

2° Aggiornamento Comitato Tecnico SIP

Nuova influenza A/H1N1: peculiarità in ambito pediatrico

Il presente documento deriva dalla necessità, da parte della Società Italiana di Pediatria (SIP) ed alcune Società scientifiche affiliate primariamente coinvolte, quali la Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP) e di Emergenza e Urgenza in Pediatria (SIMEUP), di esprimere sinteticamente agli organi istituzionali ed ai colleghi la loro posizione scientifica e professionale relativamente all'influenza stagionale ed alla nuova forma pandemica (A/H1N1). Tale necessità sorge anche dal rilevante impatto mediatico di quest'ultima e dalle peculiarità ad essa connesse in ambito pediatrico.

Definizione di caso di influenza in bambini

La diagnosi di influenza è generalmente basata su criteri clinico-epidemiologici.

In età pediatrica l'influenza può manifestarsi esclusivamente come un'infezione a carico delle alte vie aeree o come una sindrome febbrile con scarsi segni respiratori associati. Nei neonati e nei lattanti non sono inusuali vomito e diarrea. Bambini con influenza possono andare incontro, specie nei primi anni di vita, ad una progressione della malattia, specie a carico delle basse vie aeree, talora anche in modo rapido.

La frequenza di infezioni con sintomatologia simil-influenzale è sensibilmente maggiore nei bambini rispetto all'adulto (basta ricordare che un bambino "sano" di 2-3 anni all'inserimento in comunità fa mediamente sei di questi episodi durante la stagione invernale). Ciò crea **un'accentuazione della problematica legata alla definizione di caso sospetto o probabile di influenza da virus A/H1N1, alla notifica dello stesso a fini di sorveglianza e all'identificazione dei percorsi ottimali dei bambini afferenti alle strutture sanitarie (ambulatori, pronto soccorso, reparti di degenza ospedaliera)**. Ne deriva la necessità di un'attenta e distinta valutazione dei vari aspetti pediatrici della nuova pandemia, sia a livello nazionale che locale.

Gestione del bambino con influenza

Sulla gestione della sindrome influenzale è stato recentemente pubblicato dal sistema nazionale per linee guida un documento mirato (n° 16). Per quanto riguarda i bambini è opportuno ricordare che **i bambini con influenza devono in generale essere gestiti sul territorio**. Per quelli a rischio di malattia grave o di complicanze può essere opportuno un controllo medico ripetuto, per identificare precocemente l'aggravarsi della situazione e provvedere ad un eventuale ricovero.

Una recente ordinanza ministeriale (5 dicembre) invita i pediatri di libera scelta a attivare un triage telefonico e le Regioni a potenziare l'assistenza sul territorio in caso di accentuarsi della malattia.

Fra le **indicazioni al ricovero ospedaliero** rientrano bambini con segni e/o sintomi di influenza grave o complicata e bambini di età < 3 mesi indipendentemente dal quadro clinico (alcuni esperti suggeriscono di estendere il ricovero a tutti i soggetti di età < 6 mesi).

In corso di epidemia, ci si troverà ad affrontare un iperafflusso alle strutture ospedaliere (in particolare al pronto soccorso, notoriamente già spesso in situazione critica). In tale scenario i

pediatri di libera scelta avranno un'importante funzione "filtro" e dovranno occuparsi della gestione ambulatoriale dei pazienti, inviando ai reparti ospedalieri unicamente i casi gravi.

Da notare che un possibile potenziamento della guardia medica avrà un impatto limitato sul prevedibile sovraccarico di lavoro richiesto ai pediatri sul territorio e al pronto soccorso.

Emerge la necessità di far capire alla popolazione che **non esiste un valore aggiunto nel recarsi in pronto soccorso (PS)**. La diagnosi precisa del virus responsabile di una sindrome influenzale non è indispensabile ai fini terapeutici e in PS non verrà fatto alcun tentativo di diagnosi eziologica, a meno che il bambino non necessiti di ricovero. Va, inoltre, sottolineato che il PS in periodo epidemico costituisce un luogo di maggior potenziale pericolo per il contagio.

