



**La vaccinazione contro l'influenza pandemica da virus AH1N1:
pro e contro.**

Cerchiamo di fare chiarezza

di Eolo Parodi, P. Crovari e F. Mereta

Aggiornamento novembre 2009

La vaccinazione contro l'influenza pandemica da virus AH1N1: pro e contro.

Cerchiamo di fare chiarezza.

di E. Parodi, P. Crovari e F. Mereta

Domande e risposte

Introduzione	
1. A cosa serve il vaccino in questo momento epidemiologico?	pag. 1.
2. Che cosa contiene il vaccino contro l'influenza pandemica distribuito in Italia?	pag. 1
3. Perché si usa l'adiuvante?	pag. 1
4. Perché gli Americani non usano vaccini adiuvati?	pag. 2
5. Quali sono i rischi legati allo squalene?	pag. 2
6. Perché il vaccino utilizzato in Italia può considerarsi "sicuro"?	pag. 2
7. Che tipo di risposta immunologica induce e quanto tempo il vaccino pandemico impiega a funzionare?	pag. 3
8. Quante dosi sono sufficienti?	pag. 3
9. Chi dovrebbe vaccinarsi?	pag. 4
10. Quanto il vaccino può limitare i rischi di una seconda ondata più aggressiva del virus?	pag. 5
11. È sempre necessario vaccinarsi contro l'influenza stagionale classica?	pag. 5
12. In attesa del vaccino, come occorre comportarsi?	pag. 5
Bibliografia	pag. 6
Figure	pag. 9

INTRODUZIONE

La **vaccinazione** è l'arma più importante per contrastare le malattie infettive e le loro conseguenze. Essa, infatti, crea in chi la riceve una barriera immunologica che conferisce una protezione prolungata nei confronti dell'agente patogeno. Nel caso della nuova influenza AH1N1, per una serie di circostanze favorevoli, un vaccino specifico si è reso disponibile anche se in quantità ridotta, proprio all'inizio dell'ondata epidemica.

Invece di pensare ad utilizzarlo subito e per le persone che più ne avevano bisogno, l'arrivo del vaccino ha scatenato una tempesta mediatica sulla sicurezza del prodotto e sulle categorie a cui somministrarlo, alimentata anche da pareri discordanti espressi da un rilevante numero di appartenenti alla classe medico-sanitaria.

Il presente documento, strutturato in forma di **domanda/risposta** è stato redatto con l'intento di fornire ai medici e a tutti gli interessati, informazioni sufficienti a rispondere in modo documentato ai quesiti ed ai dubbi che più frequentemente sono stati sollevati in questi giorni.

D. A cosa serve il vaccino in questo momento epidemiologico?

R. Il vaccino è uno strumento fondamentale nel controllo della pandemia, sia nell'ottica del singolo individuo sia in una logica di sanità pubblica. Con la vaccinazione infatti si previene l'infezione, e quindi la successiva malattia, riducendo il rischio di patologie direttamente legate ai virus influenzali come la polmonite, oltre che il pericolo di sovrainfezioni batteriche legate allo stato di immunodepressione indotta dal virus. Per quanto riguarda la sanità pubblica, ogni persona vaccinata rappresenta un potenziale "blocco" alla diffusione del virus: quanti più soggetti saranno vaccinati, quindi, tanto minore sarà la possibilità di circolazione del virus AH1N1 in una seconda ondata pandemica. Ai vaccinati, infatti, si debbono aggiungere quelli che hanno già contratto l'infezione e non sono quindi esposti allo stesso virus. È fondamentale che i medici condividano questi messaggi, per dare indicazioni quanto più possibile univoche alla popolazione e contribuire a fare chiarezza sulle attuali discrepanze comunicative.

