia di sviluppo di linee guida.

Il *panel* si è incontrato a settembre 2007 e a gennaio 2008; molte delle consultazioni necessarie per monitorare lo svolgimento dei lavori e per predisporre la stesura della linea guida sono avvenute via mail o tramite contatti telefonici.

Le società scientifiche nazionali coinvolte sono state contattate in fase iniziale.

In primo luogo, il GdL ha verificato che i quesiti clinici contenuti nella precedente edizione della linea guida fossero ancora validi e/o se fosse necessario integrarli. È stato stabilito di confermare i precedenti quesiti ma di formularli orientando la ricerca per fasce di età (pediatrica, adulta) e per gruppi di popolazione fragile (donne in gravidanza, anziani). Si è deciso inoltre di inserire un nuovo quesito riguardante il trattamento della sindrome influenzale con la medicina complementare e alternativa e di prevedere la stesura di ulteriori quattro appendici monografiche su temi per i quali è più adatta un'informazione di tipo narrativo.

Il *panel* ha inoltre individuato le banche dati biomediche da consultare, stabilito i criteri di inclusione e di esclusione degli studi e le parole chiave per costruire la strategia di ricerca.

Ricerche di letteratura

Per procedere all'aggiornamento delle prove, per ciascun quesito sono state formulate strategie di ricerca mirate, diversificate a seconda del tema trattato. L'intervallo temporale stabilito per le ricerche della letteratura è quello compreso tra la pubblicazione dell'ultimo aggiornamento della linea guida, novembre 2003, e ottobre 2007, data di completamento della ricerca per il nuovo aggiornamento.

Le fonti informative online consultate sono le seguenti banche dati bibliografiche:

PubMed/Medline	Cochrane Library
BIOSIS	Cochrane Controlled Trials Register
Embase	SciSearch

Come filtro di ricerca principale è stato utilizzato il seguente:

(influenza or influenzas or grippe or flu)

Revisioni sistematiche e documenti primari

Nel settembre 2007 è stata avviata l'esecuzione delle strategie di ricerca diversificate per ciascun quesito stabilito dal *panel*. Poiché in alcuni casi si è ravvisata difficoltà nel reperire gli studi, a seconda delle necessità e in fase di elaborazione della ricerca bibliografica, i criteri di inclusione degli studi sono stati modificati. Le strategie complete delle ricerche eseguite per ciascun quesito sono disponibili sul sito www.snlg-iss.it. In ogni caso la consultazione delle fonti informative mirava a reperire revisioni sistematiche e documenti primari che trattassero esattamente il tema della gestione e del trattamento della sindrome influenzale. L'esito della ricerca ha fornito materiale di diverso tipo che è stato successivamente selezionato e valutato, sia dal punto di vista metodologico sia da quello della pertinenza.

Altre ricerche

Gruppi di ricerca e singoli ricercatori sono stati contattati per ottenere informazioni su eventuali studi o progetti in corso e non ancora pubblicati, e per valutare e integrare l'elenco degli studi già identificati. Gli stessi componenti del *panel* hanno segnalato materiale bibliografico interessante non emerso dalle bibliografie ottenute dalla consultazione delle banche dati. La bibliografia segnalata è stata inclusa se giudicata pertinente e se pubblicata nello stesso intervallo temporale adottato per la ricerca primaria.

Criteri di selezione e strumenti per la valutazione metodologica

La ricerca eseguita online ha originato 3788 titoli e *abstract*, dai quali sono stati selezionati 309 titoli ritenuti pertinenti e quindi richiesti con il testo integrale. Dopo ulteriore selezione, solo 77 studi sono stati effettivamente utilizzati per l'estrazione dei dati. Ulteriori articoli sono stati reperiti in base alle segnalazioni del *panel*. Alla valutazione finale di tipo metodologico e di aderenza al tema della linea guida, si è deciso di includere solo 80 documenti.

La valutazione e l'estrazione dei dati da ogni singolo studio sono state eseguite con il supporto delle *checklist* metodologiche del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN, tradotte e opportunamente adattate dal SNLG ISS. I documenti di lavoro intermedi, ovvero le schede di estrazione dei dati e le tabelle di sintesi, sono disponibili per consultazione sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità del Sistema Nazionale Linee Guida, SNLG, www.snlg-iss.it.

Estrazione dei dati, sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

La selezione degli studi, la loro valutazione metodologica e l'estrazione dei dati dai singoli studi selezionati sono state eseguite da personale appositamente formato mediante corsi dedicati. Le prove derivanti dai singoli studi sono state sintetizzate in apposite tabelle, specifiche per singolo quesito e per tipologia di studio. Le tabelle di sintesi adottate sono quelle predisposte da NICE o, in mancanza di tabelle appropriate, sviluppate dal *panel* a seconda del caso. Il metodo di *grading* delle prove adottato è quello descritto nel *Manuale metodologico PNLG*¹ (http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf), che prevede sei livelli di prova (I-VI) e cinque gradi di raccomandazione (A-E). L'attribuzione del livello di prova ha tenuto conto del disegno degli studi e delle valutazioni metodologiche che sono state discusse all'interno del *panel* per l'attribuzione della forza delle raccomandazioni.

Principi di buona pratica clinica

Nella gerarchia delle prove attualmente in uso, le opinioni degli esperti sono considerate come livello non elevato al quale si ricorre in assenza di prove sperimentali o per quesiti particolari. Formulare raccomandazioni sulla base dell'esperienza derivante dalla migliore pratica clinica, in aree dove la sperimentazione non è effettuabile, può peraltro risultare molto utile^{1, 2}. Questa tipologia di principi è stata adottata nella presente linea guida e viene segnalata con il seguente acronimo: BPC (Buona Pratica Clinica).

Revisione esterna

Il documento definito dal gruppo di lavoro è stato inviato a esperti esterni con il mandato esplicito di valutare la leggibilità e la chiarezza del documento, nonché la rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni. Il gruppo dei revisori è composto da un clinico e da un virologo.

Aggiornamento, implementazione, monitoraggio e valutazione

Un aggiornamento della linea guida è previsto entro il 2010.

Verranno adottate tecniche multiple di diffusione del documento e di implementazione attiva, che includeranno i seguenti approcci:

- diffusione dell’iniziativa sui media e articoli sulla stampa divulgativa;
- invii postali agli assessorati alla sanità di Regioni e Province autonome, ASL, ospedali, medici specialisti e medici di medicina generale, *opinion leader*;
- pubblicazioni su siti internet (SNLG-ISS, ASP, società scientifiche, agenzie sanitarie, altro);
- pubblicazioni scientifiche;
- corsi di formazione ECM;
- promozione dell’adozione formale negli ospedali italiani;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali;
- adattamento della linea guida alle realtà locali, attraverso la promozione di percorsi clinici integrati a livello aziendale, con attenzione posta al superamento delle eventuali barriere all’implementazione.

Per monitorare la diffusione della linea guida su base nazionale verranno registrate tutte le iniziative di diffusione del documento.

Quali indicatori di *audit*, utili per il monitoraggio e la verifica dell’adozione della linea guida a livello aziendale, distrettuale e ospedaliero, si suggeriscono gli indicatori riportati per ciascun quesito.

Bibliografia

1. Programma nazionale per le linee guida. Istituto Superiore di Sanità. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Zadig 2002.
2. SIGN. A guideline developers’ handbook. Pubblicato nel 2001 e aggiornato nel 2004. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html

**La gestione
della sindrome influenzale**

Quesito 1 Quali sono le indicazioni all'uso di routine dei test diagnostici rapidi per la gestione della sindrome influenzale in medicina di base?

- **Totale studi reperiti:** 122
- **Totale studi selezionati:** 25
- **Totale studi estratti:** 19

Studi inclusi: 19 studi diagnostici

Il contesto

La diagnosi di certezza dell'influenza è in genere affidata alla coltura virale che fornisce un esito solo dopo 3 giorni ed è considerata il *gold standard* (metodo di riferimento) in molti studi diagnostici. Sono disponibili numerosi test diagnostici i cui risultati sono disponibili in un tempo inferiore a 30 minuti.

Gli studi

Gli studi analizzati hanno indagato la validità dei diversi strumenti disponibili sul mercato, confrontando il loro esito con quello della coltura virale e dei test di biologia molecolare.

I determinanti di sensibilità e specificità più studiati sono il tipo di campione biologico preso in esame, il tempo di incubazione e l'età dei soggetti. La predittività, invece, oltre che dai valori di sensibilità e specificità, è fortemente influenzata dalla prevalenza della malattia.

Simmerman¹ ha studiato la validità di un test rapido (*QuickVue Influenza Test*) utilizzando la coltura virale come standard, in funzione dei periodi di picco epidemico. Come previsto, in periodi di alta incidenza di malattia, rispetto a periodi di bassa incidenza, i valori predittivi positivi (VPP) passano da 73 a 88% e la sensibilità (77%) e specificità (96%) resta stabile.

Grijalva² ha studiato la sensibilità e specificità di test effettuati su soggetti ospedalizzati di età < 5 anni, utilizzando come *reference test* la coltura virale. A fronte di una sensibilità del 63% e di una specificità del 97%, si osserva una fluttuazione del VPP in funzione della prevalenza di malattia in popolazioni non ospedalizzate.

Harnden e Grondahl^{3, 4} hanno mostrato, in età giovanile (fino a 16 anni), bassa sensibilità dei test rapidi, in soggetti sia ospedalizzati (29%) sia non ospedalizzati (44%). La predittività positiva dei test è risultata molto bassa in questi ultimi (14,2%), mentre ha raggiunto valori accettabili (85,7%) nei soggetti ospedalizzati.

Sensibilità piuttosto basse (44-64%)^{3, 5, 6, 7} o molto basse (29%)⁴ sono state documentate in numerose altre esperienze condotte in soggetti di tutte le età e in differenti ambiti. I test rapidi sono più sensibili in bambini fino a 5 anni^{8, 9, 10, 11} con marcate differenze

anche tra soggetti di età inferiore o superiore a 90 giorni¹¹. Un risultato simile è stato osservato in Ruest¹² tra adulti e bambini di età superiore a 5 anni.

Secondo lo studio di Rawlinson¹³ con diversi tempi di incubazione, la sensibilità dei test varia in modo significativo con la durata d'incubazione dell'aspirato faringeo. Il training specifico per gli operatori addetti alla esecuzione del test aumenta notevolmente la sensibilità dei test.

Caratteristiche e qualità dei campioni biologici utilizzati rappresentano importanti determinanti della validità dei test rapidi utilizzati per la diagnosi di influenza. L'utilizzo di aspirati nasofaringei esita in un aumento di sensibilità rispetto a tamponi faringei e tamponi nasali o altro tipo di campione biologico^{13, 15, 16}.

È stata dimostrata una significativa maggiore sensibilità tra test eseguiti su tamponi nasofaringei e test eseguiti su lavaggi nasali.

Rawlinson, invece¹³, mostra la costante superiorità, in termini di sensibilità, dei test eseguiti su aspirati naso-faringei, rispetto a tamponi nasali e faringei. Tale valutazione, effettuata su soggetti di tutte le età, è confermata anche dopo stratificazione per periodi di incubazione.

Molti lavori, infine, dimostrano la netta superiorità dei test rapidi, in termini di sensibilità, nel fare diagnosi di influenza di tipo A, rispetto all'influenza di tipo B^{4, 16, 17, 18, 19}.

Le conclusioni

Emerge quindi complessivamente una performance dei test rapidi insoddisfacente. Questi mostrano scarsa sensibilità, con leggeri miglioramenti nei soggetti di età infantile e in funzione del tipo di campione utilizzato. Si è rilevata anche una forte dipendenza dei valori predittivi positivi dalla prevalenza di malattia. Inoltre l'insufficiente sensibilità si traduce in una riduzione della predittività negativa che non consentirebbe, nella pratica clinica, di garantire una corretta diagnosi a tutti i soggetti realmente affetti da influenza (un risultato negativo non consentirebbe di escludere con certezza la presenza di influenza). Se a ciò si aggiunge l'incertezza relativa alle azioni terapeutiche da intraprendere a seguito di un determinato risultato del test, emerge la necessità di una grande prudenza nell'uso di tali test.

Gran parte dei lavori analizzati si basavano su pazienti ospedalizzati, ponendo problemi nella generalizzazione (*directness*) dei risultati a soggetti afferenti presso gli ambulatori dei Medici di Medicina Generale o comunque a soggetti non ospedalizzati.

Tutti gli studi analizzati sono di tipo diagnostico e quasi tutti sono condotti in modo prospettico e con limiti metodologici che espongono i risultati a possibili distorsioni. Esiste però una sostanziale uniformità dei risultati (*consistency*) che conferisce buona credibilità alle stime di validità dei test ottenute.

Raccomandazione

D/III

Non è raccomandato l'uso di routine dei test rapidi attualmente disponibili per la diagnosi di influenza: la capacità predittiva positiva è bassa e un test negativo, in casi sospetti, non è sufficiente a escludere la diagnosi. Il risultato del test non ha, inoltre, ricadute nella pratica clinica.

Benefici attesi

Riduzione dell'uso dei kit rapidi.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero di kit acquistati per la diagnosi rapida.

