

## **DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELL'INFLUENZA DA VIRUS A/H1N1v**

### **Premessa**

In considerazione dell'evolversi della pandemia, il presente documento deve essere inteso come uno strumento dinamico che potrà essere modificato ed integrato in futuro ogniqualvolta la situazione epidemiologica, virologica o clinica lo richiedesse.

Il documento è stato redatto dagli esperti del Comitato Pandemico Regionale: Fausto Baldanti, Servizio Virologia IRCCS San Matteo Pavia; Francesco Castelli, Università degli Studi di Brescia; Susanna Esposito, Fondazione IRCCS Policlinico Milano; Massimo Galli, A.O. L. Sacco, Milano; Mariarita Gismondo, A.O. L. Sacco Milano; Alberto Pesci, A.O. San Gerardo Monza; Giuliano Rizzardini, A.O. L. Sacco Milano; Carlo Sturani, A.O. C. Poma Mantova; Alessandro Zanetti, Sezione di Virologia – Università degli Studi di Milano; Gianvincenzo Zuccotti, A.O. L. Sacco Milano; Carmelo Scarcella, ASL di Brescia.

<b>Raccomandazioni per l'utilizzo del test in corso di sospetta influenza da virus influenzale 2009-10</b>
--

Al momento attuale la quasi totalità dei ceppi influenzali circolanti sono relativi alla influenza A 2009 H1N1, sebbene non possa essere esclusa la prossima comparsa anche dei ceppi di influenza stagionale H3N2 e H1N1.

Il test RT-PCR secondo protocollo dei CDC offre ottimali caratteristiche di sensibilità (stimabile > 95%) e specificità (prossima al 100%).

Il tampone per l'esecuzione del test deve essere realizzato secondo modalità corrette (prelievo naso-faringeo profondo) e possibilmente prima dell'inizio della terapia antivirale.

Normalmente la eliminazione naso-faringea del virus si verifica per 5-7 giorni o fino a termine della sintomatologia ed è normalmente più prolungata in età pediatrica.

E' tuttavia da ribadire che per iniziare il trattamento non è necessario attendere la conferma di laboratorio della diagnosi di influenza; l'attesa dei risultati del laboratorio potrebbe infatti ritardare l'inizio del trattamento e la negatività del test non esclude in modo assoluto la possibilità di influenza.

L'impiego di test di conferma diagnostica (RT-PCR secondo protocollo CDC, con esclusione dei test rapidi) viene ritenuto clinicamente significativo esclusivamente nel caso di casi sospetti con forme polmonari complicate nelle indicazioni più sotto riportate in quanto, sebbene il trattamento antivirale debba comunque essere iniziato precocemente ancor prima di conoscere il risultato del test:

- a) un risultato negativo potrebbe consigliare un ulteriore work-out diagnostico alla ricerca di una etiologia alternativa, soprattutto nei casi clinicamente impegnati;
- b) la conferma diagnostica di positività potrebbe portare a modificazioni di dose e di durata dei farmaci antivirali.

Indicazioni all'esecuzione del test:

**Pazienti ospedalizzati per sindrome respiratoria acuta e sospetta infezione da H1N1**

- (i) appartenenti a gruppi di popolazione ad elevato rischio per forme gravi o complicate di influenza, con particolare riferimento ai soggetti che presentano elevato rischio di evoluzione in ARDS o IRA severa (Asma, BPCO ed altre pneumopatie croniche, adulti obesi con BMI>30, immunodepressione, diabete, gravidanza, età inferiore a 6 mesi)

o

- (ii) che presentano almeno 1 dei seguenti fattori:

- Saturazione O<sub>2</sub> < 92% in aria ambiente
- Frequenza Respiratoria > 30 atti/minuto dopo i 5 anni di età, > 50 atti/minuto da 1 a 5 anni di età, > 70 atti/minuto per età inferiori a 1 anno
- Polmonite multifocale
- Pleurite
- PA Sistolica < 90 mmHg o PA diastolica < 60 mmHg
- In età pediatrica:
  - a. alterazioni a carico del sistema nervoso centrale (alterazione dello stato di coscienza, sensazione di stordimento, convulsioni febbrili semplici, ricorrenti o prolungate, confusione, astenia grave o paralisi, segni di encefalite, segni di irritazione meningea, sindrome da ipertensione endocranica)
  - b. nel neonato e nel lattante: irritabilità estrema
  - c. complicanze a carico dei muscoli (rabbdomiolisi) e del cuore (miocardite)

L'impiego del test di conferma diagnostica in ogni altra situazione clinica non appare giustificato nella attuale fase 6 pandemica

La positività del test conferma il ruolo patogenetico del virus influenzale A 2009 (H1N1) sebbene sovra infezioni da parte di altri microrganismi possano complicare il quadro clinico.