D. Che cosa contiene il vaccino contro l'influenza pandemica distribuito in Italia?

R. Il vaccino contiene due componenti importanti che interagiscono positivamente. Gli antigeni del virus A/California/7/2009 (H1N1)v indicato dall'OMS come agente etiologico prototipo della nuova pandemia e l'adiuvante MF 59. Gli antigeni virali sono ricavati da virus coltivati in uova embrionate di pollo e sottoposti a trattamenti che consentono di staccare dal virus le proteine di superficie (emagglutinina e neuraminidasi) che rivestono la maggiore importanza nel processo di immunoprotezione. Si tratta di un vaccino, classificato a sub-unità, estremamente purificato rispetto al materiale di partenza. L'MF 59 è un'emulsione acqua-olio naturale, olio che nel caso specifico è lo squalene. Lo squalene viene ricavato da fegato di pescecane e viene purificato in caso di utilizzo come componente di farmaci o vaccini.

D. Perché si usa l'adiuvante?

R. L'adiuvante aumenta il potere immunizzante degli antigeni virali. Il vaccino che lo contiene stimola generalmente la produzione di un livello di anticorpi circolanti, evidenziabile con test di laboratorio, significativamente più elevato dei corrispondenti vaccini non adiuvati. Induce inoltre un'elevata protezione dalla malattia, di lunga durata e immunologicamente "allargata", vale a dire capace di proteggere dalla malattia causata da virus leggermente mutati (drift antigenico) che potrebbero comparire in futuro.

D. Perché gli Americani non usano vaccini adiuvati?

R. La scelta di un vaccino piuttosto che un altro per fronteggiare la stessa malattia dipende da fattori tecnico-scientifici e da fattori locali. La ricerca sugli adiuvanti come componenti dei vaccini è nota ed è stata sviluppata in Europa. L'impiego dell'MF 59 come adiuvante dei vaccini influenzali è nato in Italia, alla Sclavo di Siena divenuta poi Biocine e da alcuni anni Novartis (23 bis). Un'altra multinazionale europea, Glaxo SmithKline, ha negli ultimi anni sviluppato una serie di adiuvanti per i vaccini da essa prodotti. Gli USA hanno preferito in un primo tempo stare alla finestra. Tuttavia tale posizione si va attenuando di fronte all'evidenza scientifica. L'autorizzazione della Food and Drug Administration (FDA) all'impiego negli Usa del vaccino contro il cancro della cervice uterina prodotto da GSK ne è il primo esempio. Anche la scelta da parte della Sanità Canadese del vaccino pandemico AH1N1 prodotto da GSK il cui adiuvante (AS03) contiene squalene è molto indicativo al riguardo.

D. Quali sono i rischi legati allo squalene?

R. L'attenzione dei ricercatori e degli Organi di controllo sulla sicurezza, a breve e lungo termine, delle sostanze candidate ad essere utilizzate come adiuvanti nei vaccini iniettabili è stata sempre molto scrupolosa e severa (30). L'MF 59 è stato licenziato nel 1977 in base ai risultati soddisfacenti degli studi condotti sugli animali e degli studi clinici controllati condotti successivamente su oltre 20.000 soggetti, la maggior parte dei quali immunizzati con vaccino influenzale. Un potenziale rischio per la salute è stato configurato una sola volta in uno studio pubblicato nel 2000 (1). I ricercatori che l'hanno condotto hanno osservato in un certo numero di militari USA, che rientravano dalla Guerra del Golfo, la presenza nel sangue di anticorpi antisqualene e hanno attribuito ad essi le disabilità accusate. Hanno ipotizzato che la presenza di dati anticorpi fosse conseguenza dell'immunizzazione con vaccino sperimentale anti-antrace adiuvato con squalene praticata a detti militari. È stato poi accertato che nessuno dei militari impegnati nella guerra del Golfo aveva ricevuto vaccini contenenti squalene. Sono stati anche pubblicati diversi studi che hanno evidenziato i limiti tecnici di detto report e la superficialità con cui è stata effettuata la suddetta associazione (22, 23, 27, 28). L'episodio sopra descritto ha stimolato una serie di ulteriori ricerche sull'argomento. Uno studio condotto su un ampio numero di soggetti immunizzati contro l'influenza con un vaccino adiuvato con MF 59 ha dimostrato che nessuno dei vaccinati ha prodotto anticorpi antisqualene (12). Sull'argomento "safety" sono state recentemente pubblicate accurate review (29). In particolare va segnalato il parere degli esperti dell'OMS (Global Advisory Committee on vaccine safety) che ha ribadito che le preoccupazioni, che lo squalene contenuto nei vaccini possa indurre anticorpi antisqualene, sono infondate (35).

