

A.G.C. 20 - Assistenza Sanitaria - Deliberazione n. 1457 del 11 settembre 2009 – Linee di indirizzo per le attività cliniche dell'influenza da virus A/H1N1

PREMESSO

che negli ultimi anni il rischio di una pandemia influenzale è diventato concreto e che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha quindi raccomandato a tutti i Paesi di mettere a punto un Piano Pandemico e di aggiornarlo costantemente seguendo le Linee guida concordate.

che con l'Accordo raggiunto in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 9 febbraio 2006 (rep.n.2479), ai sensi dell'art.4 del D.lgs n.281 del 28 gennaio 1997, è stato approvato il Piano Nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale.

che la Giunta Regionale della Campania ha approvato, con delibera n.1203 del 3/07/2009, il piano pandemico regionale.

CONSIDERATO

che nel mese di aprile 2009 l'Organizzazione Mondiale della sanità ha segnalato il verificarsi di casi umani di influenza causati da virus A/H1N1 a partire dal Messico e, di seguito, negli Stati Uniti e che successivamente sono stati segnalati casi anche in diversi Stati d'Europa, tra cui l'Italia.

RITENUTO

di dover attivare quanto necessario per garantire l'ottimale realizzazione della sorveglianza epidemiologica, il controllo della malattia nonché il miglioramento continuo della qualità della diagnosi e cura della malattia.

necessario costituire, a tal fine, un tavolo di concertazione permanente dedicato alle problematiche dell'attuale influenza pandemica da virus A/H1N1, con le rappresentanze delle principali organizzazioni dei medici e delle professioni sanitarie.

pertanto, di dover recepire il documento denominato "*Linee di indirizzo per le attività cliniche dell'influenza da virus A/H1N1*", elaborato e condiviso dalle rappresentanze delle organizzazioni professionali sanitarie più rappresentative e dal Nucleo Regionale per le emergenze di natura infettiva e le malattie ad alta infettività, che si allega alla presente deliberazione e di cui forma parte integrante e prevedendone il necessario, periodico aggiornamento in relazione alla diffusione della malattia.

propone e la Giunta, in conformità, a voto unanime

DELIBERA

per quanto espresso in premessa e che qui si intende integralmente riportato:

- di recepire il documento allegato denominato "*Linee di indirizzo per le attività cliniche della influenza da virus A/H1N1*", che costituisce parte integrante della presente deliberazione, prevedendone il necessario, periodico aggiornamento in relazione alla diffusione della malattia.
- di costituire un tavolo di concertazione permanente dedicato alle problematiche dell'attuale influenza pandemica da virus A/H1N1, con le rappresentanze delle principali organizzazioni dei medici e delle professioni sanitarie, rinviando ad un successivo decreto Assessorile la nomina dei rappresentanti.
- di inviare il presente provvedimento alle AA.SS.LL., AA.OO., AA.OO.UU. della Regione Campania, all'A.G.C. n. 20 Assistenza Sanitaria, al Settore Assistenza Sanitaria ed al Settore B.U.R.C. per la pubblicazione.

Il Segretario
D'Elia

Il Presidente
Bassolino

Premessa

Questo documento scaturisce dall'esigenza di creare un protocollo operativo condiviso da tutte le componenti professionali del Sistema Sanitario regionale coinvolte nel processo, che ottimizzi, allo stato delle cose, la gestione dell'epidemia influenzale sostenuta dal nuovo virus A/H1N1.

A tal fine si sono riunite presso l'Assessorato alla Sanità della Regione Campania il Dirigente del competente Ufficio regionale, il Nucleo Regionale per le Emergenze di natura infettiva e Malattie ad alta infettività, i Rappresentanti dell'A.O. Cotugno, che costituisce l'Ospedale infettivologico di riferimento per il trattamento della patologia e l'effettuazione delle indagini virologiche ed immunologiche, i Presidenti degli Ordini Provinciali dei Medici, le rappresentanze principali dei medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta e delle professioni sanitarie, le società scientifiche interessate. Si rimandano ad altro documento, in attesa della definizione da parte del Ministero delle modalità, le indicazioni relative alla campagna vaccinale nei confronti del nuovo virus A/H1N1 e di quello stagionale. Il presente documento sarà periodicamente aggiornato in relazione alla diffusione della malattia.