Bibliografia

1. Simmerman JM, Chittaganpitch M, Erdman D, Sawatwong P, Uyeki TM, Dowell SF. Field performance and new uses of rapid influenza testing in Thailand. *Int J Infect Dis* 2007 Mar; 11(2): 166-71.
2. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, Schaffner W, Griffin MR. Accuracy and Interpretation of Rapid Influenza Tests in Children. *Pediatrics* 2007; 119; 1: e6-e11.
3. Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S, White J, Hayward AC, Zambon M, Crook D, Mant D. Near patient testing for influenza in children in primary care: comparison with laboratory test. *BMJ* 2003 Mar 1; 326(7387): 480.
4. Gröndahl B, Puppe W, Weigl J, Schmitt HJ. Comparison of the BD Directigen Flu A+B Kit and the Abbott TestPack RSV with a multiplex RT-PCR ELISA for rapid detection of influenza viruses and respiratory syncytial virus. *Clin Microbiol Infect* 2005 Oct; 11(10): 848-50.
5. Drinka PJ. Experience with the rapid Directigen test for influenza. *J Am Med Dir Assoc* 2006 Jan; 7(1): 37-9. Epub 2005 Jul 22.
6. Pregliasco F, Puzelli S, Mensi C, Anselmi G, Marinello R, Tanzi ML, Affinito C, Zambon MC. Influenza Virological Surveillance in Children: The Use of the QuickVue Rapid Diagnostic Test. *Journal of Medical Virology* 2004; 73: 269-73.
7. Weitzel T, Schnabel E, Dieckmann S, Börner U, Schweiger B. Evaluation of a new point-of-care test for influenza A and B virus in travellers with influenza-like symptoms. *Clin Microbiol Infect* 2007 Jul; 13(7): 665-9. Epub 2007 Apr 17.
8. Alexander R, Hurt AC, Lamb D, Wong FY, Hampson AW, Barr IG. A comparison of a rapid test for influenza with laboratory-based diagnosis in a paediatric population. *Commun Dis Intell* 2005; 29(3): 272-6.

9. Landry ML, Cohen S, Ferguson D, Comparison of Binax NOW and Directigen for rapid detection of influenza A and B. *J Clin Virol* 2004 Oct; 31(2): 113-5.
10. Fader RC. Comparison of the Binax NOW Flu A enzyme immunochromatographic assay and R-Mix shell vial culture for the 2003-2004 influenza season. *J Clin Microbiol* 2005 Dec; 43(12): 6133-5.
11. Cruz AT, Cazacu AC, McBride LJ, Greer JM, Demmler GJ. Performance characteristics of a rapid immunochromatographic assay for detection of influenza virus in children during the 2003 to 2004 influenza season. *Ann Emerg Med* 2006 Mar; 47(3): 250-4.
12. Ruest A, Michaud S (Reprint), Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue influenza test, and clinical case definition to viral culture and reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol* 2003 Aug; 41(8): 3487-93.
13. Rawlinson WD, Waliuzzaman ZM, Fennell M, Appleman JR, Shimasaki CD, Carter IW. New point of care test is highly specific but less sensitive for influenza virus A and B in children and adults. *J Med Virol* 2004 Sep; 74(1): 127-31.
14. Cazacu AC, Demmler GJ, Neuman MA, Forbes BA, Chung S, Greer J, Alvarez AE, Williams R, Bartholoma NY. Comparison of a new lateral-flow chromatographic membrane immunoassay to viral culture for rapid detection and differentiation of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Microbiol*. 2004 Aug; 42(8): 3661-4.
15. Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, Goodman D, Salamon D, Marcon MJ. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol* 2006 Jul; 44(7): 2638-41.
16. Smit M, Beynon KA, Murdoch DR, Jennings LC. Comparison of the NOW Influenza A & B, NOW Flu A, NOW Flu B, and Directigen Flu A+B assays, and immunofluorescence with viral culture for the detection of influenza A and B viruses. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 Jan; 57(1): 67-70.
17. Weinberg A, Walker ML. Evaluation of three immunoassay kits for rapid detection of influenza virus A and B. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005 Mar; 12(3): 367-70.
18. Booth S, Baleriola C, Rawlinson WD. Comparison of two rapid influenza A/B test kits with reference methods showing high specificity and sensitivity for influenza A infection. *J Med Virol* 2006 May; 78(5): 619-22.
19. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007 Jun; 39(2): 132-5. Epub 2007 Apr 23.

Quesito 2 Quali sono le indicazioni all'uso di amantadina e rimantadina nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?

- **Totale studi reperiti:** 237
- **Totale studi selezionati:** 58
- **Totale studi estratti:** 9

Studi inclusi:

- 3 Revisioni Sistematiche
- 4 Studi di analisi Costo-Efficacia
- 1 RCT
- 1 Studio di Coorte prospettico

Il contesto

In questi ultimi anni, la possibilità di una pandemia influenzale ha generato una particolare attenzione verso i farmaci antivirali, il cui impiego dovrebbe essere finalizzato al contenimento della circolazione virale.

Tra questi vi sono l'amantadina e la rimantadina, il cui meccanismo d'azione è quello di interferire con il ciclo di replicazione del solo virus influenzale di tipo A bloccando i canali ionici M2, indispensabili all'entrata del virus nella cellula ospite.

Gli studi

I lavori di Jefferson^{1, 2} includono numerosi RCT miranti a verificare l'efficacia terapeutica e profilattica di amantadina e rimantadina in soggetti di età compresa tra 16 e 65 anni.

È stata riscontrata una certa efficacia profilattica dell'amantadina, che si è rivelata capace di ridurre il 61% (35%-76%) dei casi di influenza di tipo A e il 25% (13%-36%) dei casi di sindrome influenzale: gli effetti sulla malattia consistono principalmente nella riduzione della febbre di circa un giorno nei casi di infezione di tipo A. La carica virale e la persistenza del virus nelle vie respiratorie non sono risultate influenzate dalla somministrazione del farmaco, mentre gli effetti collaterali si sono manifestati in modo significativamente superiore a quanto osservato tra i soggetti trattati con placebo (OR per nausea 2,56 IC 95% 1,37-4,79; OR per insonnia e allucinazioni 2,54 IC 95% 1,50-4,31).

Gli autori segnalano, infine, la possibilità di fenomeni di resistenza, riportati anche nel lavoro di Gravenstein³, il quale documenta virus rimantadina-resistenti nel 38% degli isolati in lungodegenti statunitensi sottoposti alla valutazione dell'efficacia protettiva per influenza di zanamivir e rimantadina.

Uno studio osservazionale giapponese⁴ ha inoltre confrontato l'efficacia di amantadina *versus* oseltamivir, nel trattamento della sintomatologia febbrile di pazienti afferenti agli

ambulatori di pediatri e medici di medicina generale. La durata della febbre è risultata ridotta dalla tempestività della somministrazione, più che dal tipo di farmaco utilizzato. Il massimo di effetto si è osservato in caso di somministrazioni entro le 12 ore e una maggiore efficacia è stata registrata nei casi di influenza di tipo A. Nei bambini con influenza diagnosticata in laboratorio la revisione di Turner⁵ ha confermato una certa efficacia dell'amantadina nel ridurre la durata della febbre.

Negli studi di Rothberg^{6, 7, 8} sono state valutate diverse strategie di utilizzo di farmaci antivirali, allo scopo di confrontarne i costi e l'efficacia. Sovente si tratta di simulazioni fatte su pazienti "virtuali" e, in pazienti ultrasessantacinquenni, si osservano buoni risultati dell'oseltamivir, rispetto ad amantadina, rimantadina e zanamivir, mentre in soggetti di età compresa tra i 20 e i 50 anni e nei bambini si registra una convenienza nelle varie strategie di trattamento rispetto all'assenza di trattamento. Uno studio di coorte⁹ ha, infine, confrontato due strategie di profilassi post-esposizione, somministrate a soggetti ricoverati in strutture per lungodegenti. La profilassi effettuata con oseltamivir è risultata superiore a quella con amantadina e alla non profilassi, sia in termini di costi sia di benefici misurati come casi di malattia, ospedalizzazioni e decessi.

Le conclusioni

L'aggiornamento delle prove relative all'efficacia del trattamento sintomatico della sindrome influenzale con amantadina non ha prodotto novità rilevanti. Il panel di esperti ha quindi confermato la raccomandazione della precedente edizione di questa linea guida, cioè di non raccomandare l'uso di routine di questi farmaci per il trattamento della sindrome influenzale a fronte della irrilevanza dell'esito, degli eventi avversi e dei fenomeni di resistenza associati al loro uso.

Raccomandazione

D/I

Non è raccomandato, in condizioni di routine, l'uso di amantadina e rimantadina.

Benefici attesi

Riduzione della spesa per antivirali; mancata induzione di resistenza virale; riduzione delle reazioni avverse legate all'uso di antivirali.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero delle dosi definite giornaliere di farmaci antivirali.

Bibliografia

1. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: Systematic review. *Lancet* 2006; 367(9507): 303-13.
2. Jefferson T. Amantadina e Rimantadina for preventing and treating Influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
3. Gravenstein S. Inhaled Zanamivir Versus Rimantadine for the Control of Influenza in a Highly Vaccinated Long-term Care Population. *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6: 359-66.
4. Kawai N. Factors Influencing the Effectiveness of Oseltamivir and Amantadine for the Treatment of Influenza: A Multicenter Study from Japan of the 2002-2003 Influenza Season. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 1309-16.
5. Turner D. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technology Assesment* 2003.
6. Rothberg MB. Management of Influenza in adults Older than 65 Years of age: Cost-Effectiveness of rapid testing and Antiviral Therapy. *Ann Intern Med* 2003; 139: 321-29.
7. Rothberg MB. Management of Influenza Symptoms in Healthy Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 1055-62.
8. Rothberg MB. Management of Influenza Symptoms in Healthy Adults. *J Gen Intern Med* 2003. 18: 808-15.
9. Risebroough NA. Economic Evaluation of Oseltamivir Phosphate for Postexposure Prophylaxis of Influenza in Long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 444-51.

Quesito 3 Quali sono le indicazioni all'uso degli inibitori della neuraminidasi nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?

- **Totale studi reperiti:** 178
- **Totale studi selezionati:** 93
- **Totale studi estratti:** 4

Studi inclusi: 4 Revisioni Sistematiche

Il contesto

Le neuroaminidasi sono enzimi presenti nell'involucro del virus influenzale. Intervengono nel ciclo di replicazione virale, in particolare nella fase di rilascio della progenie virale dalla cellula infettata, tagliando il legame tra la particella virale neo-formata e la cellula ospite. Il ruolo degli inibitori delle neurominidasi, zanamivir e oseltamivir, è quello di interferire con l'attività di taglio di questi enzimi, impedendo il distacco delle nuove particelle di virus dalla cellula ospite, l'invasione di nuove cellule e di conseguenza il propagarsi dell'infezione.

Considerate le particolari potenzialità di questa nuova generazione di farmaci si è ritenuto importante valutarne l'efficacia e la sicurezza riferite sia al trattamento della sindrome influenzale sia alla profilassi post-esposizione. Le informazioni sono state tratte dall'analisi di revisioni sistematiche di trial clinici e hanno riguardato la popolazione pediatrica e adulta.

Gli studi nei bambini

L'oseltamivir, se somministrato entro le 48 ore dall'inizio della malattia, ne riduce la durata mediana di 36 ore nei bambini di età inferiore ai 12 anni con influenza confermata in laboratorio^{1, 2}. Nello stesso tipo di popolazione – come documentato da un singolo studio – il trattamento sembra anche essere associato a una diminuzione del 40% dell'incidenza delle complicanze richiedenti l'uso di antibiotici. Tra queste l'incidenza di otite media, che appare ridotta del 44%¹. Nei bambini con influenza clinicamente diagnosticata il trattamento risulta però di efficacia inferiore (si ha una riduzione della durata mediana della malattia di circa 23 ore).

Lo zanamivir nei bambini tra i 5 e i 12 anni di età riduce la durata mediana della malattia confermata in laboratorio di 1,25 giorni e, in quelli con influenza diagnosticata clinicamente, di 0,5 giorni.

Il tasso complessivo di eventi avversi appare simile tra i trattati con oseltamivir e i trattati con placebo, sebbene si segnali un aumento significativo dell'incidenza di vomito (OR 1,68 IC 95% 1,15-2,47). La frequenza di eventi avversi dopo somministrazione di zanamivir è invece simile a quanto osservato con somministrazione di placebo.

Gli studi negli adulti

Jefferson³ ha valutato l'efficacia degli inibitori delle neuraminidasi in soggetti di età compresa tra i 14 e i 60 anni. Se somministrati entro 48 ore dall'inizio dei sintomi, sia oseltamivir sia zanamivir hanno mostrato di ridurre il tempo di sollievo dai sintomi e il tempo di ritorno alle normali attività, in caso sia di sindrome influenzale sia di influenza confermata. Il dato è sostanzialmente sovrapponibile a quello riportato da altre recenti revisioni sistematiche^{2, 4}. Relativamente alla prevenzione di tutte le complicanze, la revisione di Jefferson riporta una riduzione a seguito della somministrazione di oseltamivir (OR 0,39 IC 95% 0,28-0,55). Tale riduzione riguarda sostanzialmente i casi di influenza confermata, e non di sindrome influenzale, ed è documentata da un unico studio. Sempre negli adulti il trattamento con inibitori delle neuraminidasi non appare associato all'insorgenza di eventi avversi.

Uso degli inibitori delle neuraminidasi nella profilassi post-esposizione

Due lavori inclusi nella revisione di Jefferson dimostrano l'efficacia dell'oseltamivir nella profilassi post-esposizione tra i conviventi (58%) e tra i contatti di casi di influenza (68-89%). I contatti familiari sembrano beneficiare anche della somministrazione di zanamivir. Gli eventi avversi indotti dalla somministrazione di oseltamivir a scopo profilattico risultano significativamente superiori a quelli indotti dal placebo relativamente alla nausea (OR 1,79 IC 95% 1,10-2,93).

Le conclusioni

Nel complesso l'aggiornamento delle prove relative all'efficacia del trattamento sintomatico della sindrome influenzale con antivirali non ha prodotto novità rilevanti. Il *panel* non ne raccomanda l'uso di routine, in quanto, a fronte di una certa significatività statistica e clinica delle prove, l'esito è di scarsa rilevanza (la diminuzione di circa un giorno di febbre negli adulti e di mezza giornata di febbre nei bambini).

Anche il grado di implementabilità dei risultati al contesto reale – cioè l'ambulatorio del medico di famiglia e il domicilio del paziente – è in discussione, considerato che l'efficacia degli antivirali è fondamentalmente legata a due variabili che sono la diagnosi di influenza confermata in laboratorio e la precocità di somministrazione degli inibitori delle neuraminidasi al paziente (entro le 48 ore dalla comparsa dei sintomi e idealmente nelle prime 12 ore).

Da parte del medico di medicina generale una prescrizione mirata degli antivirali potrebbe avvenire tramite la diagnosi con test rapidi. Tali test sono però sconsigliati a causa della scarsa validità (vedi quesito I pag. 24).