D. Perché il vaccino utilizzato in Italia può considerarsi "sicuro"?

R. L'esperienza derivante dall'uso del vaccino stagionale Fluad che ha una composizione molto simile al Focetria è basilare al riguardo. Di questo vaccino, a partire dal 1997, sono state distribuite oltre 25 milioni di dosi in molte nazioni. Molti controlli, specialmente mirati a valutare la sua sicurezza, sono stati condotti durante questi anni, sia attraverso studi clinici controllati, sia attraverso la sorveglianza post marketing del prodotto (25, 26). Poiché nel Fluad l'adiuvante MF 59 era stato aggiunto alle sub-unità virali per superare l'immunosenescenza che condiziona negativamente la risposta degli anziani, l'esperienza del Fluad riguarda soprattutto soggetti di età superiore ai 64 anni, molti dei quali hanno ricevuto il vaccino consecutivamente per molti anni. Il Fluad è stato ben tollerato anche dagli adulti e dai bambini ai quali è stato somministrato in base a scelte specifiche (32, 33) o a situazioni di immunodepressione come i soggetti HIV positivi (13, 15). Una seconda importante esperienza è quella della preparazione del vaccino contro l'influenza da virus aviario AH5N1 ritenuto fino allo scorso anno come il più probabile responsabile di una nuova pandemia. Questo vaccino, che può considerarsi il padre del Focetria (cambia solo il ceppo virale:

AH1N1 invece di AH5N1), ha percorso tutto l'iter autorizzativo previsto dall'Autorità regolatoria europea (EMA). Detto percorso richiedeva l'effettuazione di appropriati studi clinici controllati che coinvolgessero soggetti di varie fasce di età. Questi studi sono stati condotti in un arco di tempo di alcuni anni e sono stati particolarmente approfonditi in un'ottica di ricerca scientifica. Da essi è risultato che il vaccino era sicuro e immunogeno nei bambini, negli adulti e negli anziani. Prove collaterali condotte nei furetti hanno anche dimostrato l'alta efficacia protettiva del vaccino. La comparsa del nuovo virus pandemico AH1N1 ha indotto le aziende produttrici a preparare un nuovo vaccino sulla falsariga di quello realizzato per l'aviazione e ad avviare con esso studi clinici controllati nei mesi di luglio e agosto 2009. È sulla base di questo complesso di dati e di evidenze scientifiche che il vaccino utilizzato in Italia è stato giudicato sicuro e immunogeno dall'EMA e autorizzato dalla Commissione Europea del Farmaco per i soggetti di età superiore ai 6 mesi. È anche logico che, in una situazione come la presente, le aziende produttrici abbiano proseguito i clinical trials già in atto e ne programmino dei nuovi. Questo non significa che si nutrano dubbi sul vaccino. La finalità, a breve termine, è quella di rifinire alcuni aspetti applicativi del vaccino in modo da sfruttare al massimo la sua potenzialità preventiva, a medio lungo termine, di valutare l'efficacia protettiva sul campo.

D. Che tipo di risposta immunologica induce e quanto tempo il vaccino pandemico impiega a funzionare?

R. L'inoculazione del vaccino influenzale adiuvato con MF 59 induce una gamma di effetti (Fig 1) che possono essere così sintetizzati:

- 1) liberazione di chemochine con effetto di un aumentato reclutamento di cellule del sistema immunitario nel sito di inoculazione;
- 2) aumento dell'incorporazione degli antigeni da parte dei monociti e della differenziazione dei monociti in cellule dendritiche.
- 3) facilitazione della migrazione delle cellule dendritiche verso i linfonodi locali dove avviene il primo delle cellule T native.

Le varie tappe della risposta immunologica sono finalizzate ad un'ottimale attivazione dell'immunità innata nel punto di inoculazione e alla successiva stimolazione e creazione di un'efficace memoria immunologica adattiva specifica per gli antigeni contenuti nel vaccino (14, 24, 34). La comparsa nel sangue di anticorpi a livello protettivo si registra generalmente verso il decimo giorno dall'inoculazione del vaccino. Il livello aumenta fino alla terza-quarta settimana.