Contesto attuale epidemiologico- clinico della malattia

Aspetti virologici

Nell'aprile di quest'anno in Messico e negli Stati Uniti sono stati riportati casi di trasmissione uomo-uomo di un nuovo virus dell'influenza A di origine suina. La successiva diffusione a livello internazionale ha portato nel giugno al riconoscimento da parte della World Health Organization (WHO) dell'esistenza, a distanza di 41 anni dalla precedente, di una nuova pandemia influenzale. Allo stato l'infezione ha interessato oltre 100 paesi e si è estesa in tutti i continenti. Il nuovo virus H1N1 risulta essere di origine suina e presenta una struttura genetica peculiare mai descritta in precedenza. Le segnalazioni provenienti dai focolai epidemici e dai laboratori di riferimento della WHO dimostrano che l'H1N1 è divenuto il virus influenzale dominante, e che, fatto di grande rilievo, non ha subito mutazioni rispetto allo strain originale, né ha acquisito resistenza agli antivirali efficaci, nonostante segnalazioni di sporadici ceppi autolimitanti resistenti all'oseltamivir e l'effettuazione nell'ambito dell'epidemia di migliaia di cicli terapeutici.

Il virus si trasmette nella maniera consueta delle infezioni influenzali, ha un periodo di incubazione stimato da 1 a 7 giorni, con una mediana di 2 e, verosimilmente è infettante dal giorno precedente la comparsa dei sintomi sino alla loro regressione (mediamente 7 giorni). Tale durata potrebbe essere maggiore nei giovanissimi infetti e nei soggetti immunocompromessi.

Immunità persistente alla comparsa del nuovo virus

Le campagne di vaccinazione antiinfluenzale degli anni recenti (2005-2008) hanno minime probabilità di aver conferito protezione anche nei confronti del nuovo virus H1N1.

Le fasce di età sino ai 60 anni appaiono largamente suscettibili all'infezione e ciò è uno dei fattori che ha condizionato la veloce diffusione del virus sinora registrata in un arco temporale relativamente breve. Per contro i soggetti con più di 60 anni sembrano presentare un certo grado

di protezione, verosimilmente derivante dalla pregressa esposizione o a infezioni o a vaccinazioni remote con virus influenzali antigenicamente correlati.