La gestione dei pazienti, inclusi quelli critici, dovrà mantenere distinte le necessità pediatriche da quelle dell'adulto. Inoltre, è marginale l'attenzione al momento rivolta ai bambini che necessiteranno di ricovero in ospedale. In quest'ottica è **auspicabile il potenziamento di posti letto nelle UU.OO. di pediatria anche per la gestione semi-intensiva dei bambini**, al fine di poter garantire ai pazienti pediatrici realmente critici l'assistenza in reparti di terapia intensiva, che altrimenti sarebbero sovraccarichi di ricoveri impropri.

Non vi sono dati certi sulla durata dell'eliminazione del nuovo virus A H1N1; i virus influenzali tendono però a replicarsi più a lungo nel bambino. Va sottolineato che **un bambino con influenza non dovrebbe ritornare in comunità prima di 7 giorni** dall'inizio dei sintomi.

Terapia con antivirali

Il nuovo virus pandemico risulta sensibile agli inibitori della neuroaminidasi (oseltamivir e zanamivir). **Gli studi in bambini con influenza trattati con questi farmaci si riferiscono alla forma stagionale, non alla nuova forma pandemica.** Una recente metanalisi su 1766 bambini indica che il loro uso riduce mediamente di un giorno la sintomatologia, senza modificare invece il ricorso ad antibiotici. Uno studio, retrospettivo, su oltre 5000 bambini con malattie croniche attesterebbe l'efficacia dell'oseltamivir nel prevenire le complicanze e il ricorso all'ospedalizzazione in bambini a rischio.

Lo zanamivir è approvato per la terapia in bambini di oltre 6 anni (vedi tabella 1).

L'oseltamivir è approvato per la terapia in bambini di età superiore ad un anno. Non esistono studi su ampie casistiche relativi alla sua farmacocinetica, efficacia e sicurezza al di sotto di questa età. Ricerche su modelli animali hanno mostrato una concentrazione del farmaco più elevata nel sistema nervoso centrale in ratti giovani rispetto a quelli adulti; complicanze neurologiche sono segnalate in paesi dove il prodotto è stato di largo impiego.

A seguito del diffondersi della nuova pandemia, la FDA negli USA e l'EMEA in Europa hanno 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.

Importante ricordare che in Italia l'oseltamivir dovrebbe essere reperibile in ogni farmacia territoriale ed è inquadrato in fascia C. In pratica, non sempre è rinvenibile ed, in particolare, **non sono al momento (metà ottobre 2009) 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 o in grado di approntare **preparazioni magistrali, che vanno somministrate sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore.**

Vi sono timori che un uso sistematico ed indiscriminato di antivirali favorisca la comparsa di ceppi virali resistenti, come segnalato per l'influenza stagionale in paesi che ne hanno fatto largo impiego. Casi aneddotici di resistenza ad antivirali sono segnalati anche per virus influenzale A/H1N1.

Poiché i dati disponibili suggeriscono che l'infezione da A/H1N1 causi nella stragrande maggioranza dei casi una malattia respiratoria acuta autolimitantesi, **i bambini che non presentino complicanze e non rientrino nelle categorie a rischio non richiedono trattamento con antivirali.**

Le ultime disposizioni ministeriali (30 settembre 2009) indicano che inibitori delle neuramidasi nei bambini e negli adolescenti deve essere limitato a:

- 1) quelli appartenenti ai gruppi a rischio per gravi complicanze, con patologie croniche, cardiache epatiche, renali, ematologiche, neuromuscolari, metaboliche (compreso il diabete), malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali, immunodepressione congenita o acquisita (HIV), malformazioni congenite, paralisi cerebrali;
- 2) bambini senza fattori di rischio, ma ricoverati in ospedale per sintomi gravi attribuibili all'infezione da A/H1N1 (dispnea, ipossia, alterazioni del sensorio);

Le complicanze più frequenti associate all'influenza sono rappresentate da: insufficienza respiratoria acuta, polmoniti, alveoliti emorragiche, quadri simil-settici, manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale come le encefaliti, infezioni batteriche gravi, mirositi, miocarditi. Se queste ed altre condizioni cliniche gravi possono associarsi all'influenza, in periodo epidemico l'influenza va a sua volta considerata nella diagnosi differenziale di queste forme.