D. Quante dosi sono sufficienti?

R. Tutti gli studi clinici controllati condotti con i vaccini pandemici hanno previsto la somministrazione di due dosi di vaccino, distanziate di tre settimane, in coerenza con la legge base dell'immunologia che regola la risposta ad un antigene "nuovo", vale a dire mai riconosciuto in precedenza dal sistema immunitario del vaccinato. L'individuazione della nuova variante del virus AH1N1 come causa della pandemia influenzale in corso ha sollevato il quesito su "quanto nuovo" fosse questo virus rispetto agli altri ceppi AH1N1 che sono stati presenti nella popolazione mondiale dal 1918, anno in cui è praticamente comparso per la prima volta, causando la pandemia nota come "Spagnola". A porre tale questione è stato uno studio effettuato da ricercatori del CDC nel maggio 2009 (9, 19) su campioni di siero, appartenenti a soggetti del mondo occidentale fra il 2005 e il 2008, vale a dire prima dell'inizio della pandemia. La ricerca ha messo in evidenza che il 33% dei soggetti di età superiore a 60 anni e il 6-9% di quelli fra 18 e 64 anni possedeva anticorpi verso il virus pandemico AH1N1. La presenza di anticorpi non fu invece evidenziata nei bambini. Altri studi hanno successivamente confermato detta osservazione (18). Essa trova riscontro nella distribuzione per età dei casi di influenza pandemica: molto frequenti nei bambini e

adolescenti e molto rari nei soggetti ultra sessantenni. Si è quindi fatta strada l'ipotesi che il virus AH1N1/2009 abbia già circolato nella popolazione umana in un passato remoto (anni '40-'50, prima dell'Asiatica del 1957). Agli inizi di settembre sono stati pubblicati i risultati degli studi clinici condotti con vaccini AH1N1. Si è osservato che un'alta percentuale dei soggetti fra 18 e 50 anni presentava un soddisfacente livello di anticorpi già dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino; dopo due dosi la percentuale di risposte ed il titolo anticorpale aumentavano ulteriormente (11, 17). Si è ipotizzato che tale comportamento potrebbe essere spiegato come un effetto booster di un'esperienza immunologica avvenuta molti anni fa. Per questo motivo anche in considerazione delle limitate disponibilità di vaccino pandemico, molte nazioni tra cui l'Italia hanno scelto di iniziare con una dose in attesa che gli studi in corso consentano di chiarire meglio questo aspetto imprevisto. Per i bambini da 6 mesi a 8 anni, è mantenuta la schedula a due dosi.

D. Chi dovrebbe vaccinarsi?

R. In Italia la campagna di vaccinazione dovrebbe interessare inizialmente il 30-40% della popolazione stratificata in base all'entità e qualità del rischio. Nel 1° livello sono compresi i soggetti affetti da patologie croniche concomitanti, riportate nell'ordinanza del Ministero della Salute (Fig. 2). L'esperienza dei Paesi in cui l'influenza AH1N1 ha già fatto il primo passaggio e che dispongono di sistemi di sorveglianza efficienti, quali USA, Canada, Australia e Regno Unito, documenta che la gran parte dei ricoveri ospedalieri, l'accesso alle Unità di Terapia intensiva, le morti per influenza hanno riguardato soggetti con co-morbilità in atto. Al primo posto dei soggetti "a rischio" si collocano le gravide, al 2° e 3° trimestre di gestazione (4, 10, 20, 21). Importante al riguardo la documentazione dei CDC USA. Da aprile a giugno 2009 hanno individuato 34 casi di influenza AH1N1 in gravide dei quali 11 (32%) ospedalizzati. I casi letali segnalati, per polmonite e insufficienza respiratoria, sono stati 6.