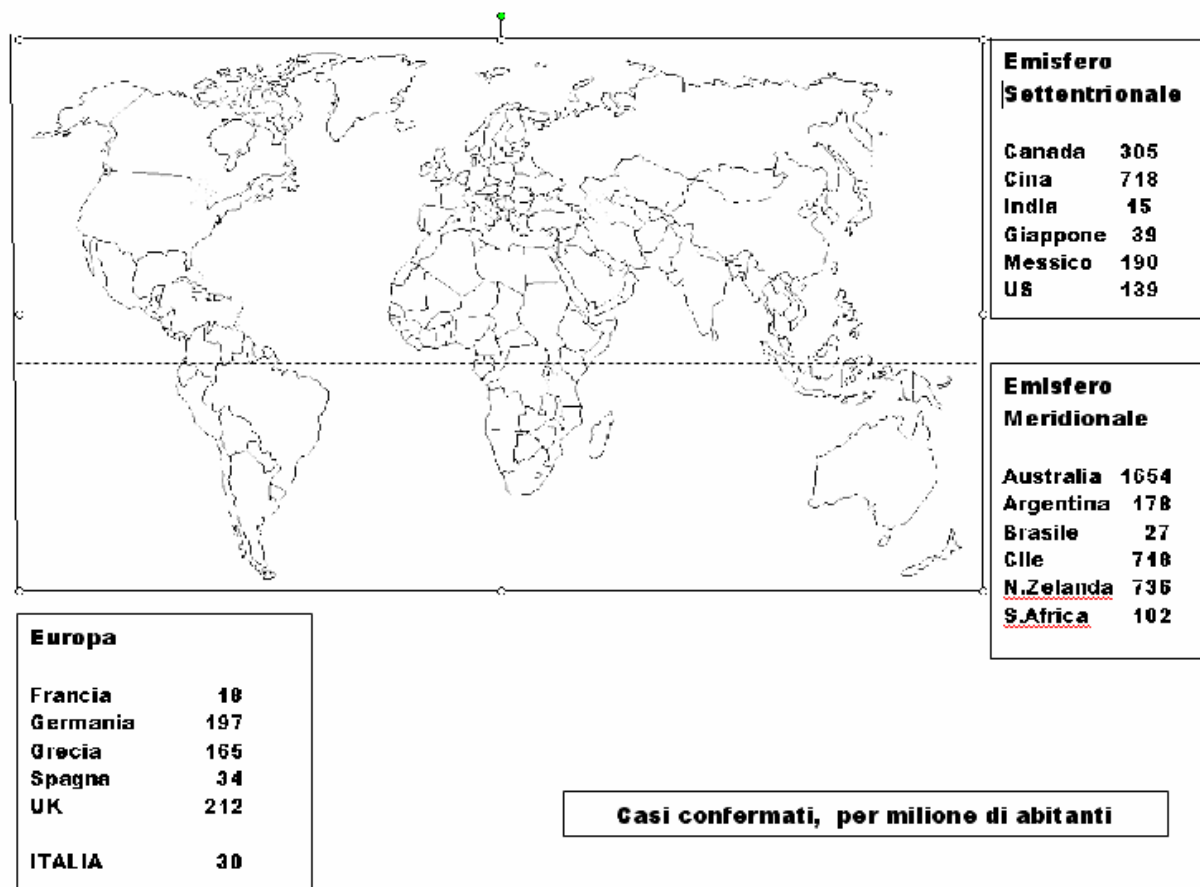
Andamento epidemiologico

Situazione internazionale

Alla metà di giugno, epoca in cui la WHO ne ha smesso il conteggio, sono stati riportati nel mondo oltre 210.000 casi confermati.

In sintesi, aggregando i dati per macroaree, emerge un andamento di casi sporadici, ma in costante lieve incremento nei paesi della fascia tropicale, con un inizio ritardato in quelli orientali, una maggiore concentrazione dei casi, ma sempre in modo contenuto, nei paesi temperati dell'emisfero meridionale, dove, almeno in Sud America, l'influenza sembra aver raggiunto il picco epidemico invernale e comincia a declinare (non così tuttavia in Australia, Nuova Zelanda e Sud Africa, ove i casi sono tuttora in incremento) ed uno scenario sempre di tipo sporadico, ma in lento e continuo incremento ed in alcuni con maggiori concentrazioni, nei paesi temperati dell'emisfero settentrionale.

La figura di seguito riporta i tassi di incidenza della malattia espressi per milioni di abitanti nei paesi più colpiti del mondo.



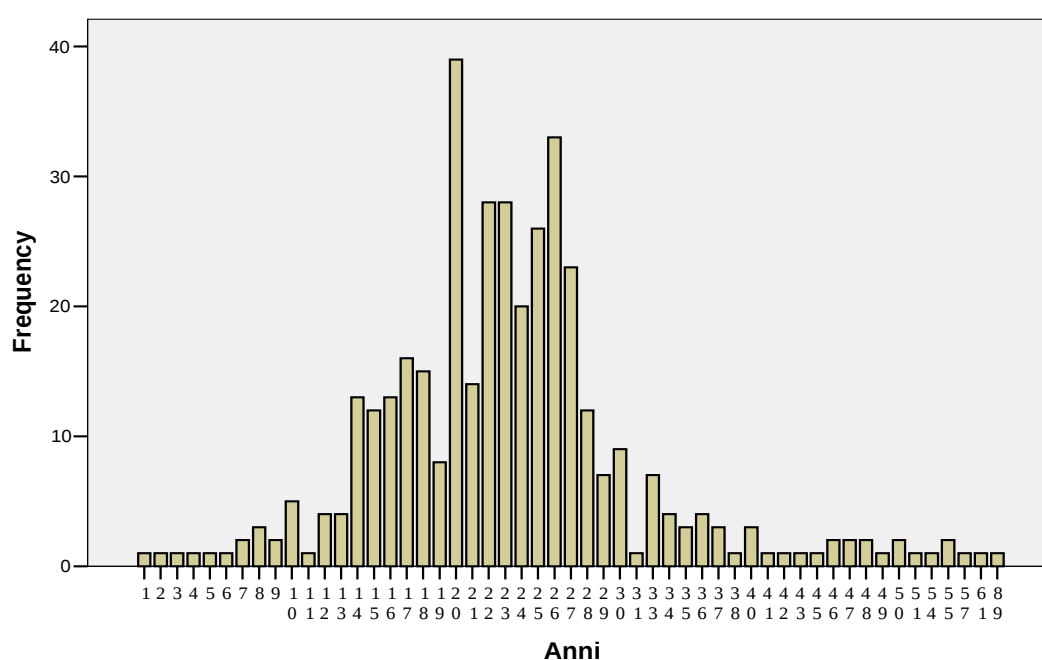
Il trend epidemiologico non risulta drammatico, ma indica la necessità che i paesi dell'emisfero settentrionale mantengano alto lo stato d'attenzione per il rischio di una seconda, più importante, ondata durante l'autunno/inverno, data la diffusa suscettibilità della popolazione, con il picco epidemico atteso intorno a Natale.