Nei soggetti ospedalizzati è indicato l'accertamento virologico, mediante PCR, su tampone nasofaringeo o su espettorato prima di iniziare il trattamento con antivirali.

I bambini trattati devono essere accuratamente seguiti per l'**eventuale insorgenza di effetti collaterali, il più frequente dei quali è rappresentato dal vomito** significativamente aumentato nella citata metanalisi. Il vomito ripetuto potrebbe, infatti, rappresentare un temibile evento avverso nella prima infanzia, quando il rischio di disidratazione è maggiore.

Se i bambini con complicanze vanno trattati in ospedale, quelli a rischio con sintomatologia in atto senza complicanze potrebbero essere trattati a domicilio, ma va garantito un adeguato follow-up (presupponendo ovviamente che le formulazioni pediatriche siano disponibili).

Le dosi dei farmaci consigliati per la terapia sono riportate nella tabella 1.

La terapia dovrebbe essere somministrata entro 48 ore dalla comparsa dei sintomi per garantirne l'efficacia. In casi gravi, si è osservato che può essere utile anche il trattamento iniziato oltre 48 ore dall'inizio dei sintomi.

La durata della terapia negli studi è stata di 5 giorni; da alcuni autori viene consigliato di sospendere il trattamento dopo 48 ore dalla scomparsa dei sintomi. Nei casi gravi pare ragionevole mantenerla fino a miglioramento del quadro clinico. L'eliminazione del virus dopo l'inizio della terapia sembra intorno ai 4 giorni, ma non vi sono dati certi.

L'uso di antibiotici non è raccomandato in corso di influenza in quanto non previene eventuali sovrainfezioni batteriche e può anzi condurre ad un aumento del fenomeno dell'antibioticoresistenza. D'altra parte, alcuni batteri possono complicare le infezioni da virus influenzali. L'impiego di antimicrobici va quindi riservato solo ai casi con ragionevole evidenza di infezione batterica invasiva o localizzata.

L'utilizzo di farmaci sintomatici dovrebbe avvenire solo dopo consiglio del medico. Si raccomanda la non somministrazione di salicilati (di ogni tipo) a soggetti con sindrome influenzale di età < 19 anni per il rischio di sindrome di Reye.

Visto il decorso più grave della malattia in gravidanza e non essendovi evidenza di teratogenicità, viene raccomandato l'uso degli antivirali sia per il trattamento che per la profilassi delle donne in gravidanza.

Non è controindicato l'impiego terapeutico o profilattico degli antivirali nelle madri che allattano.

Profilassi con antivirali

La suddetta ordinanza ministeriale indica di **limitare la profilassi con inibitori della neuraminidasi a bambini che rientrino nelle categorie a rischio per lo sviluppo di complicanze** (vedi tabella 1), che non siano stati vaccinati ed abbiano avuto stretti contatti con persone infette. E' opportuno ricordare che la vaccinazione non garantisce la protezione alla totalità dei vaccinati e che al momento non è nota l'efficacia dei singoli vaccini nei gruppi di bambini a rischio. D'altra parte, tali soggetti potranno venire a contatto nel periodo autunno-invernale con molte persone con febbre, rinite e tosse d'origine indeterminata.

La profilassi **può essere consigliata**, sulla base di un'appropriata valutazione del rischio, per gli operatori sanitari, non vaccinati, che siano incorsi in un'esposizione a materiale biologico potenzialmente infettante o che abbiano avuto contatto faccia-a-faccia con casi confermati senza aver osservato le precauzioni standard né utilizzato in modo adeguato i dispositivi di protezione individuale.

La durata della profilassi post esposizione dovrebbe essere di 10 giorni dal contatto. Si sottolinea che l'uso preventivo degli antivirali può condurre ad un significativo aumento di varianti virali resistenti e va, quindi, limitato ai casi che ne possono realmente trarre beneficio.