Un nuovo dato riguarda l'efficacia dell'oseltamivir nella profilassi post-esposizione. In questo caso il *panel* ha formulato una nuova raccomandazione che considera la possi-

bilità di profilassi post-esposizione in soggetti non vaccinati istituzionalizzati (per esempio soggetti che vivono in residenze sanitarie assistite).

Raccomandazione

D/I

Gli inibitori delle neuroaminidasi per il trattamento sintomatico della sindrome influenzale non sono raccomandati per uso di routine. Il loro impiego va valutato caso per caso.

Benefici attesi

Riduzione della spesa per farmaci antivirali; mancata induzione di resistenza virale; riduzione delle reazioni avverse legate all'uso di farmaci antivirali

Raccomandazione

C/I

L'oseltamivir è raccomandato solo per la profilassi post-esposizione in soggetti non vaccinati istituzionalizzati.

Benefici attesi

Contenimento della trasmissione dell'infezione.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero delle dosi definite giornaliere di farmaci antivirali.

Bibliografia

1. Matheson NJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 1.
2. Turner D. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. Health Technology Assessment 2003; Vol. 7, No. 35.
3. Jefferson TO. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 3.
4. Bettis R. Impact of influenza treatment with Oseltamivir on health, sleep and daily activities of otherwise healthy adults and adolescents. Clin Drug Invest 2006, 26 (6): 329-40.

Quesito 4 Quali sono le indicazioni all'uso di antibiotici nella sindrome influenzale per fascia d'età e condizione di rischio?

- **Totale studi reperiti:** 525
- **Totale studi selezionati:** 63
- **Totale studi estratti:** 8

Studi inclusi:
 5 Revisioni Sistematiche
 1 Studio Osservazionale
 2 Linee Guida

Il contesto

La sindrome influenzale è una delle condizioni patologiche più frequenti in ogni fascia di età ed è associata a un elevato numero di interventi medici, in risposta alle richieste dei pazienti. L'eziologia della sindrome influenzale è virale, nella maggioranza dei casi. I virus dell'influenza, i virus parainfluenzali, gli adenovirus, i metapneumovirus e il virus respiratorio sinciziale sono responsabili di febbre e sintomi respiratori. In una minoranza di casi possono essere coinvolti batteri come agenti primariamente responsabili dell'infezione oppure come responsabili di complicazioni infettive che occasionalmente possono avere un decorso più grave (in particolare polmoniti batteriche). Va sottolineato che l'eziologia non è ricercata di routine e che gli interventi medici sono largamente basati sulla valutazione delle condizioni cliniche del paziente. Il quadro clinico è in genere lieve e si risolve spontaneamente. L'uso di antibiotici nel corso della sindrome influenzale è una pratica molto diffusa, sebbene l'efficacia derivante dalla somministrazione di tali farmaci sia discutibile. Diversi studi hanno mostrato una tendenza eccessiva alla prescrizione di antibiotici, in particolare in età pediatrica.

Gli studi

L'analisi della letteratura sull'argomento, volta a valutare l'utilità del trattamento antibiotico in pazienti con sintomatologia influenzale in differenti fasce di età, ha incluso studi relativi all'efficacia degli antibiotici nel controllo dei sintomi e nella prevenzione delle complicanze della sindrome influenzale. Sono state valutate 5 revisioni sistematiche e uno studio osservazionale, condotti su soggetti di tutte le età, in differenti contesti.

Effetti sui sintomi

La revisione di Arroll¹, includente 13 RCT, non evidenzia alcun efficacia degli antibiotici nel ridurre la sintomatologia nasofaringea, sia nei bambini sia negli adulti; è invece dimostrato un effetto benefico sulla rinite purulenta (sinusite) e non purulenta in ogni fascia di età (RR 0,62 e RR 0,52, rispettivamente).

Del Mar² analizza 27 studi per un totale di 12.835 casi e valuta i benefici degli antibiotici rispetto al placebo in soggetti con mal di gola.

Sintomi influenzali, quali mal di gola acuto (OR 0,44), febbre (OR 0,62) e mal di testa (OR 0,33), beneficiano del trattamento con antibiotici evidenziando riduzioni significative ed efficacia più marcata nei soggetti con colture batteriche positive².

Le revisione sistematica di Fahey³, includente 13 RCT, riguarda pazienti con diagnosi clinica di bronchite acuta e riporta riduzioni del sintomo tosse (RR=0,64 IC 95% 0,49-0,85), tosse notturna (RR=0,67 IC 95% 0,54-0,83), esame toracico alterato (RR=0,54 IC 95% 0,41-0,70).

Sono inoltre segnalati benefici in termini di riduzione dei giorni di tosse e tosse produttiva.

I benefici descritti sembrano ridursi nei pazienti che presentano altri sintomi di infezioni delle alte vie respiratorie e in quelli con sintomatologia che dura da meno di una settimana.

La revisione di Reveiz⁴, basata su due soli RCT e gravata da numerosi limiti metodologici, mostra, in una popolazione complessiva di 206 soggetti adulti con laringite, un'assenza di miglioramento clinico della voce a seguito della somministrazione di antibiotici.

Effetti sulle complicanze

L'uso di antibiotici si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di alcune complicanze batteriche; tale efficacia risulta statisticamente significativa per l'otite media (OR 0,23 IC 95% 0,12-0,44) e la tonsillite (OR 0,16 IC 95% 0,07-0,35), ma non per la glomerulonefrite (OR 0,07 IC 95% 0,00-1,32), la sinusite (OR 0,46 IC 95% 0,10-2,05) e la febbre reumatica (OR 0,30 IC 95% 0,20-0,45) laddove non si registra nessun caso negli studi successivi al 1975². Andrebbe tuttavia sottolineato che, nella valutazione degli effetti degli antibiotici sulle complicanze del lavoro di Del Mar, non viene effettuata alcuna distinzione tra soggetti con coltura positiva e negativa.

Uno studio di coorte retrospettivo⁵, ben disegnato e includente più di 3 milioni di eventi respiratori in pazienti di tutte le età, riporta riduzioni del rischio di complicanze in pazienti con infezioni delle alte vie respiratorie, a seguito della somministrazione di antibiotici (polmonite dopo infezione delle alte vie respiratorie, $p < 0,001$; mastoidite dopo otite, $p=0,008$; ascesso peri-tonsillare dopo mal di gola, $p=0,02$; polmonite dopo infezioni toraciche $p < 0,001$).

A fronte di un netto beneficio derivante dall'impiego degli antibiotici, va evidenziato che il *Number Needed to Treat*, cioè il numero di soggetti da trattare con antibiotici per risparmiare 1 complicanza, riportato dagli stessi autori, risulta > 4000 (a eccezione dei casi di polmonite dopo infezioni toraciche) a causa della bassa prevalenza delle complicanze batteriche tra soggetti affetti da sindrome influenzale.

Effetti collaterali

L'uso inappropriato di antibiotici, oltre a rappresentare un ingente carico per il sistema sanitario nazionale e un rischio per la diffusione di resistenze batteriche, espone i singoli pazienti ai rischi legati agli effetti collaterali dei farmaci. Il rischio di eventi avversi è stato valutato in due revisioni sistematiche^{1, 3} che hanno evidenziato un tasso di incidenza più elevato in pazienti che assumevano antibiotici nell'ambito della sindrome influenzale rispetto a coloro che assumevano placebo (RR 1,22 IC 95% 0,94-1,58). La stessa analisi è stata proposta anche in età pediatrica anche se i risultati riportati nella revisione sistematica non sono statisticamente significativi¹.

Nell'ambito delle strategie volte a promuovere un uso appropriato di antibiotici, dati convincenti dimostrano l'efficacia della terapia ritardata (*delayed antibiotic therapy*). Il lavoro di Spurling⁶ include 9 RCT e riporta modesti risultati nel confronto tra due strategie di somministrazione di antibiotici (immediata vs. ritardata > 48 ore), relativamente alla risoluzione di sintomi (febbre, raffreddore, vomito, dolore, tosse) e alla prevenzione di alcune complicanze (diarree OR = 0,27). Nella stessa revisione diversi RCT valutano la soddisfazione del paziente, aumentata in coloro che ricevono il trattamento in prima giornata, e la riduzione dell'uso di antibiotici in caso di strategia ritardata.

Due linee guida^{7, 8} raccomandano l'uso di antibiotici soltanto nell'ambito di pandemie influenzali e/o in pazienti ad alto rischio di complicanze, con sintomatologia severa e laddove esista una ragionevole certezza di infezione batterica.

Le conclusioni

Emergono prove che sostanzialmente confermano le valutazioni sulle indicazioni all'uso degli antibiotici nella sindrome influenzale espresse nella precedente edizione della linea guida. Le raccomandazioni rimangono pertanto le stesse relativamente alla sindrome influenzale senza complicanze e relativamente al mal di gola.

Raccomandazioni

E/I

Non è raccomandato l'uso di antibiotici nella sindrome influenzale senza complicanze.

D/I

Non è raccomandato l'uso di routine degli antibiotici nel mal di gola da sindrome influenzale, a meno che non vi siano complicazioni di origine batterica.

Benefici attesi

Mancata induzione di resistenza batterica; riduzione delle reazioni avverse legate all'uso degli antibiotici; riduzione della spesa per antibiotici.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero delle dosi definite giornaliere di antibiotici; percentuale di infezioni antibiotico-resistenti; segnalazioni di reazioni avverse legate all'uso di antibiotici.

Bibliografia

1. Arrol B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
2. Del Mar CB. Antibiotic for sore throat. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.
3. Fahey T. Antibiotics for acute bronchitis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007.
4. Reveiz L. Antibiotic for acute laryngitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007.
5. Petersen I. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007.
6. Spurling GK. Delayed antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007.
7. Lim WS. Pandemic Flu: clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza pandemic. *Thorax* 2007.
8. Agenzia Sanitaria Regionale, Regione Emilia Romagna. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale 2007.

Quesito 5 Quali sono le indicazioni all'uso degli antinfiammatori e degli antipiretici nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?

- **Totale studi reperiti: 1846**
- **Totale studi selezionati: 22**
- **Totale studi estratti: 17**

Studi inclusi:

- 8 RCT
- 1 Metanalisi
- 1 Revisione Sistemática
- 3 Revisioni Narrative
- 3 Studi Caso-Controllo
- 1 Linea Guida

Il contesto

I farmaci antipiretici e antinfiammatori sono largamente utilizzati in corso di sindrome influenzale e più in generale nelle malattie acute febbrili. Vi è una comune indicazione a utilizzarli quando la febbre supera i 38,5 °C, per quanto è noto che questi farmaci non sono in grado di influenzare il decorso della malattia, mentre meno noto è il beneficio clinico del controllo sistematico della febbre.

Gli studi in bambini e adulti

Le evidenze disponibili sul profilo beneficio-rischio di questi farmaci hanno in generale limiti di trasferibilità per l'eterogeneità delle popolazioni e del tipo di malattia febbrile considerata. Inoltre, per la relativa rarità degli eventi avversi nell'utilizzo in condizioni acute intercorrenti (pochi giorni di trattamento e dosaggi medio-bassi) le evidenze più robuste sul profilo di sicurezza derivano da studi su patologie infiammatorie croniche in cui, al contrario, si utilizzano dosaggi più elevati per periodi prolungati. Pertanto l'uso di farmaci antipiretici e antinfiammatori non deve essere finalizzato al controllo continuo e sistematico della febbre, ma all'esigenza di offrire sollievo al malessere espresso del paziente e alla sua difficoltà nel gestirlo.

Raccomandazione

C/VI

Visto il notevole ricorso all'auto prescrizione, i cittadini devono essere informati sulla natura sintomatica di queste terapie e sull'opportunità di fare ricorso ai farmaci solo quando si ritiene necessario ridurre il malessere e la sintomatologia dolorosa.

Benefici attesi

Ridurre il ricorso all'uso di farmaci antinfiammatori.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero delle dosi definite giornaliere di antinfiammatori e antipiretici; segnalazioni di reazioni avverse legate all'uso di antinfiammatori e antipiretici.

I bambini

L'acido acetilsalicilico è controindicato nei bambini per l'evidenza di associazione con la sindrome di Reye^{16, 17, 18}.

I due farmaci più largamente usati e studiati nelle sperimentazioni cliniche pediatriche, e scelti come riferimento per la loro minore gastrolesività, sono l'ibuprofene e il paracetamolo. Una revisione sistematica di 17 RCT, una revisione narrativa e RCT più recenti^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} mostrano la sostanziale equivalenza di questi farmaci nel trattamento della patologia algica e febbrile.

Le strategie di utilizzo dei due farmaci, in combinazione o alternati, non hanno mostrato benefici clinicamente rilevanti e soprattutto le piccole dimensioni degli RCT^{3, 5, 9} non consentono una corretta valutazione degli effetti legati ai differenti dosaggi utilizzati nelle diverse strategie.

L'utilizzo di somministrazioni regolari di antipiretici per il controllo della febbre non riduce l'incidenza di convulsioni febbrili.

Inoltre la somministrazione di dosaggi elevati di paracetamolo (in genere superiori a 90 mg/Kg/die) aumenta il rischio di epatopatia. Un importante fattore di rischio è rappresentato dall'uso nel bambino piccolo di formulazioni indicate per ragazzi più grandi o adulti¹⁴.

Raccomandazioni

B/I

Il paracetamolo e l'ibuprofene sono utilizzabili per il trattamento al bisogno della febbre e della sintomatologia dolorosa del bambino.

E/III

Nei bambini al di sotto dei 12 anni è controindicato l'uso di acido acetilsalicilico per la possibile associazione con la sindrome di Reye.

E/IV

Ai genitori deve essere sconsigliato di usare formulazioni per adulti di paracetamolo che non consentano di adattare il dosaggio all'età e al peso del bambino.

Benefici attesi

Utilizzare farmaci a minore potenziale gastrolesivo e ridurre il rischio di epatopatia da sovradosaggio di paracetamolo.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero delle dosi definite giornaliere di antinfiammatori e antipiretici; segnalazioni di reazioni avverse legate all'uso di antinfiammatori e antipiretici.