Tra i soggetti a rischio rientrano i bambini da 0 a 6 mesi. Poiché questi non possono essere vaccinati, la vaccinazione viene offerta ai loro genitori e al personale che li custodisce. Nel 1° livello di soggetti a cui il vaccino viene offerto rientra il personale sanitario e dei servizi essenziali (Forze dell'Ordine, trasporti, distribuzione di energia elettrica, acqua, gas). Le indicazioni per cui i medici e gli infermieri che operano sia in ospedale, sia sul territorio, dovrebbero vaccinarsi sono tre: 1) difesa personale dalla malattia cui sono maggiormente esposti per il contatto con gli ammalati; 2) evitare l'assenza dal posto di lavoro in un momento di emergenza; 3) non diffusione del virus ai propri assistiti. Purtroppo, nonostante tutte le Società Scientifiche dei medici e degli infermieri si siano espresse in favore della vaccinazione, molti medici non aderiscono all'offerta vaccinale e spesso lo esprimono pubblicamente (si vedano in proposito i servizi televisivi e giornalistici). Questo atteggiamento ha radici lontane. Il medico è per sua natura individualista e non ama decidere secondo schemi prefissati predisposti da altri. Inoltre fin dalla sua formazione universitaria ha incentrato l'attenzione e la preparazione sulla malattia e sulla terapia, mentre ha poco sviluppata la mentalità preventiva, anche verso sé stesso (ad esempio la frequenza di fumatori fra medici è molto alta). Tuttavia, con il tempo, l'esperienza e la razionalità modificano molte volte tali posizioni.

Al 2° livello di priorità del programma vaccinale italiano, al momento non ancora decollato, figurano i bambini e gli adolescenti "sani" da 6 mesi a 17 anni. La motivazione di questa scelta deriva dalla constatazione che si tratta della fascia di popolazione più colpita dalla nuova influenza (Fig. 3) e che nello stesso tempo costituisce il maggiore serbatoio comunitario di virus AH1N1. Chi è contrario alla vaccinazione dei bambini si nasconde generalmente dietro la motivazione che si tratta, in fondo, di una malattia benigna per cui la vaccinazione è superflua. Premesso che la malattia influenzale, nella sua forma clinica più classica (febbre elevata, tosse, etc.), non è una malattia irrilevante (di solito si consulta il pediatra per molto meno), sono ancora i dati epidemiologici che dimostrano la ricaduta negativa dell'influenza pandemica su bambini e adolescenti. Dal grafico del CDC del 7

novembre (Fig. 4) si evince chiaramente che il tasso di ospedalizzazione nelle fasce 0-4 e 5-17 anni è nettamente superiore a quello che si registra nell'influenza stagionale (5, 6, 7, 8). Dal 30 agosto 2009 il CDC ha ricevuto 85 segnalazioni di morte in età pediatrica associati al virus pandemico (Fig. 5). La maggior parte dei casi sono attribuibili direttamente al virus, mentre nei restanti vi è stata sovrainfezione batterica.

D. Quanto il vaccino può limitare i rischi di una seconda ondata più aggressiva del virus?

R. Che cosa succederà in Italia nei prossimi mesi, vale a dire in dicembre-gennaio, è molto difficile prevederlo. Se facciamo riferimento a quanto avvenuto in altre nazioni vediamo che l'evoluzione del quadro epidemico è stata diversa. In Australia vi è stata una unica ondata pandemica, che ha coinciso con la loro stagione invernale (3). Attualmente l'influenza è in fase di remissione. Tuttavia l'Australia's Chief Medical Officer ha espresso il timore che l'influenza possa riprendere durante l'estate in forma più severa. Per questo il governo australiano ha lanciato fin d'ora una campagna di vaccinazione gratuita per tutti gli Australiani e ha ordinato all'azienda farmaceutica locale, che produce vaccino influenzale (CSL), 21 milioni di dosi di vaccino (2, 31). Negli Stati Uniti ed Inghilterra (Fig. 6) l'influenza AH1N1 ha avuto un primo picco in giugno-luglio, vale a dire in periodo non stagionale, una remissione in agosto-settembre e ha poi ricominciato a salire ed è tuttora in aumento. Anche gli USA puntano sul vaccino sia per far fronte alla situazione presente sia in una prospettiva futura.

In sintesi, da un'attenta valutazione dei rischi sia probabili sia possibili, la scelta di una vaccinazione allargata, man mano che il vaccino pandemico si rende disponibile, risulta la più razionale. Un recente documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sviluppa bene questo argomento.