Le dosi dei farmaci indicati in profilassi sono riportate nella tabella 1.

Non si può trascurare che, **al momento, la suddetta mancanza di sciroppo e capsule pediatriche rende di fatto oltremodo difficile attuare la profilassi nei primi anni di vita, specie sul territorio.**

Vaccinazione

E' questo uno dei temi su cui è più **problematico esprimere pareri scientifici basati sull'evidenza, vista la limitatezza dei dati disponibili in letteratura** per i vaccini anti-H1N1. Si tratta di prodotti diversi, che non possono quindi essere raggruppati in termini di sicurezza ed efficacia. **Alcuni quesiti e dubbi non possono quindi trovare risposte definitive immediate.** A fronte del crescente rischio di esplosione dell'epidemia, la comunità scientifica e i vari organismi istituzionali preposti alle scelte delle strategie vaccinali devono cimentarsi con l'acquisizione pressoché quotidiana di nuove informazioni e risultati di studi mirati, che si traducono necessariamente in **decisioni operative in continua evoluzione.**

L'EMEA ha inizialmente approvato due vaccini contenenti adiuvante anti-A/H1N1 (Focetria, Novartis; Pandemrix, GSK) sulla base dei risultati ottenuti in 6000 soggetti, approvazione valida anche per donne gravide e bambini (> 6 mesi-18 anni). Le dosi consigliate sono due, indipendentemente dall'età, anche se alcune recenti segnalazioni suggeriscono che la sieroconversione potrebbe richiedere una sola dose dopo la prima decade di vita. La sieroconversione risulta invece limitata dopo una dose sino a 10 anni di vita. **Recentemente è stato approvato un terzo vaccino** (Celpavan, Baxter); anche in questo caso si tratta di un vaccino inattivato, che però non contiene adiuvante.

Varie agenzie internazionali di prevenzione e sanità pubblica hanno nel frattempo diffuso indicazioni all'uso del vaccino per l'influenza A/H1N1. Fra le voci più autorevoli, l'Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), ha identificato 5 gruppi di soggetti che dovrebbero essere vaccinati qualora il vaccino fosse disponibile su larga scala. Fra questi rientrano tutti i bambini da più di 6 mesi a 18 anni (da notare che secondo l'ACIP ciò vale anche per la stagionale). Nel frattempo, a fronte di una disponibilità ancora limitata di vaccini, le priorità in ambito pediatrico sono delineate in base al rischio di sviluppare complicanze o di andamento severo della malattia. In particolare, l'ACIP raccomanda la vaccinazione prioritaria per le seguenti classi:

- tutti i bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni (inclusi)
- bambini e adolescenti di età compresa tra i 5 e 18 anni affetti da condizioni croniche associate a rischio di un decorso più grave di malattia
- persone che hanno contatti stretti (*caregivers*) con bambini di età < 6 mesi

In Italia, per quanto attiene i bambini e le mamme l'ultima ordinanza ministeriale indica che, in ordine di priorità, la vaccinazione verrà offerta a

- 1) donne al II o III trimestre di gravidanza; donne che hanno partorito da meno di 6 mesi o, in loro assenza, la persona che assiste il bambino in maniera continuativa.
- 2) bambini a rischio (i cui gruppi vengono specificamente definiti – comma 2 dell'art 1 della precedente Ordinanza -11 settembre 2009.) I gruppi sono simili a quelli illustrati nella tabella. In una recente ordinanza (5 ottobre) viene indicato che ai medici generici e pediatri di libera scelta verranno inviati elenco e codici ICD9 dei loro assistiti. Un secondo gruppo da inserire in questa categoria a rischio è quello dei bambini con meno di 24 mesi nati gravemente pretermine. In quest'ottica da notare che la vaccinazione verrà offerta anche a quei soggetti con condizione di familiare o di contatto stretto con soggetti ad alto rischio che, per controindicazioni temporanee o permanenti, non possono essere vaccinati.
- 3) bambini > 6 mesi che frequentano l'asilo nido; minori che vivono in comunità o istituzionalizzati,
- 4) persone di età compresa tra più di 6 mesi e 17 anni, non incluse nei precedenti punti, sulla base degli aggiornamenti della scheda tecnica autorizzativa dall'EMEA.