Gli adulti

I dati relativi all'efficacia di antinfiammatori e antipiretici negli adulti provengono da due RCT che mostrano un'equivalenza di effetto di ibuprofene e diclofenac, come pure di acido acetilsalicilico e paracetamolo, rispettivamente a confronto^{10, 11}.

Tuttavia, per gli adulti, l'aspetto sicurezza merita un discorso a parte. Rispetto alla gastrolesività, tale rischio è variamente associato al tipo di farmaco utilizzato, alla dose, all'uso concomitante di altri farmaci e alla precedente storia di ulcera. Anche a basse dosi, i farmaci più frequentemente prescritti a cui è associato il più alto rischio di gastrolesività sono: ketorolac, piroxicam, indomethacina, ketoprofene, naprossene e acido acetilsalicilico¹⁹.

Alcuni RCT nella sindrome influenzale negli adulti non hanno mostrato differenze in termini di eventi avversi tra acido acetilsalicilico e paracetamolo, né è stato individuato un incremento di eventi avversi utilizzando l'associazione ibuprofene/paracetamolo rispetto al solo paracetamolo^{10, 12}. Per la rarità degli eventi avversi attesi in questo contesto clinico gli studi avevano inevitabili limiti di potenza nella valutazione di questo risultato.

D'altra parte, una recente metanalisi sull'efficacia e la sicurezza dei coxib confrontati con Fans tradizionali di riferimento (ibuprofene, diclofenac e naprossene) ha evidenziato che il diclofenac e l'ibuprofene aumentano il rischio di eventi avversi cardiovascolari, al pari dei Coxib, se assunti a dosi elevate e per periodi prolungati (superiori a un mese). Il naprossene, invece, non risulta associato a questo tipo di rischio²⁰. L'*American Heart Association* sulla base di questi risultati ha recentemente formulato la raccomandazione di evitare l'uso di questi antinfiammatori nei pazienti con aumentato rischio cardiovascolare assoluto (recente intervento di *by pass*, infarto, angina instabile, presenza di fattori di alto rischio di ischemia)²¹. Per quanto i risultati di questi trial non siano immediatamente trasferibili all'uso nel trattamento di condizioni patologiche acute, il rischio cardiovascolare di base deve essere considerato nella scelta della terapia.

Raccomandazioni

B/I

Il paracetamolo, l'ibuprofene e il diclofenac sono utilizzabili per il trattamento al bisogno della febbre e della sintomatologia dolorosa degli adulti.

B/VI

Nei soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare, per il trattamento della febbre e del malessere nella sindrome influenzale è raccomandato l'uso del paracetamolo.

Per i soggetti già in terapia con aspirina a basso dosaggio è un'alternativa l'incremento della dose di acido acetilsalicilico fino a raggiungere la dose minima necessaria per ottenere l'effetto antipiretico e analgesico desiderato. Allo stesso modo, per soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare che non siano già in trattamento con basse dosi di acido acetilsalicilico, può essere considerato l'uso di naprossene.

B/VI

Il medico nella prescrizione di un farmaco con indicazione antipiretica-analgica deve effettuare un'attenta valutazione anamnestica dei rischi di base gastroduodenali o cardiovascolari dei pazienti.

Benefici attesi

Utilizzare farmaci a minor rischio gastrolesivo nei soggetti senza rischi specifici; individuare il farmaco che minimizza i rischi nei soggetti con storia di ulcera o con elevato rischio cardiovascolare assoluto.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero delle dosi definite giornaliere di antinfiammatori e antipiretici; segnalazioni di reazioni avverse legate all'uso di antinfiammatori e antipiretici.

Fasce di popolazione a rischio

Per le donne in gravidanza una revisione narrativa considera il paracetamolo come farmaco di elezione. Inoltre, è stata evidenziata un'associazione tra difetti del tubo neurale e utilizzo di antipiretici nel periodo preconcezionale¹⁵.

Raccomandazione

B/II

Il paracetamolo è utilizzabile per il controllo della febbre e della sintomatologia dolorosa in gravidanza

Benefici attesi

Ridurre il numero di reazioni avverse legate all'uso di farmaci antinfiammatori durante la gravidanza.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero delle dosi definite giornaliere di antinfiammatori e antipiretici; segnalazioni di reazioni avverse legate all'uso di antinfiammatori e antipiretici.

Bibliografia

1. Perrott David A. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 521-6
2. Leroy S. Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety. *Archives de pediatrie* 2007; 477-84.
3. Sarrel E.M. Antipyretic treatment in young children with fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 197-202.
4. Autret-Leca. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever. *Current Medical Research and opinion* 2007; 23 (9): 2205-11.
5. Erlewyn-Lajeunesse S. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006; 91: 414-6.
6. Prado J. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J* 2006; 124(3): 135-40.
7. Ylmaz H. Intramuscular Dipyron versus Oral Ibuprofen or Nimesulide for Reduction of fever in the Outpatient setting. *Clin Drug Invest* 2003; 23(8): 519-26.
8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Feverish illness in children. 2007 May.
9. Nabulsi MM. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Medicine* 2006 Mar; 4: 4.
10. Grebe W. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clinical Therapeutics* 2003; 25: 444-58.
11. Bachert C. Aspirin Compared with Acetaminophen in the Treatment of Fever and Other Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection in Adults: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Single-Dose, 6-Hour Dose-Ranging Study. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(7): 993-1003.
12. Eccles R. Efficacy and safety of over the counter analgesic treatment of common cold and flu. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006.
13. Kauffmann R. Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma. *Pediatr Drugs* 2004; 6(5): 267-72.

14. Ranghanathan S. Fulminant hepatic failure and paracetamol overuse with therapeutic intent in febrile children. *Indian J of Pediatrics* 2006; 73: 871-5.
15. Li Z. Maternal flu or fever, medication use and neural tube defects: a population-based case-control study in northern China. *Birth Defects Reserch* 2007; 79: 295-300.
16. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, et al. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications: report of the pilot phase. *N Engl J Med* 1985; 313: 849-57.
17. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, et al. Public Health Service study of Reye's syndrome and medications: report of the main study. *JAMA* 1987; 257: 3366.
18. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Shonberger LB. Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999; 1377-82.
19. Laporte JR, Ibàñez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27(6): 411-20.
20. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials drugs. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
21. Antman EM et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634-42.

Quesito 6 Quali sono i criteri di ospedalizzazione/le indicazioni al ricovero delle persone adulte, degli anziani e della donna in gravidanza con sindrome influenzale?

- **Totale studi reperiti:** 476
- **Totale studi selezionati:** 20
- **Totale studi estratti:** 5

Studi inclusi: 5 studi tipo serie di casi senza gruppo di controllo

Il contesto

La definizione di criteri di ospedalizzazione e di indicazioni al ricovero di persone adulte con sindrome influenzale è un utile strumento per ridurre i ricoveri inappropriati, l'incidenza di infezioni nosocomiali associate al ricovero per sindrome influenzale, la spesa sanitaria e il sovraffollamento ospedaliero tipico dei periodi epidemici.

A rigore, per definire come “criterio di ospedalizzazione” una qualsivoglia caratteristica, si dovrebbe dimostrare prospetticamente – possibilmente in trial controllati randomizzati – che pazienti con quella determinata caratteristica hanno un esito più favorevole (in termini di morbosità e mortalità) se ospedalizzati, rispetto ad altri che, a parità di condizioni, sono stati trattati presso il loro domicilio.

Studi con tale disegno non sono presenti in letteratura, mentre sono state pubblicate numerose ricerche che si limitano a “fotografare” lo *status quo*, rilevando l'eccesso di ospedalizzazione – per tutte le cause o per patologie specifiche – e l'eccesso di mortalità durante il picco epidemico influenzale e identificando retrospettivamente i fattori associati alla decisione di ospedalizzare il paziente.

Gli studi

Sono stati inclusi cinque studi tipo serie di casi senza gruppo di controllo. Uno degli studi inclusi¹ esamina i pazienti afferenti al Dipartimento Emergenza e Accettazione (DEA) nel periodo epidemico influenzale. Tra quelli con influenza confermata da test di laboratorio (72,8%) quelli con effettiva necessità di ricovero presentavano le seguenti caratteristiche: età maggiore o uguale a 65 anni, elevata comorbidità (presenza di una o più patologie croniche), complicanze influenza correlate.

Due studi inclusi validano punteggi prognostici calcolati sulla base di scale che considerano diversi parametri, anagrafici e fisiologici, per valutare rapidamente la necessità di ricovero ospedaliero del paziente affetto da sindrome influenzale^{2, 3}.

Nello studio di Challen³ viene descritto il *Pandemic Medical Early Warning Score* (PMEWS) che considera parametri fisiologici e non, potenzialmente rilevabili in un contesto di medicina di base. I parametri da valutare per calcolare il punteggio del PMEWS

sono: età, parametri fisiologici (frequenza respiratoria e cardiaca, saturazione di ossigeno, pressione arteriosa, temperatura, condizione neurologica), sintomi (febbre > 38° C, mal di gola, tosse, dispnea, mialgia, diarrea), condizione socio-economica (paziente che vive da solo, senza fissa dimora), comorbilità, valutazione globale della condizione psicofisica del paziente (*performance status*).

Il PMEWS risulta uno strumento di più facile applicazione rispetto ad altri punteggi, quali il CURB-65 della British Thoracic Society, l'indicatore dell'American Thoracic Society e il Pneumonia Severity Index. Tali scale sono infatti di utilizzo limitato al contesto ospedaliero poiché i parametri adottati sono valutati tramite indagini di diagnostica per immagini e/o di laboratorio per le quali il paziente deve accedere almeno a un pronto soccorso ospedaliero³. La prognosi peggiora e il rischio di sviluppare complicanze aumenta al crescere del punteggio PMEWS. Tuttavia, per punteggi superiori a 7 si osserva un VPP pari a 100%, ma un VPN pari a 44%: ciò significa che, basandosi su un'applicazione troppo rigida del punteggio, esisterebbe un rischio consistente di non ospedalizzare soggetti che effettivamente necessitano di ricovero (vedi pag. 63).

Lo studio di Hak² descrive invece un punteggio prognostico mirato a quantificare il rischio, associato a influenza, di risultati gravi – quali l'ospedalizzazione per polmonite o la morte per ogni causa – in soggetti anziani non istituzionalizzati, con età maggiore o uguale a 65 anni.

Le variabili considerate nel punteggio sono età, sesso, numero di visite ambulatoriali nell'anno precedente l'infezione, precedenti ospedalizzazioni per polmonite o influenza, patologie associate più frequentemente a ospedalizzazione in corso di influenza (soggetti affetti da patologie polmonari, cardiache, renali; soggetti trapiantati; soggetti con demenza o ictus; soggetti affetti da neoplasie ematologiche e non). Da questo studio indirettamente si può dedurre che i soggetti a maggior rischio di complicanze sono quelli per i quali l'ospedalizzazione in caso di sindrome influenzale deve essere seriamente considerata.

La patologia neoplastica è un'altra condizione di rischio associata a un aumento dell'ospedalizzazione per sindrome influenzale e/o per complicanze influenza correlate. I tassi di ospedalizzazione per influenza dei pazienti oncologici sono quattro volte più elevati rispetto a quelli della popolazione generale⁴.

Per le donne in gravidanza si è osservato che durante la stagione influenzale tutte le fasi della gravidanza sono ad aumentato rischio di serie complicanze respiratorie, anche in assenza di comorbilità (diabete, asma, patologie respiratorie, cardiache, renali, anemia). Il tasso di ospedalizzazione durante la stagione influenzale è più elevato in tutti i trimestri di gravidanza rispetto al periodo precedente la gravidanza stessa. In particolare il tasso più elevato di ospedalizzazione si registra nel terzo trimestre sia per donne con comorbilità (2,4, 95% CI 1,6-3,6) che senza (2,4, 95% CI 1,7-3,4). Nel terzo trimestre l'eccesso di ospedalizzazione durante la stagione influenzale, comparato con i rico-

veri della stagione pre-influenzale, è pari a 35,6/10.000 per mese nelle donne con comorbidità e 2,0/10.000 per mese nelle donne senza comorbidità⁵.

Le conclusioni

L'elemento di novità che emerge rispetto alla precedente edizione della linea guida è la scelta del *panel* di inserire la gravidanza come fattore di rischio per cui considerare, in presenza di complicanze, il ricovero per sindrome influenzale.

Raccomandazioni

B/V

Quando il decorso clinico dell'influenza è complicato si raccomanda di considerare i seguenti fattori di rischio per un eventuale ricovero ospedaliero. Tali fattori, se multipli e correlati allo stato clinico o socioeconomico del paziente, aumentano il rischio di complicanze e mortalità; in ogni caso, non si può prescindere dal giudizio clinico globale del medico.

- Donna gravida
- Soggetti di età maggiore o uguale a 65 anni

Criteri clinici

- presenza di malattie concomitanti: malattie croniche respiratorie, cardiache, renali, epatiche, tumori, diabete mellito, abuso cronico di alcool, malnutrizione, malattie cerebrovascolari, postsplenectomia, ospedalizzazione nell'ultimo anno;
- frequenza respiratoria ≥ 30 atti/minuto, pressione diastolica ≤ 60 mmHg o pressione sistolica < 90 mmHg, polso ≥ 125 /min, temperatura corporea < 35 o ≥ 40 °C, variazioni dello stato mentale (disorientamento, stupore), evidenza di siti extrapolmonari di infezione.

Dati di laboratorio

- globuli bianchi < 4.000 /ml o > 30.000 /ml o numero assoluto di neutrofili < 1.000 /ml;
- PaO₂ < 60 mmHg o PaCO₂ > 50 mmHg;
- evidenza di alterata funzionalità renale: creatinina $> 1,2$ mg/dl;
- evoluzione radiografica sfavorevole e/o polmonite con focolai multipli, presenza di cavitazione o versamento pleurico;
- ematocrito $< 30\%$ o emoglobina < 9 g/dl;
- evidenza di sepsi o di segni di danno d'organo come l'acidosi metabolica o alterazioni della coagulazione;
- pH arterioso $< 7,35$.