Situazione nazionale e regionale

In Italia sinora si sono verificati circa 2 000 casi, prevalentemente legati a viaggi in nazioni in cui l'infezione era già presente e concentrati nelle fasce di età giovanili.

Sul piano regionale, i primi casi d'influenza del nuovo virus H1N1 sono stati osservati al Cotugno nel giugno 2009 in persone provenienti dall'estero. Da maggio 2009 al 6/9/09 sono state valutate presso il dipartimento di emergenza 694 persone con sintomatologia sospetta per infezione : di queste 133 sono state diagnosticate come affette da Influenza A H1N1 sulla base del dato clinico e di quello virologico e 261 sono state diagnosticate sulla base del dato clinico ed epidemiologico non essendo stata praticata alcuna ricerca virologica, in osservanza alla linee guida ministeriali che da agosto hanno limitato la conferma solo a gruppi selezionati . Dei casi diagnosticati, la netta maggioranza riferiva un soggiorno all'estero nei 7 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi. Solo a partire dalla I decade di agosto sono stati osservati casi secondari , mentre dalla III decade di agosto sono stati osservati anche casi autoctoni (29)

La figura 2 riporta la distribuzione dei casi in relazione all'età, che non risulta dissimile da quella riportata a livello nazionale ed internazionale



Manifestazioni cliniche

La maggior parte dei casi presenta un tipico quadro clinico influenzale non complicato, con tosse, febbre (non sempre presente), mal di gola, rinorrea, mialgie, malessere e mal di testa, che guarisce spontaneamente entro 7 giorni. In alcuni casi, specialmente pediatrici, possono essere presenti diarrea e vomito moderati

I casi complicati si caratterizzano con i soliti quadri clinici, largamente condizionati dalle patologie preesistenti.

L'aspetto più peculiare dell'infezione è costituito dal fatto che in alcuni soggetti, in genere giovani e senza comorbidità, si manifesta, con una frequenza inusuale nell'influenza stagionale un quadro di grave insufficienza respiratoria, direttamente dovuta al virus, che si associa ad un deficit multiorganico (rene, cuore, fegato), con prognosi assai severa e necessità di gestione in ICU.

Mortalità

I tassi di mortalità descritti nei diversi outbreaks epidemici sono assai diversi e probabilmente tutti soffrono del fatto che il reale numero degli infetti è sicuramente sottostimato. La mortalità complessiva sui casi accertati sembra tuttavia, con un tasso di morbidità planetario di 37.3/1M ab, collocabile su 0.44 casi per milione di abitanti.

Caratteristicamente la maggior parte dei casi severi e di mortalità riguardano le fasce di età inferiori ai 50 anni, laddove il 90% della mortalità nell'influenza stagionale si concentra nei soggetti con età > di 65 anni.

La mortalità si associa anche per la metà dei casi alla presenza di patologie croniche preesistenti, quali malattie respiratorie, particolarmente l'asma (anche nei giovanissimi), malattie cardiovascolari, diabete, obesità e condizioni deprimenti il sistema immunitario (neoplasie, patologie sistemiche ecc).

Sebbene nelle fasce di età comprese tra 0-4 anni non si sia registrato un eccesso di mortalità, il ricorso all'ospedalizzazione risulta nettamente più elevato.

Trattamento antivirale

Il virus pandemico H1N1 è suscettibile al trattamento con gli inibitori della neuroaminidasi (oseltamivir e zanamivir), mentre è, invece, resistente agli inibitori M2 (amantadina e rimantadina).