La negatività del test non esclude in modo assoluto la possibilità di influenza, essendo eccezionalmente possibili risultati falsamente negativi, più frequenti laddove l'esecuzione del tampone non sia realizzata con modalità adeguate o dopo l'inizio della terapia antivirale.

In caso di corretta e tempestiva esecuzione del test per la ricerca virale, la negatività del test RT-PCR potrà portare alla interruzione del trattamento antivirale salvo diverso giudizio clinico in presenza di persistenza del sospetto diagnostico ed in assenza di diagnosi alternative.

## Raccomandazioni ad interim per l'utilizzo degli antivirali per l'influenza 2009-2010

Al momento attuale i ceppi di influenza A 2009 H1N1 sono da considerarsi sensibili agli inibitori della neuraminidasi oseltamivir e zanamivir, sebbene siano stati segnalati casi resistenti all'oseltamivir. Gli antivirali hanno dimostrato la loro efficacia se somministrati precocemente, entro le 48 ore. Tuttavia, esistono indicazioni che un loro inizio anche più tardivo possa avere effetti benefici.

### A) Per chi è raccomandato il trattamento con gli antivirali?

Il trattamento con antivirali è **fortemente raccomandato** nei pazienti di qualsiasi età che presentano un iniziale quadro di malattia grave riferibile alla influenza ovvero pazienti ospedalizzati per condizioni predisponenti (diabete, cardiopatie, etc) in cui si verificano segni o sintomi sospetti per influenza A 2009 (H1N1)

Il trattamento con antivirali è **raccomandato.**, allo scopo di ridurre il rischio di complicanze, nei seguenti gruppi di persone con influenza sospetta, probabile o confermata:

- Donne in gravidanza o allattamento che presentino malattie croniche preesistenti alla gravidanza (vedi Ordinanza ministeriale 30 settembre 2009), in particolare se obese;
- Persone affette da asma in trattamento (Circolare ministeriale 22 luglio 2009);
- Obesi di età superiore a 18 anni con BMI > 30 (Circolare ministeriale 22 luglio 2009);
- Bambini di qualunque età con sintomatologia influenzale e condizioni predisponenti.

Il trattamento con antivirali deve essere **considerato**, allo scopo di ridurre il rischio di complicanze, nei seguenti gruppi di persone con influenza sospetta, probabile o confermata (Circolare ministeriale 22 luglio 2009, integrata):

- Bambini di età inferiore a 2 anni in presenza di persistenza della febbre oltre 48-72 ore o scadimento delle condizioni generali
- Pazienti di età superiore a 65 anni;
- Donne in gravidanza sino a 2 settimane dopo il parto;

- Persone affette da malattie croniche polmonari, cardiovascolari (esclusa la ipertensione), renali, epatiche, ematologiche, neurologiche, neuromuscolari, diabete ed altri disordini metabolici, infezione da HIV e immunodepressi per cause naturali e iatrogene.

*\* In accordo con la Ordinanza ministeriale 30 settembre 2009, l'impiego terapeutico degli inibitori della neuraminidasi in età pediatrica deve essere limitato ai bambini con sindromi influenzali appartenenti ai gruppi a rischio per gravi complicanze (con alterazioni funzionali o strutturali dell'apparato respiratorio, ad esempio i nati gravemente pretermine, i brocodisplasici, gli affetti da fibrosi cistica, o da condizioni che determinano una alterazione grave della ventilazione, ecc), con patologie croniche (ad esempio malattie croniche polmonari [incluse l'iperreattività bronchiale grave e l'asma in trattamento], cardiache, epatiche, renali, ematologiche, neuromuscolari, metaboliche [compreso il diabete], malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale, immunodepressione congenita o acquisita (HIV), malformazioni congenite, paralisi cerebrali, etc.*

Per iniziare il trattamento non è necessario attendere la conferma di laboratorio della diagnosi di influenza; l'attesa dei risultati del laboratorio potrebbe ritardare l'inizio del trattamento e la negatività del test non esclude in modo assoluto la possibilità di influenza. La negatività del test non esclude in modo assoluto la possibilità di influenza, essendo eccezionalmente possibili risultati falsamente negativi, più frequenti laddove l'esecuzione del tampone non sia realizzata con modalità adeguate o dopo l'inizio della terapia antivirale. In caso di corretta e tempestiva esecuzione del test per la ricerca virale, la negatività del test RT-PCR potrà portare alla interruzione del trattamento antivirale salvo diverso giudizio clinico in presenza di persistenza del sospetto diagnostico ed in assenza di diagnosi alternative.