BPC /Buona Pratica Clinica

Il ricovero è raccomandato nel caso di pazienti che pur con un quadro clinico meno compromesso di quello indicato nella raccomandazione precedente, presentino condizioni economiche e sociali disagiate non supportate da una rete di assistenza socio-sanitaria adeguata alternativa al ricovero.

Benefici attesi

Diminuzione dei ricoveri inappropriati.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero di ricoveri per influenza/sindrome influenzale e sue complicanze; numero di dimissioni per DRG 90.

Bibliografia

1. Monmany J, Rabella N, Margall N, Domingo P, Gich I, Vazquez G. Unmasking influenza virus infection in patients attended to in the Emergency Department. *Infection* 2004 Apr; 32 (2): 89-97.
2. Hak E, Wei F, Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Nichol KL. Development and validation of a clinical prediction rule for hospitalisation due to pneumonia or influenza or death during influenza epidemics among community - dwelling elderly persons. *Journal of Infectious Diseases* 2004 Feb 1; 189 (3): 450-8.
3. Challen K, Bright J, Bentley A, Walter D. Physiological-social score (PMEWS) vs. CURB-65 to triage pandemic influenza: a comparative validation study using community-acquired pneumonia as a proxy. *BMC Health Services Research* 2007; 7: 33.
4. Cooksley CD, Avritscher EBC, Bekele BN, Rolston KV, Geraci JM, Elting LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *American Cancer Society* 2005; 104(3): 618-28.
5. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *Canadian Medical Association Journal* 2007; 176(4): 463-8.

Quesito 7 Quali sono i criteri di ospedalizzazione/le indicazioni al ricovero dei bambini con sindrome influenzale?

- **Totale studi reperiti:** 370
- **Totale studi selezionati:** 22
- **Totale studi estratti:** 11

Studi inclusi: 2 studi di coorte
7 studi tipo serie di casi senza gruppo di controllo
2 linee guida

Il contesto

Definire i criteri di ospedalizzazione e le indicazioni al ricovero dei bambini affetti da sindrome influenzale significa fornire un utile strumento decisionale per il pediatra di libera scelta, per il medico di medicina generale e per il pediatra di struttura ospedaliera.

L'accurata selezione dei soggetti da ricoverare o da curare a domicilio, soprattutto in periodi di picco epidemico, consentirebbe l'uso appropriato dei posti letto negli ospedali, riducendo oltre che il disagio del paziente e i costi in sanità, anche l'insorgenza di infezioni nosocomiali, nelle quali il virus influenzale è implicato.

Purtroppo mancano sia studi con disegno adeguato – oververosia studi di prognosi che abbiano come obiettivo quello di indagare i fattori predittivi di gravità – sia studi controllati sull'efficacia dell'ospedalizzazione per la riduzione di esiti quali le complicanze associate all'infezione e la mortalità.

Gli studi

Gli studi inclusi sono di tipo osservazionale senza gruppo di controllo e/o descrittivi, che riportano serie di dati e prendono in esame le caratteristiche dei pazienti ospedalizzati con sindrome influenzale. Tali studi delineano le classi di pazienti a rischio e indicano alcune condizioni cliniche che predispongono a forme più gravi di malattia, a ricovero prolungato o alla necessità di ricorrere a supporti ventilatori e/o a terapia intensiva. Il tasso di incidenza delle ospedalizzazioni per sindrome influenzale tende a diminuire da circa 3-4/1000^{1, 2} nei bambini di età inferiore a 6 mesi a circa 0,9/1000 tra i 2 e 5 anni². La durata media del ricovero varia a seconda delle casistiche da 5 a 7 giorni³, senza modificarsi al variare dell'età. Tuttavia non è dimostrata la correlazione tra la gravità dei sintomi e l'età del bambino¹⁰.

I bambini più piccoli, soprattutto se nati prematuri, hanno un rischio più elevato di avere un ricovero prolungato (4% per pazienti > 5 mesi e 22% per i prematuri) mentre i bambini affetti da patologie croniche preesistenti hanno ricoveri più frequenti e un andamento più severo e prolungato della sindrome influenzale^{4, 5}.

L' *Advisory Committee of Immunization Practice* (ACIP) nel documento sulla prevenzione e il controllo dell'influenza¹² definisce le seguenti classi di rischio: asma, malattie polmonari croniche (es. fibrosi cistica), cardiopatie, emoglobinopatie, disfunzioni renali croniche, diabete mellito, difetti congeniti del metabolismo, terapia di lunga durata con salicilati, patologie neurologiche e neuro-muscolari immunosoppressione (vedi raccomandazione n° 3).

Tali classi di rischio sono considerate in uno studio di coorte su 745 pazienti di età inferiore a 21 anni (77% < 5anni)⁶ ricoverati per sindrome influenzale. Nello studio il 43% dei soggetti ospedalizzati presenta una o più delle patologie croniche preesistenti indicate dall'ACIP, quali malattie polmonari croniche, cardiopatie, malattie neurologiche e neuromuscolari; a tali classi di rischio un'altro studio associa anche tassi più elevati di mortalità⁷.

Le patologie preesistenti non possono invece essere associate a indicazioni definitive circa i criteri di ammissione in terapia intensiva sulla base degli studi individuati. Infatti, se in uno studio la presenza di almeno una condizione indicata dall'ACIP non è collegata a un maggior rischio di ammissione in terapia intensiva², in un altro studio il 53% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva era affetto da malattie croniche⁸.

L'insorgenza di complicanze, quali polmonite e insufficienza respiratoria, è un altro fattore di rischio sulla base del quale si possono fornire indicazioni al ricovero per sindrome influenzale. Tale fattore di rischio è amplificato dalla minore età e dalle condizioni cliniche di base del bambino.

Il rischio di polmonite, per esempio, risulta significativamente aumentato in bambini al di sotto dell'anno di età (OR 6,2) o in bambini precedentemente ospedalizzati (RR 8,3) e in coloro che presentano patologie cardiopolmonari (OR 16,5)⁹; il rischio di insufficienza respiratoria è significativamente associato alla presenza di malattie polmonari croniche (asma esclusa), disturbi cardiaci e disordini neurologici e neuromuscolari⁶.

Le conclusioni

L'elemento di novità che emerge rispetto alla precedente edizione della linea guida è la scelta del *panel* di inserire come fattori di rischio per cui considerare il ricovero del bambino affetto da sindrome influenzale alcune patologie e trattamenti (vedi raccomandazione n° 3) che espongono a un decorso potenzialmente più severo dell'infezione.

Inoltre il *panel* ha deciso di inserire nelle indicazioni al ricovero la presenza di sintomi quali alterazioni dello stato di coscienza, e segni di setticemia (pallore, ipotonia, ipotensione), come proposto nelle linee guida della British Infection Society e della British Thoracic Society¹¹.

Raccomandazioni

D/IV

Non ci sono indicazioni assolute al ricovero solo in base all'età.

D/V

Non si richiede necessariamente il ricovero, ma la gestione a livello domiciliare o ambulatoriale da parte del pediatra, quando si è in presenza dei segni o sintomi indicati nell'elenco che segue:

- disidratazione correggibile per via orale;
- basso peso neonatale o prematurità in soggetto di età > 3 mesi;
- lieve distress respiratorio.

C/V

Il ricovero ospedaliero del bambino affetto da sindrome influenzale va considerato ma non necessariamente effettuato nei seguenti casi:

- incapacità della famiglia di gestire il problema
- assenza di condizioni economiche o sociali che garantiscano l'assistenza a domicilio
- episodi di convulsioni febbrili successivi al primo e non complicate (cessate all'arrivo in ospedale)
- frequenza respiratoria > 60/min o saturazione O₂ < 92% (NB: la frequenza respiratoria varia con l'età)

o se è affetto da una delle seguenti patologie croniche, in base alle condizioni cliniche del singolo paziente (particolarmente in bambini con età < 3 mesi):

- Asma (pz che necessitano di terapia giornaliera con corticosteroidi o broncodilatatori o cromoni o antileucotrieni)
- Malattie polmonari croniche (es. fibrosi cistica)
- Cardiopatie
- Immunosoppressione (pz con storia di patologie neoplastiche, vasculiti e collagenopatie, immunodeficienze congenite o acquisite o terapia immunosoppressiva > 2 settimane)
- Emoglobinopatie
- Disfunzioni renali croniche
- Diabete mellito
- Difetti congeniti del metabolismo
- Terapia di lunga durata con salicilati (es. ARI, S. Kawasaki)
- Patologie neurologiche e neuro-muscolari che ostacolano le funzione respiratoria

A/III

Il ricovero ospedaliero del bambino affetto da sindrome influenzale è fortemente raccomandato soprattutto se il bambino presenta sintomi quali:

- **Insufficienza respiratoria e segni di distress respiratorio**
- **Presenza di cianosi (di origine respiratoria o cardiaca)**
- **Riscontro di FR > 70/min o Saturazione di O₂ < 90%**
- **Disidratazione grave**
- **Convulsioni (primo episodio) o sintomi neurologici**
- **Bronchiolite < 3mesi**
- **Alterazioni dello stato di coscienza***
- **Segni di setticemia (almeno due tra pallore, ipotonia, ipotensione)***
- **Cardiopatie cianogene [incluse nella versione PNLG 2001]**

* queste raccomandazioni sono basate su evidenze di grado V.

Benefici attesi

Diminuzione dei ricoveri inappropriati.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero di ricoveri per influenza/sindrome influenzale e sue complicanze; numero di dimissioni per DRG 91-98.

Bibliografia

1. Montes M, Vicente D, Perez-Yarza EG, Cilla G, Perez-Trallero E. Influenza-related hospitalisations among children aged less than 5 years old in the Basque Country, Spain: a 3-year study (July 2001–June 2004). *Vaccine* 2005; 23: 4302-6.
2. Schrag S, Shay DK, Gershman K, Thomas A, Craig As, Schaffner W, Harrison LH, Vugia D, Clogher P, Lynfield R, Farley M, Zansky S, Uyeky T. Multistate surveillance for laboratory-confirmed influenza-associated hospitalizations in children 2003-2004. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2006 May; 25(5): 395-400.
3. Coffin SE, Zaoutis TE, Wheeler Rosenquist AB, Heydon K, Herrera G, Bridges CB, Watson B, Localio R, Hodinka RL, Keren R. Incidence, Complications, and Risk Factors for Prolonged Stay in Children Hospitalized With Community-Acquired Influenza. *Pediatrics* 2007; 119: 740-8.
4. Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, Halperin SA, Déry P, Ford-Jones E, Arishi HM, Law BJ, Lebel M, Le Saux N, Grimsrud K Tam T. Surveillance for Influenza Admissions Among Children Hospitalized in Canadian Immunization Monitoring Program Active Centers, 2003–2004. *Pediatrics* 2006; 118: e610-9.

5. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other medical conditions. *J pediatr* 2000; 137: 856-64.
6. Keren et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalised with influenza infection. *JAMA* 2005; 294: 2188-94.
7. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, Likos AM, Posey DL, Klimov A, Lindstrom SE., Balish A, Medina M, Wallis TR, Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Zaki SR, Sejvar JJ, Shay DK, Harper SA, Cox NJ, Fukuda K, Uyeki TM. Influenza-Associated Deaths among Children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559-67.
8. Louie JK, Schechter R, Honarmand S, Guevara HF, Madrigal NY, Woodfill CJI, Backer HD, Carol A. Severe Pediatric Influenza in California, 2003–2005: Implications for Immunization Recommendations. *Pediatrics* 2006; 117: e610-8.
9. Katz MA, Tharmaphornpilas P, Chantra S, Dowell SF, Uyeki T, Lindstrom S, Balish A, Peret TCT, Chittaganpitch M, Simmerman JM, Olsen SJ. Who gets hospitalized for influenza pneumonia in Thailand? Implications for vaccine policy. *Vaccine* 2007; 25: 3827-33.
10. Edelbauer M, Wurzner R, Jahn B, Zimmerhackl L. C-reactive protein and leukocytes do not reliably indicate severity of influenza A infections in childhood. *Clinical Pediatrics* 2006 Jul; 45(6): 531-6.
11. Lim. Pandemic flu: clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza pandemic. *Thorax 2007 Guidelines British Infection Society, British Thoracic Society.*
12. MMWR-CDC- recommendation and report prevention and control for influenza July 13, 2007/55;1-54).
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5606a1.htm?s_cid=rr5606a1_e

Quesito 8 Quali sono le indicazioni all'uso di terapie non convenzionali nel trattamento della sindrome influenzale per fascia di età e condizioni di rischio?

- **Totale studi reperiti:** 34
- **Totale studi selezionati:** 6
- **Totale studi estratti:** 2

Studi inclusi: 2 revisioni sistematiche di trial clinici randomizzati controllati

Il contesto

La scelta del *panel* di inserire *ex novo* tale quesito è motivata dal fatto che sempre più spesso giungono all'osservazione del medico di medicina generale e del medico ospedaliero pazienti affetti da sindrome influenzale che fanno uso di terapie non convenzionali.

Nell'ambito delle terapie non convenzionali si utilizzano erbe medicinali cinesi per profilassi e terapia alternativa della sindrome influenzale non complicata. Tali specialità sono preparate in diverse combinazioni di principi attivi estratti da erbe quali *Herba Schizonepetae*, *Radix Ledebouriellae*, *Radix Bupleuri*, *Radix Platycodi* e *Rhizoma Zingiberis Recens*. Altre sostanze estratte da principi vegetali vengono utilizzate per prevenire e trattare i sintomi associati alla sindrome influenzale, tra queste: *Echinacea spp.*, *Sambucus nigra*, *Larch arabinogalactan*, *Astragalus membranaceus*, *Baptisia tinctoria*, *Allium sativa*, *Panax quinquefolium*, *Eleutherococcus senticosus*, *Andrographis paniculata*, estratto di foglie di olivo e *Isatis tinctoria*. In letteratura vengono considerate come terapie alternative o non convenzionali anche la somministrazione di supplementi nutrizionali come vitamina A e C, zinco, latte di ferro e N-acetilcisteina.