Oseltamivir e zanamivir, sebbene in assenza di tials clinici controllati, sembrano ridurre le evoluzioni complicate e le morti legate all'influenza pandemica, sono utilizzabili anche in età pediatrica e in gravidanza e risultano efficaci anche in profilassi. Nonostante la segnalazione di sporadici ceppi resistenti a oseltamivir, non sono state descritte mutazioni stabili che modifichino la suscettibilità a tali farmaci.

Protocollo operativo

Chi deve essere sottoposto all'indagine per la definizione eziologica dell'infezione da virus H1N1?

La diagnosi d'influenza si basa su criteri clinici ed epidemiologici ed in linea generale non necessita di indagini virologiche per la conferma dell'infezione. Nel contesto epidemiologico specifico, tuttavia, l'indicazione all'esame virologico per la conferma si pone nei seguenti casi:

- Nei soggetti ospedalizzati con sindrome influenzale;
- Nei soggetti, inviati in osservazione in ospedale, che pur non ospedalizzati, presentino una sindrome influenzale caratterizzata da un quadro clinico a rischio di complicanza;

A fini epidemiologici l'indagine sarà anche eseguita:

- Per la conferma dei primi casi (da minimo di 2 a un massimo di 5) di cluster d'influenza a trasmissione locale (senza storia di viaggi all'estero);
- In 1 caso ogni 10 di soggetti con sindrome influenzale secondari a (contatti di casi importati) o di casi sporadici con acquisizione autoctona;

Il laboratorio di riferimento anche per queste condizioni è la Virologia dell'A.O Cotugno (?) con esecuzione dei tamponi nasali da parte dei Medici di MG, dopo raccordo con i Servizi di epidemiologia territoriali.

Le indagini virologiche non necessitano più di conferma da parte del Laboratorio di Riferimento nazionale dell'ISS.

Non dovranno più essere sottoposti all'indagine di conferma , quindi , i casi , sia pure d'importazione, non complicati

Quali casi devono essere riferiti per una valutazione in ambito ospedaliero ed eventualmente ricoverati?

La stragrande maggioranza dei casi sin qui registrati ha un decorso benigno con risoluzione spontanea entro 7 giorni e non necessitano pertanto di ospedalizzazione. Tuttavia in una minoranza di casi, specie in soggetti con comorbilità, con età inferiore ai 2 anni e in donne gravide, l'influenza può complicarsi. Sono inoltre descritti, specie in soggetti giovani e per altro sani, casi d'insufficienza respiratoria e MOF direttamente indotti dal virus, con prognosi severa.

Pertanto, è fondamentale individuare criteri che riescano a discriminare i casi lievi con prognosi buona, dai rari casi severi.

In letteratura esistono criteri clinici, strumentali e di laboratorio, per l'individuazione dei casi di influenza stagionale da ospedalizzare che sono stati validati in studi ad hoc e che, per analogia, possono applicarsi anche nel contesto dell'influenza H1N1. Essi sono:

- Criteri clinici. Presenza di segni espressione di alterazioni dell'ossigenazione o di insufficienza cardiopolmonare (respiro superficiale, tachipnea, dispnea, cianosi, sputo ematico, ipotensione, tachicardia); alterazioni dello stato mentale (disorientamento, stupore) o presenza di convulsioni; temperatura corporea < 35 o persistentemente > 40 °C; segni d'importante disidratazione e comunque peggioramento di patologie preesistenti, quali asma, BPCO, insufficienza epatica e renale, diabete o altre malattie cardiovascolari;
- Criteri di laboratorio e radiologici. Globuli bianchi < 3000 e > 30.000 , o numero assoluto di neutrofili < 1000 ; $PO_2 < 60$ o $PCO_2 > 50$ mm Hg; pH < 7.35 ; evoluzione radiologica sfavorevole (focolai bronco-pneumonici, cavità, versamenti pleurici ecc);

L'età pediatrica sopra i 3 mesi non costituisce in sé una indicazione assoluta al ricovero.