## **B) Quando non devono essere utilizzati gli antivirali?**

Il trattamento generalmente non è necessario nei casi che non presentano fattori di rischio di complicanze o che non presentano un quadro clinico grave che può richiedere la ospedalizzazione. Il giudizio del clinico è comunque dirimente nella decisione di trattare o non trattare.

## **C) Come vanno somministrati e a quale dosaggio vanno somministrati i farmaci antivirali?**

### **C1) Dosaggio degli antivirali**

#### Zanamivir

- Due inalazioni da 5 mg (10 mg) due volte al giorno per 5 giorni

#### Oseltamivir

- Negli adulti (al disopra di 12 anni) la dose è di 75 mg due volte al giorno per 5 giorni

Il trattamento può essere protratto a giudizio del clinico nei casi più gravi

Alte dosi di oseltamivir. La possibilità che alte dosi di oseltamivir (150 mg BID) siano più efficaci (e quindi indicate nella pratica clinica) rispetto alla dose standard (75 mg BID) sono emerse da studi condotti sui casi umani di influenza da ceppo aviario A/H5N1. Oseltamivir ad alte dosi è stato utilizzato nel 31% dei casi di influenza 2009 A/H1N1 ricoverati in ICU in Spagna, sebbene questa casistica non permetta di estrapolare evidenze sull'efficacia del trattamento (Rello et al, 2009).

Precauzioni e controindicazioni. La posologia di oseltamivir richiede un aggiustamento in caso di insufficienza renale grave. Non sono note interazioni con altri farmaci. La terapia con zanamivir potrebbe indurre broncospasmo e reazioni allergiche cutanee. La terapia con oseltamivir potrebbe indurre effetti avversi di natura gastrointestinale (nausea, vomito, dolori addominali). Le caratteristiche di tollerabilità in età pediatrica sono trattate più avanti in questo documento.

### **C2) Uso degli antivirali in gravidanza**

Oseltamivir e zanamivir sono classificati come farmaci di “classe C” per la gravidanza, che indica che non ci sono studi clinici che abbiano accertato la sicurezza del farmaco in questa particolare condizione; tuttavia, la gravidanza stessa non è una controindicazione per il loro utilizzo. Per la sua attività sistemica nelle donne gravide si preferisce l'utilizzo di oseltamivir per la capacità di raggiungere dosi terapeutiche nel feto (Rasmussen et al, 2009).

### **C3) Uso degli antivirali in età pediatrica**

I dosaggi di farmaco raccomandati in Italia (Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali, luglio 2009) per soggetti in età pediatrica sono riportati nella tabella di seguito:

### Oseltamivir

Benché l'EMEA abbia approvato l'impiego di oseltamivir per l'impiego clinico in infanti di età superiore a 6 mesi le raccomandazioni del Ministero implicano l'approvazione dell'uso del farmaco senza limiti di età. L'impiego di oseltamivir sotto l'anno di età è stato consentito in via emergenziale dall'FDA e dall'EMEA. L'impiego di dosi basate sul peso del bambino è preferibile \*

<b>Età</b>	<b>Peso</b>	<b>Dose</b>	<b>Dose *</b>
< 3 mesi	/	12 mg 2 volte al dì	3 mg/kg 2 volte al dì
3-5 mesi	/	20 mg 2 volte al dì	3 mg/kg 2 volte al dì
6-11 mesi	/	25 mg 2 volte al dì	3 mg/kg 2 volte al dì
≥ 12 mesi	≤ 15 kg	30 mg 2 volte al dì	
	16-23 kg	45 mg 2 volte al dì	
	24-40 kg	60 mg 2 volte al dì	
	> 40kg	75 mg 2 volte al dì	

### Zanamivir

<b>Età</b>	<b>Peso</b>	<b>Dose</b>
≥7 anni	/	2 inalazioni da 5 mg 2 volte al dì

### ***Qual'è il trattamento indicato per i bambini di età inferiore all'anno?***

I bambini al di sotto dell'anno di età sono a maggior rischio di sviluppare complicanze associate all'influenza e vengono ricoverati con maggiore frequenza rispetto a quelli di età superiore. Oseltamivir non è registrato per i bambini minori di un anno. Tuttavia, alcuni dati seppur limitati sulla sicurezza del suo utilizzo durante l'influenza stagionale hanno evidenziato come eventi indesiderati gravi sono rari. A seguito del diffondersi della nuova pandemia, la FDA negli USA e l'EMEA in Europa hanno dunque approvato l'uso di oseltamivir anche in lattanti con età inferiore ad un anno. L'opportunità di somministrare in terapia l'oseltamivir in bambini in questa fascia di età deve essere