Si annovera tra le terapie non convenzionali anche l'oscilloccinum, un preparato omeopatico a base di cuore e fegato di anatra selvatica (naturale serbatoio del virus influenzale) che è ampiamente utilizzato ed è uno dei preparati da banco più venduti in farmacia.

Gli studi

Per rispondere al quesito il *panel* multidisciplinare ha deciso di includere revisioni sistematiche in lingua inglese indicizzate su banche dati nel periodo 2006-2007.

Una revisione sistematica¹ ha incluso l'analisi di sette trial clinici randomizzati controllati. Tre trial hanno indagato l'efficacia in termini di prevenzione della sindrome influenzale di preparati simil oscilloccinum e di miscele preparate omeopaticamente di virus e batteri inattivati. Le prove raccolte non sono di forza sufficiente per consigliare un uso di routine di questi preparati. Uno dei trial riporta eventi avversi associati all'utilizzo di miscele omeopaticamente preparate di virus e batteri inattivati.

Quattro trial sono invece stati mirati alla valutazione dell'efficacia dell'oscillococcinum (oscillococcinum *versus* placebo) nel trattamento della sindrome influenzale.

Nel complesso sono riportate deboli evidenze circa la capacità di tale preparato omeopatico nel ridurre la durata della malattia. Pure non emergono differenze statisticamente significative circa il sollievo di sintomi come tosse, febbre, mal di gola tra i pazienti trattati con oscillococcinum e placebo.

Riguardo all'uso delle erbe medicinali cinesi a scopo di trattamento la revisione sistematica di Chen² (2 trial controllati randomizzati) ha evidenziato una certa efficacia del Ganmao capsule nei confronti della amantidina e nessuna differenza per E Shu You nei confronti della ribavirina. Da sottolineare che i 2 trial inclusi nella revisione presentano carenze metodologiche non trascurabili.

Tutti gli studi identificati sono generalmente condotti su una popolazione adulta, non è quindi possibile prevedere l'effetto di tali terapie in particolari condizioni di rischio, quali quelle di bambini, gravide e anziani.

Le conclusioni

Le evidenze scientifiche raccolte e incluse per rispondere al quesito non sono state in grado di mostrare una significativa efficacia delle terapie non convenzionali nel trattamento della sindrome influenzale.

Raccomandazione

D/I

Gli studi inclusi nell'analisi non garantiscono la forza sufficiente per raccomandare l'uso di terapie non convenzionali al fine di prevenire la sindrome influenzale o per migliorarne l'evoluzione clinica.

Benefici attesi

Limitare il verificarsi di eventi avversi.

Indicatori di monitoraggio e verifica

Numero delle dosi definite giornaliere di preparati di terapia non convenzionale; segnalazioni di reazioni avverse legate all'uso di terapie non convenzionali.

Bibliografia

1. Vickers AJ, Smith C. Homoeopathic Oscillococcinum for preventing and treating influenza and influenza-like syndrome(Review). The Cochrane Library 2007; Issue 4.
2. Chen WY. Chinese medicinal herbs for influenza (Review). The Cochrane Library 2007.

**Approfondimento
di alcuni temi relativi
alla gestione
della sindrome influenzale**

Sorveglianza epidemiologica della sindrome influenzale

Marta Ciofi Degli Atti, Caterina Rizzo

La sorveglianza epidemiologica viene definita a livello internazionale come la sistematica e continua raccolta, analisi, interpretazione e diffusione di dati che riguardano lo stato di salute della popolazione. La sorveglianza è un processo ciclico, in cui le informazioni fornite dai medici che diagnosticano i casi vengono utilizzate per programmare e attuare interventi di controllo. Successivamente alla messa in atto di queste misure, la sorveglianza permette di valutarne l'efficacia sul campo, stimandone l'impatto sull'andamento della malattia.

In Italia, le notifiche di malattia infettiva rappresentano la più importante fonte informativa circa l'incidenza di casi e sono regolamentate dal 1990 (DM del 15/12/90). In questo caso, quindi, la segnalazione dei casi è obbligatoria per legge e la sorveglianza è esaustiva dell'intera popolazione nazionale.

Esistono, tuttavia, altri sistemi di sorveglianza, detti sentinella, limitati a un campione di individui, a cui i medici partecipano su base volontaria. I sistemi sentinella, osservando solo una parte della popolazione, sono particolarmente adatti a ottenere informazioni su malattie frequenti.

Si prestano quindi particolarmente alla sorveglianza della sindrome influenzale, che interessa ogni anno il 5-10% della popolazione. La maggioranza delle Nazioni Europee, pertanto, attua una sorveglianza sentinella della sindrome influenzale.

Dalla stagione influenzale 1999-2000, è attivo anche in Italia un sistema di sorveglianza sentinella della sindrome influenzale. Tale sistema si basa su una rete di pediatri e medici di famiglia che partecipano volontariamente alla sorveglianza, denominata "Influnet", coordinata dal Ministero della Salute in accordo con le Regioni e Province Autonome. La raccolta e l'elaborazione dei dati è effettuata dai Centri di Riferimento Nazionali: Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI). L'ISS provvede all'elaborazione a livello nazionale e produce un rapporto settimanale dei dati. Gli obiettivi principali della sorveglianza sono:

- descrivere in termini di spazio, tempo e persona i casi di sindrome influenzale osservati da un campione di medici sentinella selezionati tra i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta del Servizio Sanitario Nazionale;
- stimare la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale;
- stimare i tassi di incidenza della sindrome influenzale per settimana;
- stimare i tassi di incidenza della sindrome influenzale per fasce di età (0-4 anni, 5-14 anni, 15-64 anni, > 65 anni);

→ valutare la presenza di gradienti geografici di diffusione da utilizzare in modelli per la previsione di un'eventuale pandemia.

Essendo l'influenza una malattia caratterizzata da sintomi aspecifici, spesso comuni con altre malattie respiratorie, la “sindrome influenzale” (*influenza like illness*, ILI) viene definita come un'affezione respiratoria acuta a esordio brusco e improvviso con febbre maggiore di 38°C, accompagnata da almeno un sintomo tra i seguenti:

cefalea, malessere generalizzato, sensazione di febbre (sudorazione, brividi), astenia e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori:

tosse, faringodinia, congestione nasale.

La definizione di caso è essenziale per garantire che, su tutto il territorio nazionale, i casi di ILI siano diagnosticati con la massima omogeneità.

In ogni regione viene identificato un referente che coordina l'attività dei medici partecipanti alla sorveglianza. In particolare, in ogni ASL vengono identificati i Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta, disponibili a operare come “sentinelle”, ossia a rilevare e trasmettere settimanalmente il numero di casi osservati. Il numero di medici partecipanti non viene stabilito a priori, ma ogni regione definisce il gruppo di medici i cui assistiti rappresentano complessivamente almeno l'1% della popolazione regionale.

La sorveglianza epidemiologica si basa sulle rilevazioni settimanali dei casi di ILI, da parte di circa 900 Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta a partire dall'inizio della 42a settimana dell'anno (seconda settimana di ottobre) fino all'ultima settimana del mese di aprile dell'anno successivo (17a settimana). Ai medici che partecipano alla sorveglianza si richiede di identificare e annotare giornalmente, sul proprio registro cartaceo, ogni nuovo caso di sindrome influenzale. Ogni settimana il numero aggregato dei casi di ILI osservati da ogni medico (divisi per fasce di età) viene trasmesso per e-mail o fax al competente Centro di Riferimento.

Alla sorveglianza epidemiologica si affianca la sorveglianza virologica mirata alla caratterizzazione qualitativa dei diversi ceppi di virus influenzali circolanti. L'attività di monitoraggio virologico viene coordinata dal Centro Nazionale Influenza dell'Istituto Superiore di Sanità, che si avvale della collaborazione di una rete di 15 laboratori regionali che provvedono alla raccolta dei campioni e alla identificazione dei virus. I campioni vengono inviati da un gruppo selezionato di medici che partecipano alla sorveglianza, i quali, sulla base dell'opportunità, provvedono alla raccolta di un tampone faringeo del caso di ILI. Mediante la sorveglianza virologica viene identificata la settimana di inizio della circolazione virale e i tipi di virus identificati. Quest'ultima serie di dati è essenziale per l'aggiornamento della composizione del vaccino annuale della stagione successiva.

La raccolta dei dati, la loro analisi ed elaborazione vengono effettuate settimanalmente dal Centro di Riferimento nazionale presso l'ISS. I dati raccolti dai medici sentinella ven-

gono pubblicati su un bollettino settimanale del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute. I dati nazionali aggregati vengono poi inviati ad analoghi network europei e internazionali: European Influenza Surveillance Scheme (EISS). I risultati della sorveglianza epidemiologica e virologica sono diffusi settimanalmente attraverso i siti internet del CCM (<http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/influenza.jsp?lista=0> e <http://www.flu.iss.it>).

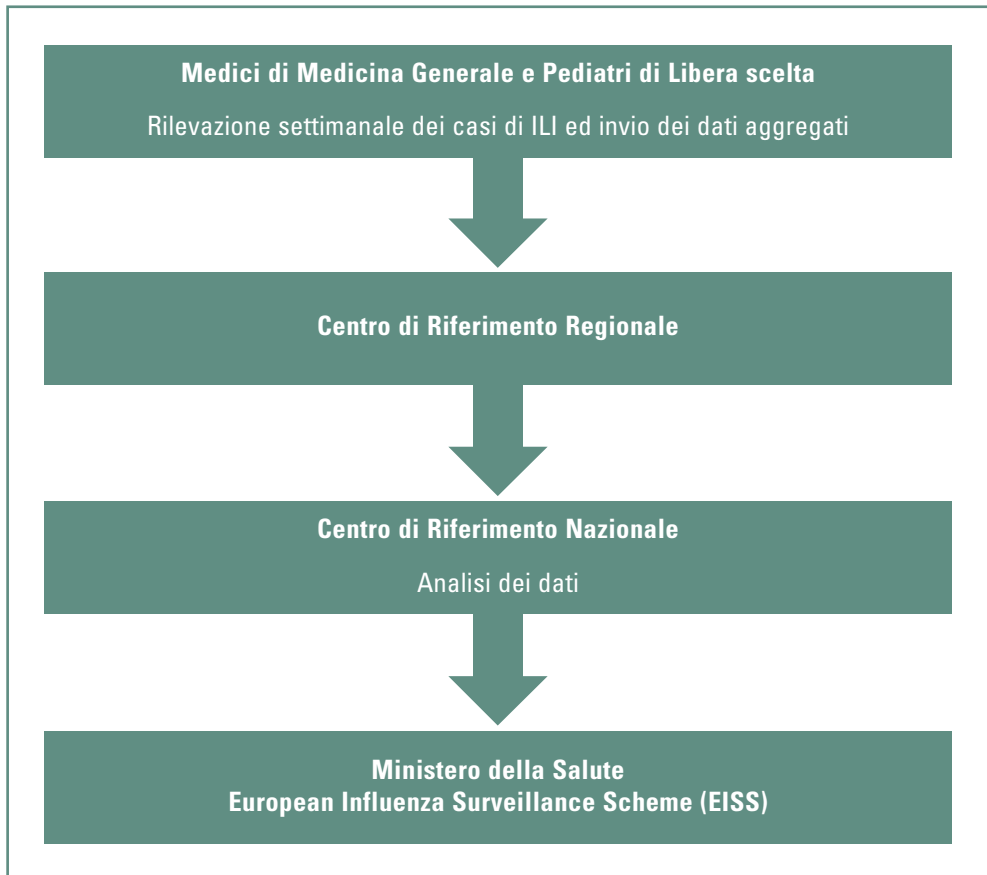


Figura 1. Schema di flusso dei dati di sorveglianza della Sindrome influenzale

Vaccinazione antinfluenzale

Nicola Principi

La più semplice e più efficace misura di prevenzione dell'influenza è rappresentata dalla vaccinazione. Questa è raccomandata dalle autorità sanitarie di ogni Paese negli anziani (età > 64 anni o, in alcune nazioni, età > 50 anni) oltre che nei soggetti con patologie croniche gravi, indipendentemente dall'età.

Per quanto riguarda adulti e bambini sani, non vi è unanime atteggiamento prescrittivo. Infatti, mentre tutti concordano sul fatto che nell'adulto la vaccinazione non è raccomandabile, per quanto riguarda il bambino vi sono opinioni discordanti. Le autorità sanitarie degli USA e della Finlandia suggeriscono l'uso sistematico del vaccino nei soggetti di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni, quelle degli altri Paesi occidentali, invece, ritengono che la vaccinazione non debba essere del tutto raccomandata. Queste differenze sono la conseguenza di una diversa valutazione dell'importanza dell'influenza nel soggetto senza patologia cronica e dell'effettiva immunogenicità ed efficacia protettiva del vaccino nei primi anni di vita. I favorevoli ritengono che esistano dati sufficienti a indicare come l'influenza contratta dal bambino piccolo abbia un impatto medico, sociale ed economico atto a giustificare la vaccinazione universale, mentre i detrattori sono del parere che quanto disponibile non basti a giustificare la vaccinazione universale, poiché raccolto in soggetti con malattia simil-influenzale ma senza dimostrazione virologica dell'eziologia della malattia. A ciò deve aggiungersi il fatto che la risposta immunitaria del bambino dei primi mesi di vita non è sempre ottimale e che, di conseguenza, la protezione indotta può non risultare sempre soddisfacente. Lasciando la decisione se vaccinare i bambini sani all'acquisizione di ulteriori informazioni scientifiche, ciò che sembra oggi necessario è avviare ogni iniziativa volta a incrementare la copertura vaccinale dei soggetti a rischio.

Sia nell'adulto sia nel bambino, infatti, i tassi di copertura vaccinale sono estremamente bassi. Poiché tale fenomeno sembra strettamente correlato con una non precisa valutazione dell'importanza dell'influenza nei soggetti a rischio e dei vantaggi della prevenzione vaccinale da parte di tutti gli operatori sanitari, è auspicabile che si faccia ogni sforzo per incrementare il livello di conoscenza sull'influenza e sulla sua prevenzione.