I lattanti sotto i 3 mesi di età con sindrome influenzale vanno ricoverati indipendentemente dalla gravità dei sintomi

Il ricovero ospedaliero per i bambini è fortemente raccomandato in presenza di sintomi quali:

- Insufficienza respiratoria e segni di distress respiratorio
- Presenza di cianosi (di origine respiratoria o cardiaca)
- FR > 70 /min o saturazione di $O_2 < 90\%$
- Disidratazione grave
- Convulsioni (primo episodio) o sintomi neurologici
- Segni di sepsi (almeno 2 tra pallore, ipotonia, ipotensione)
- Preesistenza di cardiopatie cianogene.

Sia per gli adulti che per i bambini, indipendentemente da condizioni di gravità clinica, il ricovero va preso in considerazione in assenza di condizioni sociali ed economiche che garantiscano l'assistenza a domicilio.

Quali sono le condizioni con rischio più elevato di malattia severa o complicata?

Sulla base dei dati disponibili le condizioni legate ad un rischio maggiore di forme severe o complicate di malattia non sono diverse da quelle ampiamente individuate per l'influenza stagionale, e si associano a circa il 50% dei casi di morte registrati. Il loro peso nel condizionare la severità di malattia è ampiamente diversificato. Esse sono:

- Le donne gravide
- I bambini con meno di 2 anni

- Soggetti con più di 65 anni (che presentano rischio d'infezione più basso, ma rischio di complicazioni più elevato)
- Bambini ed adolescenti dai 6 mesi ai 18 anni in trattamento prolungato con aspirina, che potrebbero presentare una sindrome di Reye dopo l'influenza:
- Bambini ed adulti con malattie croniche respiratorie, cardiologiche, epatiche, renali, ematologiche, neurologiche, neuromuscolari o metaboliche
- Bambini ed adulti immunosoppressi (per malattie o terapie)
- Soggetti obesi

Non necessariamente la presenza di una condizione di rischio deve essere indicazione al trattamento, che è lasciata alla valutazione clinica del medico curante.

Chi sono i soggetti con sindrome influenzale da H1N1 con indicazione al trattamento antivirale?

I farmaci utilizzabili sono costituiti da oseltamivir (di prima scelta nelle forme severe, eccetto che in caso di resistenza nota al farmaco) e zanamivir; il primo, da usarsi alla dose di 75 mg per 2 volte al giorno ed il secondo (solo per via inalatoria) alla dose di 10 mg per 2 volte al giorno, entrambi il più precocemente possibile e per 5 giorni. In caso di forme gravi, le dosi possono essere raddoppiate ed i tempi prolungati. I farmaci possono essere usati in gravidanza e l' oseltamivir in età pediatrica (anche nei neonati). Nei bambini le dosi vanno rapportate al peso (30 mg per <15 kg, 45mg per 16-23 kg, 60 mg per 23-40 kg, 75 mg da 40 kg, in tutti per 2 volte al giorno). Entrambi sono dotati di bassa tossicità e sono escreti per via renale con necessità di riduzione dei dosaggi in caso d'insufficienza dell'organo.

Le indicazioni sono le seguenti:

- I pazienti con malattie grave o progressiva
- I soggetti con malattia non complicata, ma appartenenti ad una delle condizioni di rischio.

I soggetti con malattia da H1N1, anche accertata, con una forma non complicata e non appartenenti a condizioni di rischio, pertanto, non vanno sottoposti a trattamento con antivirali.

Chi sono i soggetti con indicazione all'uso di antivirali in profilassi?

I farmaci utilizzabili indifferentemente sono l'oseltamivir e lo zanamivir , da usarsi in dosi dimezzate rispetto a quelle terapeutiche, per 10 giorni iniziando immediatamente dopo l'esposizione.

L'unica indicazione è costituita:

- Da contatti stretti di ammalati accertati o fortemente sospetti appartenenti a condizioni a rischio per decorso severo.

La profilassi può essere presa in considerazione anche per bambini con condizioni di rischio che abbiano avuto contatto stretto (faccia a faccia) con un caso accertato, probabile o sospetto di malattia.

Per la stesura di questo documento sono state utilizzate le seguenti fonti sulla pandemia da virus H1N1:

- Documenti della World Health organization (WHO)
- Documenti dei Centers for Diseases Control USA (CDC)
- Documenti della EUROSURVEILLANCE
- Documenti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
- Linee guida della Sindrome influenzale del SNLG ISS maggio 2008