valutata caso per caso, anche in relazione all'entità delle manifestazioni cliniche, o, per la profilassi, al rischio di complicanze.. Non sono al momento reperibili le formulazioni pediatriche (sciroppo [registrato] e capsule da 30 e 45 mg [da registrare]). Qualora si renda necessario la somministrazione di oseltamivir ad un bambino (a dosi inferiori rispetto alle capsule da 75 mg utilizzate nell'adulto) ci si deve quindi avvalere di una farmacia ospedaliera in grado di approntare preparazioni magistrali, che vanno somministrate sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore (FDA, 25 settembre 2009).

#### **C4) Esiste un problema di resistenza ai farmaci antivirali?**

I ceppi attualmente circolanti di virus influenzale H1N1 2009 sono sensibili ad oseltamivir e zanamivir, ma resistenti a amantadina e rimantadina; i sistemi di sorveglianza attivati sia a livello internazionale che nazionale stanno comunque monitorizzando costantemente la possibilità di emergenza di resistenze.

#### **D) Chemiopprofilassi**

L'uso chemiopprofilattico estensivo dei farmaci antivirali è associato alla comparsa di ceppi virali resistenti ed è dunque sconsigliato. La chemiopprofilassi può essere considerata per i contatti stretti non vaccinati di casi sospetti o confermati che rientrino nelle categorie a rischio per lo sviluppo di complicanze (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 22 luglio 2009). In alternativa, può essere consigliato l'attento monitoraggio clinico e la terapia precoce al momento della eventuale comparsa dei sintomi (CDC, 2009)

#### **E) Criteri per la ospedalizzazione**

Il Ministero della Salute ([http://www.pnlg.it/cms/files/LG\\_Influenza\\_unico\\_2008.pdf](http://www.pnlg.it/cms/files/LG_Influenza_unico_2008.pdf)) ha indicato i criteri da utilizzare per identificare i pazienti che richiedono il ricovero ospedaliero. Sebbene ipotizzati per la influenza stagionale, i seguenti criteri appaiono utilizzabili anche per i pazienti affetti da influenza A H1N1 2009:

- Età inferiore a 3 mesi

- FR >30/min, PA sistolica <90 o diastolica <60, FC >125/min, T <35°C o >40°C, variazioni dello stato mentale
- GB <4000 o > 30.000, N <1000, PaO2 <60 mmHg o PaCO2 >50 mmHg, creatinina >1.2, evoluzione radiografica sfavorevole o polmonite a focolai multipli o presenza di cavitazione o versamento pleurico, Ht < 30% o Hb < 9 g/dL, evidenza di sepsi, acidosi metabolica o alterazioni coagulazione, pH < 7,35

In età pediatrica il ricovero è consigliato, oltre che per i bambini con segni e/o sintomi di influenza grave o complicata, anche per i bambini di età inferiore a 3 mesi indipendentemente dal quadro clinico.

### **Documentazione di riferimento**

Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Disponibile su: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>

Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Interim recommendations for clinical use of influenza diagnostic tests during the 2009-2010 season. Disponibile su: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic\\_tests.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm)

Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Emergency Use of Tamiflu in Infants Less than 1 Year of Age. Disponibile su: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183870.htm>

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Aggiornamento delle indicazioni relative all'impiego dei farmaci antivirali per l'influenza da virus influenzale A(H1N1)v, 22 luglio 2009

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Ordinanza 30 settembre 2009. Misure urgenti in materia di protezione del virus influenzale A(H1N1). G.U. Serie Generale n. 234 del 8 ottobre 2009)

Ministero della Salute. La gestione della sindrome influenzale. Disponibile su: [http://www.pnlg.it/cms/files/LG\\_Influenza\\_unico\\_2008.pdf](http://www.pnlg.it/cms/files/LG_Influenza_unico_2008.pdf)

Rello J et al, Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Critical Care* 2009; 13: R148

Rasmussen SA, Jamieson DA, MacFarlane K, Cragan JD, Williams J, Henderson Z. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health*. 2009 Jun 18. [Epub ahead of print]

Food and Drug Administration (FDA). Emergency compounding of an oral suspension from Tamiflu 75 mg capsules (final concentration 15 mg/mL). September 25, 2009. Disponibile su:  
[http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsand  
Providers/ucm183878.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183878.htm)