Test di biologia molecolare

Simona Puzelli, Livia Di Trani

La diagnosi di certezza di influenza è un processo complesso per la potenziale presenza di molteplici agenti infettivi, in grado di infettare l'uomo e di provocare una sintomatologia respiratoria sovrapponibile a quella influenzale. Inoltre, la co-circolazione nella popolazione umana di diversi tipi (A e B) e sottotipi antigenici (A H1N1, A H3N2) di virus influenzali, complica ulteriormente la diagnosi e l'identificazione antigenica di questi agenti eziologici.

Le tradizionali tecniche di isolamento virale in idonei substrati (uova embrionate di pollo, linee cellulari) sono essenziali per poter effettuare una dettagliata caratterizzazione antigenica dei virus influenzali circolanti in periodo epidemico, ma richiedono lunghi tempi di esecuzione, complesse procedure e protocolli da rispettare e necessitano di laboratori specializzati. Di qui l'esigenza di disporre di metodologie di maggiore sensibilità, in grado di confermare rapidamente la diagnosi clinica, migliorando la qualità dei sistemi di sorveglianza dell'influenza umana.

I saggi molecolari di amplificazione genica, di più recente introduzione e finalizzati a dimostrare la presenza di sequenze virali specifiche nel campione biologico, sono altamente sensibili e specifici. Il loro impiego permette anche di effettuare la tipizzazione e/o sottotipizzazione del virus influenzale identificato.

I saggi molecolari si basano principalmente su reazioni polimerasiche a catena (PCR) effettuate su DNA retrotrascritto, ottenuto mediante una reazione di trascrizione inversa (RT) a partire da RNA virale. La RT-PCR, ricalcando il principio di replicazione del DNA *in vivo*, permette la sintesi ciclica di DNA *in vitro* e viene condotta utilizzando coppie di oligonucleotidi in grado di riconoscere e legarsi a regioni altamente conservate dei geni codificanti proteine virali interne tipo-specifiche e di superficie sottotipo specifiche.

Le analisi di sequenziamento genico, in aggiunta ai dati di caratterizzazione antigenica, consentono di caratterizzare dal punto di vista molecolare i virus circolanti. In particolare, lo studio dell'evoluzione molecolare dei virus influenzali attraverso l'analisi filogenetica delle sequenze genomiche consente di valutare l'evoluzione delle varianti influenzali responsabili delle epidemie annuali nell'uomo, contribuendo a fornire le informazioni necessarie per l'aggiornamento annuale della composizione del vaccino¹.

Diversi fattori, tra i quali la necessità di confermare rapidamente il dato diagnostico – per esempio in fase di emergenza pandemica –, le difficoltà di isolamento virale e la frequente esiguità del campione clinico, hanno dato grande impulso allo sviluppo di nuovi e sempre più sofisticati saggi molecolari; tra questi vanno segnalati la “*real time RT-PCR*” e i saggi NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*). L'efficien-

za di tali saggi è stata ulteriormente migliorata anche dal recente sviluppo di sistemi di controllo delle diverse fasi di esecuzione del test (estrazione, amplificazione e visualizzazione dei risultati dell' amplificazione), dall'introduzione di controlli interni di qualità e dall'uso di strumenti di standardizzazione (controllo esterno di qualità).

Relativamente all'efficienza dei test molecolari, dallo studio della letteratura internazionale più recente, è possibile analizzare i dati relativi alla valutazione dei diversi test molecolari oggi disponibili nei laboratori diagnostici. L'effettiva capacità della RT-PCR di migliorare la sorveglianza e la caratterizzazione dei ceppi di virus influenzali circolanti, è stata ben documentata^{2, 3, 4, 5}. La maggior parte dei lavori pubblicati riporta i risultati di comparazione dei saggi molecolari con le metodiche classiche di isolamento in colture cellulari e/o con il saggio di immunofluorescenza.

I risultati ottenuti dimostrano che il saggio di RT-PCR presenta maggiore sensibilità, rapidità ed efficienza, rispetto ai metodi diagnostici classici. Per esempio, in uno studio condotto in Inghilterra su campioni clinici raccolti durante una stagione influenzale e, in particolare, nel periodo di picco epidemico, venne messa a confronto la classica procedura di isolamento in colture cellulari con un saggio di “*multiplex* RT-PCR”, metodica che utilizza più di una coppia di oligonucleotidi in un'unica reazione di amplificazione, al fine di rilevare la presenza di più di un segmento genomico. Da tale studio è emerso che il 57,5% dei campioni clinici raccolti e analizzati in PCR era positivo, mentre solo dal 38,9% di essi era stato possibile isolare il virus³.

Una più recente innovazione apportata ai saggi di amplificazione genica è rappresentata dalla tecnologia della “*real time* RT-PCR”, così chiamata perché in grado di misurare l'amplificazione in tempo reale durante la fase esponenziale della PCR, mediante l'emissione di un segnale fluorescente. Le fasi di amplificazione e di rivelazione sono, inoltre, combinate assieme in un sistema chiuso che evita i passaggi successivi all'amplificazione, riducendo la variabilità e i rischi di contaminazione che possono compromettere talvolta i risultati della PCR tradizionale. Il saggio permette infine di ottenere risultati quantitativi, misurando accuratamente il numero di copie genomiche virali presenti nel campione analizzato.

Numerosi studi hanno descritto la messa a punto e la validazione di saggi di “*real time* RT-PCR” dotati di elevata sensibilità e specificità^{6, 7}, evidenziando addirittura un incremento delle potenzialità di individuazione rispetto alla RT-PCR tradizionale. Tali prestazioni assumono particolare importanza in un contesto di emergenza pandemica.

Relativamente alle potenziali applicazioni, i saggi molecolari rappresentano validi metodi diagnostici nei periodi interpandemici, e diventano strumenti indispensabili per ottenere una diagnosi rapida e accurata in caso di pandemia influenzale.

Il ruolo della diagnostica di laboratorio, in uno scenario di pandemia, è infatti quello di identificare il più rapidamente possibile il primo caso o i primi casi di contagio umano che si verificano nel territorio nazionale, nel tentativo di circoscrivere l'epidemia ed era-

dicare il virus pandemico o rallentarne la diffusione nella popolazione. In questo contesto, diventa indispensabile l'impiego di tecniche molecolari rapide, quali la “*real time* RT-PCR”, in grado di fornire estrema rapidità di esecuzione, risultati in meno di tre ore dall'arrivo del campione, elevata sensibilità, specificità ed eccellente riproducibilità. Per i motivi elencati, il Piano Nazionale di preparazione e risposta a una Pandemia influenzale (PPN) attribuisce grande rilevanza all'implementazione di tali saggi, ponendoli fra le azioni chiave da mettere in campo per limitare/ritardare la diffusione di un'infezione sostenuta da un nuovo ceppo virale influenzale.

Inoltre, tra i principali obiettivi del recente Progetto CCM/NIC-ISS “Costruzione e implementazione di una rete di laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza, con particolare riferimento alla diagnostica dei virus influenzali con potenziale pandemico”, commissionato al Centro Nazionale Influenza (NIC) dell'Istituto Superiore di Sanità dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) e attualmente in fase di svolgimento, vi è proprio il rafforzamento dei livelli di competenza tecnico/scientifica dei laboratori della rete italiana (INFLUNET) per la sorveglianza dell'influenza, attraverso l'implementazione delle tecniche di diagnosi molecolare rapida e differenziale, fondamentale presidio per il controllo di una eventuale pandemia.

Bibliografia

1. Puzelli S., Frezza F., Fabiani C., Ansaldo F., Campitelli L., Lin Y.P., Gregory V., Bennett M., D'Agaro P., Campello C., Crovari P., Hay A., Donatelli I. Changes in the hemagglutinins and neuraminidases of human influenza B viruses isolated in Italy during the 2001-02, 2002-03, and 2003-04 seasons. *J Med Virol* 2004; 74: 629-40.
2. Ellis JS, Zambon M. Molecular diagnosis of influenza. *Rev Med Virol* 2002; 12: 375-89.
3. Ellis JS, Fleming D, Zambon M. Multiplex reverse transcription-PCR for surveillance of influenza A and B viruses in England and Wales in 1995 and 1996. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2076-82.
4. Zhang W, Evans DH. Detection and identification of human influenza viruses by polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1991; 33: 165-89.
5. Pregliasco F, Mensi C, Camorali L, Anselmi G. Comparison of RT-PCR with other diagnostic assay for rapid detection of influenza viruses. *J Med Viro.* 1998; 56: 168-73.
6. Ellis JS, Smith JW, Braham S, Lock M, Barlow K, Zambon M. Design and validation of an H5 TaqMan real time one-step reverse transcription-PCR and confirmatory assays for diagnosis and verification of influenza A virus H5 infections in humans. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1535-43.
7. Chen W, He B, Li C, Zhang X, Wu W, Yin X, Fan B, Fan X, Wang J. Real time RT-PCR for H5N1 avian influenza A virus detection. *J Med Microbiol* 2007; 56: 603-7.

Pandemic medical early warning score

Giulio Cocco

Il *Pandemic Medical Early Warning Score*¹ (PMEWS, punteggio per la valutazione precoce in corso di pandemia) è un sistema di valutazione esclusivamente clinico che può essere utilizzato in qualsiasi contesto di assistenza sanitaria, sia in medicina di base sia in ambito ospedaliero, indipendentemente dalla disponibilità o meno di effettuare indagini di laboratorio o di diagnostica per immagini. È inoltre utilizzabile in contesti epidemici di influenza. La validazione di tale punteggio prognostico viene descritta nello studio di Challen et al.¹ considerando una popolazione non selezionata di pazienti adulti (età > 15 anni) con polmonite comunitaria, una malattia considerata un modello abbastanza fedele di situazioni cliniche che si riscontrano in corso di epidemia influenzale. Lo studio è stato condotto in modo retrospettivo ed ha interessato una coorte di pazienti ricoverati tra il febbraio e il dicembre 2005. Come eventi di riferimento, sulla base dei quali valutare la significatività dei punteggi clinici in rapporto alla necessità di ospedalizzazione e al grado di intensità delle cure da dedicare al paziente, sono stati considerati:

- ricovero di urgenza in ospedale;
- ricovero in terapia intensiva o sub-intensiva o utilizzazione di ventilazione meccanica;
- mortalità durante il ricovero.

Il punteggio è stato calcolato su dati che riportavano alterazioni di determinati parametri rispetto alle condizioni fisiologiche (frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, frequenza cardiaca, pressione sistolica, temperatura, stato di coscienza), tenendo anche in considerazione l'età, la presenza di malattie croniche di base (respiratorie, cardiache, renali, immunitarie, metaboliche), la coesistenza di isolamento sociale e il *performance status* (cioè lo stato psico-fisico globale del paziente).

Negli stessi pazienti è stato calcolato, sempre in modo retrospettivo, il CURB-65, punteggio per la predizione della mortalità da polmonite standardizzato dalla *British Thoracic Society*².

Il punteggio PMEWS ha discriminato bene i pazienti per cui è stato ritenuto necessario il ricovero (area sotto la curva ROC 0,944) e quelli per cui era necessario un livello più alto di assistenza prima che si determinasse un danno irreversibile di qualche organo vitale (area sotto la curva ROC 0,83). Le aree sotto la curva sono state di gran lunga migliori di quelle ottenute con il CURB-65. Un risultato opposto (punteggio del CURB-65 molto più sensibile e specifico) si è avuto quando si è valutata la mortalità: ciò appare logico se si considera che il CURB-65 è stato disegnato specificamente per la previsione di mortalità in corso di polmonite.

Gli Autori concludono che il PMEWS è un efficace sistema “istantaneo” di valutazione prognostica del paziente affetto da sindrome influenzale (in condizioni di scenario pandemico), che consente di identificare alterazioni delle condizioni “fisiologiche” e di stabilire quale sia il livello di assistenza necessario (ospedalizzare o no; ricovero in terapia intensiva, in subintensiva o in degenza ordinaria). In particolare il punteggio da considerare come livello soglia sulla base del quale si può stabilire se ricoverare o meno può variare in rapporto per esempio alla situazione dei ricoveri e della disponibilità di posti letto che si hanno nelle strutture ospedaliere in corso di pandemia influenzale, selezionando valori di sensibilità e specificità diversi da quelli utilizzati in condizioni di normalità.

Nel valutare questo studio e, conseguentemente, nel giudicare l'applicabilità del PMEWS alla realtà italiana, bisogna tener presente che:

- lo studio è retrospettivo;
- lo studio ha preso in considerazione pazienti affetti da altra malattia (la polmonite utilizzata come *proxy* per una possibile pandemia influenzale) e non specificatamente la sindrome influenzale;
- lo studio è stato svolto in un arco di tempo (undici mesi), durante il quale non si è avuta pandemia influenzale nell'area interessata.

Un vantaggio del sistema proposto è la sua estrema semplicità: il punteggio è calcolabile in breve tempo in qualsiasi contesto, a domicilio del paziente, presso uno studio medico, nei dipartimenti ospedalieri di accettazione e di emergenza. Il CURB-65, da alcuni usato per stabilire se ricoverare o meno anche in caso di pandemia influenzale, richiede invece analisi di laboratorio e non è particolarmente efficace nell'identificare i pazienti per cui è necessaria l'ospedalizzazione o nello stabilire quale debba essere il livello di cure che il paziente necessita durante l'ospedalizzazione. Anche il SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)³ è stato validato per un suo possibile utilizzo in corso di pandemia influenzale per valutare la necessità di ammissione in ospedale, ma prevede l'effettuazione di una serie di indagini di laboratorio.