Uno dei messaggi prioritari da trasmettere all'opinione pubblica onde evitare ingiustificati allarmismi è che **la nuova infezione pandemica ha ad oggi un andamento sovrapponibile rispetto a quella stagionale**. Sorprende che solo per il nuovo virus influenzale, e non per l'influenza stagionale, si parli di vaccinazione di massa in bambini. La scelta può trovare varie motivazioni razionali, fra cui l'impatto sul numero totale di casi ed il rapporto costo/beneficio, ma può risultare apparentemente antitetica se non adeguatamente illustrata, non dimenticando il ruolo cardine da sempre svolto dei pediatri in relazione all'informazione per ogni tipo di vaccinazione.

Per l'influenza stagionale il vaccino è già disponibile. Le indicazioni alla vaccinazione non dovrebbero essere dissimili fra influenza stagionale e pandemica, specie per le categorie a rischio e bambini < 5 anni. Il ministero ritiene possibile la co-somministrazione (stagionale + nuova influenza), utilizzando però due sedi distinte e utilizzando il vaccino contro l'influenza stagionale non adiuvato, onde ridurre il possibile sommarsi di reazioni avverse. La recente approvazione da parte dell'EMA di un vaccino verso A/H1N1 non adiuvato potrebbe rendere possibile anche altre opzioni. I tempi necessari per avere a disposizione il vaccino verso anti-H1N1 sono ovviamente importanti per le scelte operative che, sulla base delle indicazioni ministeriali, dovranno poi essere fatte dalle singole Regioni.

Per garantire rapidamente la massima copertura vaccinale, una possibilità, che trova ampio consenso, è che **i bambini a rischio vengano vaccinati, sia per la stagionale che per il nuovo virus, dai centri specialistici**, con conseguente potenziamento ed integrazione della vaccinazione praticata dalle ASL o dai pediatri di famiglia. **Il fatto che il vaccino anti-H1N1 venga fornito in flaconi multidose (10 dosi) che una volta aperti vanno utilizzati entro 24 ore, impone una adeguata programmazione degli assistiti da sottoporre a vaccinazione.**

Tabella 1. Trattamento farmacologico dell'influenza A H1N1 in età pediatrica

Oseltamivir (Tamiflu): per os	Età	Peso	Dose terapeutica	Dose profilattica
	1-12 anni	< 15 kg	30 mg 2 volte/die per 5 giorni	30 mg 1 volta/die per 10 giorni
		>15-23 kg	45 mg 2 volte/die per 5 giorni	45 mg 1 volta/die per 10 giorni
		>23-40 kg	60 mg 2 volte/die per 5 giorni	60 mg 1 volta/die per 10 giorni
		> 40 kg	75 mg 2 volte/die per 5 giorni	75 mg 1 volta/die per 10 giorni
	≥13 anni		75 mg 2 volte/die per 5 giorni	75 mg 1 volta/die per 10 giorni

Il trattamento per soggetti di età < 1 anno registrato dall'EMEA è di 2-3 mg/kg 2 volte al giorno per 5 giorni; per la profilassi la dose indicata è di 2-3 mg/kg 1 volta al giorno per 10 giorni.

Al di sotto dell'anno di età la posologia suggerita è la seguente.