Un *triage* specifico per il ricovero in corso di pandemia influenzale è stato poi disegnato dalla Canada's Medical Association⁴. È basato solo su dati clinico-anamnestici, ma valuta solo se vi sia necessità o meno di assistenza in terapia intensiva, prevedendo accuratamente non solo quali sono le indicazioni all'assistenza intensiva, ma principalmente quali sono i criteri per escludere un paziente da questa tipologia di assistenza. Si tratta inoltre di un sistema di valutazione basato sull'opinione di esperti, senza, per ora, alcuna validazione statistica di sensibilità e specificità. Anche se l'intuito clinico rimane uno strumento fondamentale per il medico nella decisione di ricoverare un paziente in corso di pandemia influenzale, lo stabilire criteri obiettivi ed efficaci che supportino e rendano più rapida tale decisione non è importante solo ai fini dell'economia sanitaria, ma anche per generare maggiore sicurezza e fiducia sia nel-

l'ambito del rapporto medico-paziente sia nelle scelte decisionali degli stessi operatori sanitari. Un sistema a punteggio basato su semplici dati fisiologici, come è il PMEWS, sembra appropriato a questo scopo, richiedendo poco tempo e praticamente nessuna spesa. L'applicazione nella pratica clinica di tale punteggio, in un contesto di epidemia influenzale piuttosto che di pandemia, richiede una ulteriore validazione, con criteri di studio prospettico, su malati affetti da sindrome influenzale in corso di epidemia. A questo fine si propone qui di seguito una traduzione del PMEWS che potrebbe essere utilizzata per raccogliere dati in Italia nel corso della prossima epidemia, e consentirne quindi uno studio validativo (figura 1). Nella versione proposta vi è una modifica rispetto all'originale: l'introduzione del fattore "gravidanza al terzo trimestre" da valutare tra i dati anamnestici del paziente, dal momento che la letteratura più recente considera questa condizione come un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di complicanze in corso di epidemia influenzale.

Bibliografia

1. Challen K, Bright J, Bentley A, Walter D. Physiological-social score (PMEWS) vs. CURB-65 to triage pandemic influenza: a comparative validation study using community-acquired pneumonia as a proxy. *BMC Health Services Research* 2007; 7: 33
2. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JY. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 371.
3. Cabre L, Mancebo J, Solsona JF, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med* 2005; 31: 927.
4. Christian MD, Hawryluck L, Wax RS, Cook T, Lazar NM, Herridge MS, Muller MP, Gowans DR, Fortier W and Burkle FM. Development of a triage protocol for critical care during an influenza pandemic. *CMAJ* 2006; 175: 11.

Algoritmo per l'ammissione al ricovero per sindrome influenzale

Sede

Data Ora

Paziente

Data nascita Età Sesso [M] [F]

Indirizzo

SINTOMI DI INFLUENZA PANDEMICA (WHO)

- febbre > 38°C
- cefalea
- mal di gola
- rinorrea
- tosse
- dispnea
- mialgia
- dolori osteo-articolari

DATI DEL PAZIENTE (1 punto per ogni fattore)

- età > 65 []
- isolamento sociale (vive solo, e/o senza fissa dimora: 1 punto) []
- malattie croniche(polmonari, cardiache, renali, sistema immunitario, oncologiche, metaboliche: 1 punto per malattia) []
- gravidanze al terzo trimestre []
- performance status > 2 []

PERFORMANCE STATUS

- attività normale senza restrizioni: 1 punto
- limitate le attività intense, può svolgere quelle lievi: 2 punti
- attività limitata, ma autosufficiente: 3 punti
- attività limitata, limitata autosufficienza: 4 punti
- confinato a letto/sedia, non autosufficiente: 5 punti

DATI FISIOLGICI (indicare un solo valore per ogni fattore)

Punteggio	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria	≤8			9-18	19-25	26-29	≥30
Saturazione O2	<89	90-93	94-96	>96			
Frequenza cardiaca	<40	41-50		51-100	101-110	111-129	≥130
Pressione sistolica	<70	71-90	91-100	>100			
Temperatura		<35°C	35.1-36	36.1-37.9	38-38.9	>39°C	
Sintomi neurologici				Sveglio cosciente	Confuso agitato	Fortemente agitato	Elevata compromissione con disorientamento spazio-tempo-persona

PUNTEGGIO TOTALE: Paziente Ricoverato [] Paziente Non ricoverato []

Deceduto [si] [no] Firma del Medico

Data eventuale decesso

Qualifica

Figura 1. Algoritmo per l'indicazione al ricovero per sindrome influenzale

Influenza aviaria

Epidemiologia e sorveglianza

Pietro Crovari

Nella storia delle epidemie di origine infettiva, l'epidemia di influenza aviaria, iniziata nel 2003 nel sud est asiatico, causata da un virus ad alta patogenicità (HPAI) del sottotipo A H5N1, è da considerare per la sua importanza e peculiarità.

La malattia dei polli e dei volatili allevati per uso domestico (tacchini, oche, ecc.) causata da virus influenzali è conosciuta da molto tempo: furono infatti due veterinari italiani, Centauri e Savonuzzi (1900) a descriverla e a denominarla “peste dei polli” (*fowl plague*), prima ancora della individuazione dell'agente eziologico.

È tuttavia la prima volta che l'influenza aviaria coinvolge in maniera così estesa e prolungata i volatili selvatici e domestici di un alto numero di Paesi di tre continenti (Asia, Europa, Africa), trasformandosi in diversi di essi in “endemia”, con riaccensioni epidemiche. Per quanto riguarda la ricaduta sulla salute umana due principali tipi di rischio vanno considerati.

Il primo è un rischio reale e riguarda la popolazione dei Paesi ove l'epidemia di influenza aviaria è in atto con particolare riguardo agli allevatori, ai veterinari e alle persone che vivono in ambiente agricolo o hanno contatto diretto con polli vivi e provvedono alla loro macellazione. È stato infatti accertato che il virus aviario A H5N1 può trasmettersi direttamente dal pollo all'uomo, superando la “barriera di specie” che normalmente separa l'influenza umana da quella degli animali. Si tratta di una eventualità che fino a ora si è dimostrata assai rara. Infatti, di fronte a decine di milioni di polli infetti, i casi accertati di trasmissione all'uomo, dal dicembre 2003 al 15 gennaio 2008, sono stati complessivamente 350. Fatto importante è che la catena infettiva si è arrestata al primo anello, vale a dire non si è innescata una trasmissione secondaria da uomo a uomo. Peraltro molti dei casi di malattia umana da virus aviario A H5N1 hanno presentato un quadro clinico severo e la letalità supera il 50%.

Il secondo fattore di rischio connesso con l'influenza dei polli è quello del possibile adattamento all'uomo del virus A H5N1. Se ciò accadesse, vale a dire se l'H5N1 diventasse facilmente trasmissibile da uomo a uomo, diventerebbe di fatto un “nuovo” virus dell'influenza umana che darebbe origine a una pandemia.

La mancanza di immunità naturale nei confronti di questo virus nell'intera popolazione mondiale la rende infatti suscettibile ad ammalarsi e si ripeterebbe quanto avvenuto nel 1957 quando la comparsa del nuovo virus A H2N2 diede origine alla pandemia detta “Asiatica”. In quella occasione il nuovo virus sostituì il ceppo A H1N1 che, quando era comparso

nel 1918 aveva causato la pandemia “Spagnola”, e che aveva continuato a circolare nella popolazione umana nei successivi 39 anni.

Riguardo al modo in cui il virus aviario A H5N1 potrebbe adattarsi all’uomo, gli esperti sono concordi nel ritenere che il meccanismo più efficiente sia quello della “ricombinazione”, vale a dire dello scambio di materiale genetico fra virus aviario e virus umano e conseguente emergenza di un virus con una parte di geni di origine umana e una parte di origine aviaria. È il meccanismo che ha portato alla comparsa dei virus responsabili della pandemia del 1957 e del 1968.

Fortunatamente nei quasi due anni di cocircolazione del virus aviario (H5N1) e dei virus umani (A H3N2; A H1N1) questo meccanismo non si è innescato, ma il rischio permane.

Un altro meccanismo ipotizzato è quello di mutazioni successive del virus con selezione di una variante dell’H5N1 sempre più capace di replicarsi nell’uomo.

Secondo i ricercatori che hanno recentemente “resuscitato” il virus della Spagnola è con questo meccanismo che nel 1918 sarebbe nato il virus A H1N1 responsabile della più estesa e severa pandemia di influenza umana.

Si tratta di un rischio potenziale, ma di grandissima valenza sanitaria e sociale nel caso dovesse concretizzarsi.

Per questo è giustificato lo stato di allerta e l’attività di predisposizione di misure di contenimento in cui sono impegnati gli organismi internazionali (WHO, EU, ONU, ecc.) e le sanità nazionali.

Tuttavia per la prima volta si affronterebbe una pandemia di influenza senza essere del tutto disarmati:

- abbiamo un sistema di sorveglianza organizzato e capillarmente diffuso nel mondo che, grazie anche alle nuove tecniche diagnostiche fornite dalla biologia molecolare, consente di seguire in tempo reale l’evoluzione dei virus;
- la metodica di “genetica inversa” consente di preparare ceppi virali adatti alla produzione in tempi brevi di vaccini pre-pandemici e in tempi relativamente brevi anche pandemici;
- sono disponibili farmaci antivirali specifici per i virus influenzali (zanamivir, oseltamivir) utilizzabili per la terapia e anche per la profilassi mirata;
- abbiamo un Servizio Sanitario Nazionale a gestione regionale, organizzato per affrontare sia i problemi della prevenzione sia quelli dell’assistenza ai malati anche in situazioni di emergenza sanitaria quale è indubbiamente una pandemia influenzale;
- abbiamo un sistema sociale, dalla Protezione Civile alle organizzazioni di volontariato, che può giocare un ruolo importante nel contenere la *social disruption*, conseguente alla pandemia.

La capacità del sistema Paese di utilizzare al meglio detti strumenti potrebbe consentire di contenere i danni causati dalla pandemia e ridurre le stime riguardanti le complicanze, i ricoveri ospedalieri e la mortalità calcolate mediante modelli matematici che si basano su quanto accaduto nelle pandemie del secolo scorso.

Per quanto riguarda la gestione di eventuali casi di malattia, va sottolineato che in Italia l'infezione è stata finora del tutto contenuta a livello veterinario, per cui non si è finora registrato alcun caso umano, nemmeno di importazione.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente prodotto al riguardo un documento: *Clinical management of human infection with avian Influenza A (H5N1) virus* (15.8.2007).

Nel caso si adattasse all'uomo, non è noto se il virus aviario A H5N1 manterrà inalterate le sue caratteristiche di patogenicità.

Prevenzione

Pietro Crovari

La prevenzione individuale dell'infezione è comportamentale: si basa sull'evitare qualunque forma di contatto con volatili morti.

L'infezione da virus dell'influenza aviaria si configura come malattia professionale per avicoltori e veterinari. Sono disponibili specifiche raccomandazioni per la minimizzazione dei rischi dell'introduzione del virus A H5N1 negli allevamenti e per la protezione del personale.

Non vi è dimostrazione dell'efficacia protettiva degli antivirali per la profilassi post-esposizione a casi di influenza aviaria. In assenza tuttavia di evidenza contraria, l'OMS non preclude l'impiego degli inibitori della neuraminidasi per questa indicazione. Qualora se ne decidesse l'impiego, la raccomandazione dell'OMS è di utilizzare oseltamivir alla dose di 75 mg/die per almeno 7 giorni dall'ultima esposizione nota. L'inizio della profilassi dovrebbe essere quanto più precoce possibile e non superiore alle 48 ore dall'esposizione.

Non sono attualmente disponibili in commercio vaccini per l'infezione da virus dell'influenza A H5N1. Tuttavia, tali vaccini, sviluppati nell'ambito della strategia di vaccinazione pre-pandemica, sono in fase avanzata del processo registrativo.

Presentazione clinica e patogenesi

Giampiero Carosi

I virus aviari si comportano nell'uomo in modo significativamente differente rispetto ai virus A H3N2 e A H1N1.

1. Sono responsabili di una malattia disseminata invece che localizzata alle alte vie aeree: il virus è isolato dal sangue, dalle feci, dal liquido cerebro-spinale, dal fegato. Que-

sto giustifica la presentazione clinica tipo insufficienza multiorganica dimostrata in una elevata proporzione dei casi.

2. L'interessamento polmonare è spiccato in virtù della presenza, a livello dell'alveolo polmonare, di recettori specifici per i sottotipi aviari che i sottotipi umani non possiedono. Questo rende conto della costanza dell'interessamento polmonare.
3. La carica virale riscontrabile a livello delle vie aeree è significativamente più elevata e persiste significativamente più a lungo.
4. La produzione di citochine a livello del tratto respiratorio, che riflette in modo diretto il danno infiammatorio tissutale, è direttamente proporzionale al carico virale. Un quadro clinico tipo ARDS (Sindrome Acuta da Distress Respiratorio), osservato con elevata frequenza, può trovare giustificazione nella cascata citochinica.

Per l'insieme delle caratteristiche elencate sopra, la malattia umana da ceppi di influenza aviaria si configura come una malattia molto grave, con tassi di fatalità calcolati attualmente attorno al 60%.

Sebbene l'infezione possa anche decorrere in maniera asintomatica, studi basati sull'identificazione sierologica di anticorpi specifici in soggetti esposti dimostrano che l'infezione asintomatica è rara.

Terapia

Giampiero Carosi

Tra i farmaci a disposizione attualmente, gli inibitori della neuraminidasi sono efficaci in vitro verso ceppi di virus A H5N1. Oseltamivir è l'unico antivirale di cui sia raccomandato l'impiego in casi di malattia umana da influenza aviaria. 25 soggetti con influenza aviaria sono stati trattati con oseltamivir: 19 sono deceduti e i tassi di sopravvivenza in soggetti trattati con il farmaco non sono significativamente superiori a quelli di soggetti non trattati. Tuttavia questo dato potrebbe essere giustificato dai seguenti fattori:

- nei casi descritti il trattamento con oseltamivir è stato iniziato tardivamente. Vi sono indicazioni che la terapia iniziata entro 5 giorni dall'esordio possa migliorare la prognosi (ma è raccomandato l'inizio possibilmente entro le 48 ore);
- studi nel modello animale suggeriscono che le dosi di oseltamivir necessarie per la cura di virus aviari di influenza sia superiore a quella standardizzata per i sottotipi umani;
- la formulazione per via orale appare sub-ottimale in pazienti con malattia grave in reparti di terapia intensiva, sebbene studi farmacocinetici non siano a oggi disponibili.