Età	Dosaggio	
	Terapia	Profilassi
< 3 mesi	12 mg 2 volte al giorno per os per 5 giorni	Non raccomandata a meno di situazioni critiche eccezionali per la mancanza di dati in questa fascia di età
3-5 mesi	20 mg 2 volte al giorno per os per 5 giorni	20 mg 1 volta al giorno per os 10 giorni
6-11 mesi	25 mg 2 volte al giorno per os per 5 giorni	25 mg 1 volta al giorno per os 10 giorni

In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,72 m²) la dose di oseltamivir deve essere dimezzata: 1 dose al giorno nella terapia, 1 dose a giorni alterni nella profilassi

Dal momento che il cibo non influenza l'assorbimento del farmaco si consiglia di assumerlo con il cibo per ridurre l'eventualità di nausea o vomito specie in bambini

Zanamivir (Relenza): per inalazione	≥ 7 anni	2 inalazioni (totale 10 mg) 2 volte/die per 5 giorni	Non raccomandato, ma suggerite 2 inalazioni (totale 10 mg) 1 volta/die per 10 giorni (proposta per i soggetti > 5 anni) Può essere di prima scelta per la profilassi nella gravida
--	----------	--	---

Al momento non sono segnalate interazioni farmacologiche per zanamivir, mentre per oseltamivir potrebbero esservi interazione con farmaci ad eliminazione renale che potrebbero ridurne la clearance (per es. probenecid).

Tabella 2. Bambini con patologie croniche in cui l'influenza si associa a maggior rischio di complicanze o di decorso severo

<i>Diabete Mellito</i>	Tutti
<i>Emoglobinopatie</i>	Tutti
<i>Malattie polmonari croniche diverse dall'asma</i>	Tutti i bambini, compresi coloro con anomalie significative dell'apparato respiratorio (broncodisplasia, tracheotomia, cleft lip/palate, laringomalacia, S. Pierre Robin)
<i>Asma</i>	Bambini di ogni età in profilassi quotidiana con corticosteroidi inalatori, cromoni, salmeterolo o antagonisti dei leucotrieni (asma persistente). Bambini > 24 mesi con storia di broncoreattività o asma documentata in profilassi episodica o quotidiana con broncodilatatori.
<i>Malattie metaboliche ed endocrinologiche</i>	Tutti
<i>Disordini genetici</i>	Bambini le cui alterazioni aumentino il rischio di complicanze d'organo
<i>Malattie cardiache</i>	Cardiopatie congenite e cardiomiopatie
<i>Malattie renali croniche</i>	Tutti i bambini
<i>Gravi disordini epatici (insufficienza) o cirrosi</i>	Tutti i bambini
<i>Terapia prolungata con salicilati</i>	Tutti i bambini
<i>Malattie neurologiche o neuro-muscolari</i>	Disordini progressivi e non del sistema nervoso centrale o periferico, miopatie, stati epilettici, paralisi cerebrale, encefalopatia ipossico-ischemica, microencefalia e disordini cerebrali congeniti (in modo particolare se associati a disturbi respiratori o della deglutizione).
<i>Immunocompromessi</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Immunodeficienze primarie ed acquisite (HIV) - Collagenopatie ed artrite idiopatica giovanile (AIG) - Neoplasie/ leucemie - Terapia immunosoppressiva
<i>Malattie infiammatorie croniche intestinali o sindrome da malassorbimento</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti con patologia in atto o in terapia immunosoppressiva

Per quanto riguarda il vaccino ci pare utile segnare che a fronte di una maggior frequenza di forme severe di infezione da virus A/H1N1 in adulti **obesi** (spesso con associata morbilità), non ci sono evidenze sovrapponibili fra bambini obesi. L'inclusione dell'obesità tra le priorità vaccinali in età pediatrica rimane quindi esclusivamente per analogia a quanto rilevato in adulti.

Comitato Tecnico della SIP- Influenza A/H1N1

Pasquale Di Pietro (Presidente SIP, Genova)

Pier-Angelo Tovo (Coordinatore, Torino)

Bona G. (Novara), Castagnola E. (Genova), Colombo C. (Milano), Conforti G. (Genova)

De Martino M. (Firenze), Esposito S. (Milano), Galli L. (Firenze), Giacchino R. (Genova)

Guarino A. (Napoli), Lorini R. (Genova), Mele G. (Lecce), Paravati F. (Crotone)

Principi N. (Milano), Rossi G. (Genova), Rossi P. (Roma), Scolaro C. (Torino), Tucci M. (Milano)

Ugazio A. (Roma), Urbino A. (Torino), Vitale A. (Avellino), Zuccotti G.V. (Milano)