D. È sempre necessario vaccinarsi contro l'influenza stagionale classica?

R. Sicuramente sì. Anzi, forse quest'anno è ancora più importante, in funzione della possibile concomitante circolazione dei virus influenzali stagionali e del nuovo virus pandemico AH1N1. In particolare si prospetta la necessità di somministrare due vaccini: il classico trivalente stagionale contenente i ceppi A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008, oltre a quello specifico per il virus AH1N1, questa misura permetterà di avere importanti riflessi in termini di sanità pubblica, visto che si riduce il rischio di doppia circolazione di virus influenzali e quindi sarà più agevole il controllo e l'identificazione dei casi di influenza AH1N1. Infine vaccinando le popolazioni a rischio contro la forma stagionale si abbassa il rischio di doppia infezione nella stessa persona, situazione che potrebbe portare ad un rimescolamento del patrimonio genetico virale e quindi ad un mutamento delle caratteristiche del virus pandemico.

D. In attesa del vaccino, come occorre comportarsi?

R. Mitigazione è il termine raccomandato dall'OMS per indicare quell'insieme di azioni da portare avanti soprattutto per ridurre l'impatto della pandemia. Occorre applicare con diligenza le norme di igiene individuale e collettiva previste dai piani pandemici e finalizzate a rallentare la trasmissione interumana del virus. È importante individuare precocemente i casi severi in quanto l'efficacia degli antivirali è strettamente collegata all'intervallo che intercorre fra inizio della malattia e assunzione del farmaco. Di pari importanza è realizzare un buon coordinamento tra medicina del territorio ed ospedali al fine di prestare il miglior livello di assistenza possibile. Tuttavia, se il vaccino è disponibile, è bene non perdere tempo perché il tempo gioca a favore del virus.

1. Asa PB, Cao Y, Garry RF. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Mol Pathol* 2000 Feb; 68(1):55-64.
2. Australian Government Department of Health and Ageing - Health Emergency. Q&As on pandemic vaccine – Getting Vaccinated. Available in the website: <http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/pandemic-vaccine-qna#1>, accessed on November 17, 2009.
3. Australian Government Department of Health and Ageing. Australian influenza surveillance summary report no.21, 2009, reporting period: 26 September 2009 – 2 October 2009.
4. Burioni R, Canducci F, Clementi M. Pregnancy and H1N1 infection. *Lancet* 2009 Oct 24; 374(9699):1417; author reply 1417-8.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009 H1N1 Flu: Situation Update. Key Flu Indicators, November 13, 2009. Available in the website: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/update.htm>, accessed on November 17, 2009.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FluView: Weekly Influenza Activity Estimates Reported by State and Territorial Epidemiologists. 2009 H1N1 Flu U.S. Situation Update. November 13, 2009. Available in the website: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/us/>, accessed on November 17, 2009.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FluView: Weekly Influenza Activity Estimates Reported by State and Territorial Epidemiologists. 2009 H1N1 Flu U.S. Situation Update. November 6, 2009. Available in the website: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/us/>, accessed on November 17, 2009.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FluView: Weekly Influenza Report Prepared by Influenza Division. 2009-2010 Influenza Season Week 44 ending November 7, 2009. Available in the website: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>, accessed on November 17, 2009.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 2009; 58:521-4.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What Should Pregnant Women Know About 2009 H1N1 Flu (Swine Flu)? Available in the website: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/pregnant.htm>, accessed on November 17, 2009.
11. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, Stephenson I. Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine -- Preliminary Report. *N Engl J Med* 2009 Sep 10.
12. Del Giudice G, Fragapane E, Bugarini R, Hora M, Henriksson T, Palla E, O'hagan D, Donnelly J, Rappuoli R, Podda A. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin Vaccine Immunol* 2006 Sep; 13(9):1010-3.
13. Durando P, Fenoglio D, Boschini A, Ansaldi F, Icardi G, Sticchi L, Renzoni A, Fabbri P, Ferrera A, Parodi A, Bruzzone B, Gabutti G, Podda A, Del Giudice G, Fragapane E, Indiveri F, Crovari P, Gasparini R. Safety and immunogenicity of two influenza virus

- subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative adults. *Clin Vaccine Immunol* 2008 Feb; 15(2):253-9.
14. Fox CB. Squalene emulsions for parenteral vaccine and drug delivery. *Molecules* 2009 Sep 1; 14(9):3286-312.
 15. Gabutti G, Guido M, Durando P, De Donno A, Quattrocchi M, Bacilieri S, Ansaldi F, Cataldini S, Chiriaco PG, De Simone M, Minniti S, Sticchi L, Gasparini R. Safety and immunogenicity of conventional subunit and MF59-adjuvanted influenza vaccines in human immunodeficiency virus-1-seropositive patients. *J Int Med Res* 2005 Jul-Aug; 33(4):406-16.
 16. Government of Western Australia Department of Health. Human swine flu – What Western Australians need to know. Available in the website: <http://www.health.wa.gov.au/swine%5Fflu/vaccination/index.cfm>, accessed on November 17, 2009.
 17. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, Dawson G, Hu W, Leggio C, Washington D, Bassler RL. Response after One Dose of a Monovalent Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine -- Preliminary Report. *N Engl J Med* 2009 Sep 10.
 18. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009 Nov 12; 361(20):1945-52.
 19. International Society for Infectious Diseases. Influenza A (H1N1) – worldwide (39). ProMed-mail 21 May 2009. Available in the website: http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:19224::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1004,77612, accessed on November 17, 2009.
 20. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009 Aug 8; 374(9688):451-8.
 21. Mangtani P, Mak TK, Pfeifer D. Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA. *Lancet* 2009 Aug 8; 374(9688):429-30.
 22. Matyas GR, Rao M, Alving CR. Induction and detection of antibodies to squalene. II. Optimization of the assay for murine antibodies. *J Immunol Methods* 2002 Sep 15; 267(2):119-29.
 23. Matyas GR, Rao M, Pittman PR, Burge R, Robbins IE, Wassef NM, Thivierge B, Alving CR. Detection of antibodies to squalene: III. Naturally occurring antibodies to squalene in humans and mice. *J Immunol Methods* 2004 Mar; 286(1-2):47-67.
 24. O'Hagan DT, Rappuoli R. Novel approaches to pediatric vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 Apr 20; 58(1):29-51.

25. O'Hagan DT. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines*. 2007 Oct;6(5):699-710.
26. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009 Nov 16; 27(49):6959-65.
27. Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MA. Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. *Vaccine* 2009 Jun 12; 27(29):3921-6.
28. Reddy LH, Couvreur P. Squalene: a natural triterpene for use in disease management and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2009 Oct 2.
29. Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine* 2008 Jun 19; 26(26):3209-22.
30. Sesardic D, Dobbelaer R. European union regulatory developments for new vaccine adjuvants and delivery systems. *Vaccine* 2004 Jun 23; 22(19):2452-6.
31. The Hon Nicola Roxon MP - Minister for Health and Ageing. Free Pandemic Flu Vaccine Available For All. Media Release 30 September 2009. Available in the website: <http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/mr-yr09-nr-nr167.htm>, accessed on November 17, 2009.
32. Vesikari T, Groth N, Karvonen A, Borkowski A, Pellegrini M. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine* 2009 Oct 23; 27(45):6291-5.
33. Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, O'Hagan DT, Podda A. Enhanced Immunogenicity of Seasonal Influenza Vaccines in Young Children Using MF59 Adjuvant. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Jul ;28(7):563-571.
34. Wack A, Baudner BC, Hilbert AK, Manini I, Nuti S, Tavarini S, Scheffczik H, Ugozzoli M, Singh M, Kazzaz J, Montomoli E, Del Giudice G, Rappuoli R, O'Hagan DT. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine* 2008 Jan 24; 26(4):552-61.
35. World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6-7 June 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81:273-284. Available in the website: http://www.who.int/vaccine_safety/reports/Jun_2006/en/index.html, accessed on November 17, 2009.
36. World Health Organization (WHO). Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:341-352. Available in the website: <http://www.who.int/wer/2009/wer8434/en/index.html>, accessed on November 17, 2009.

Fig. 1

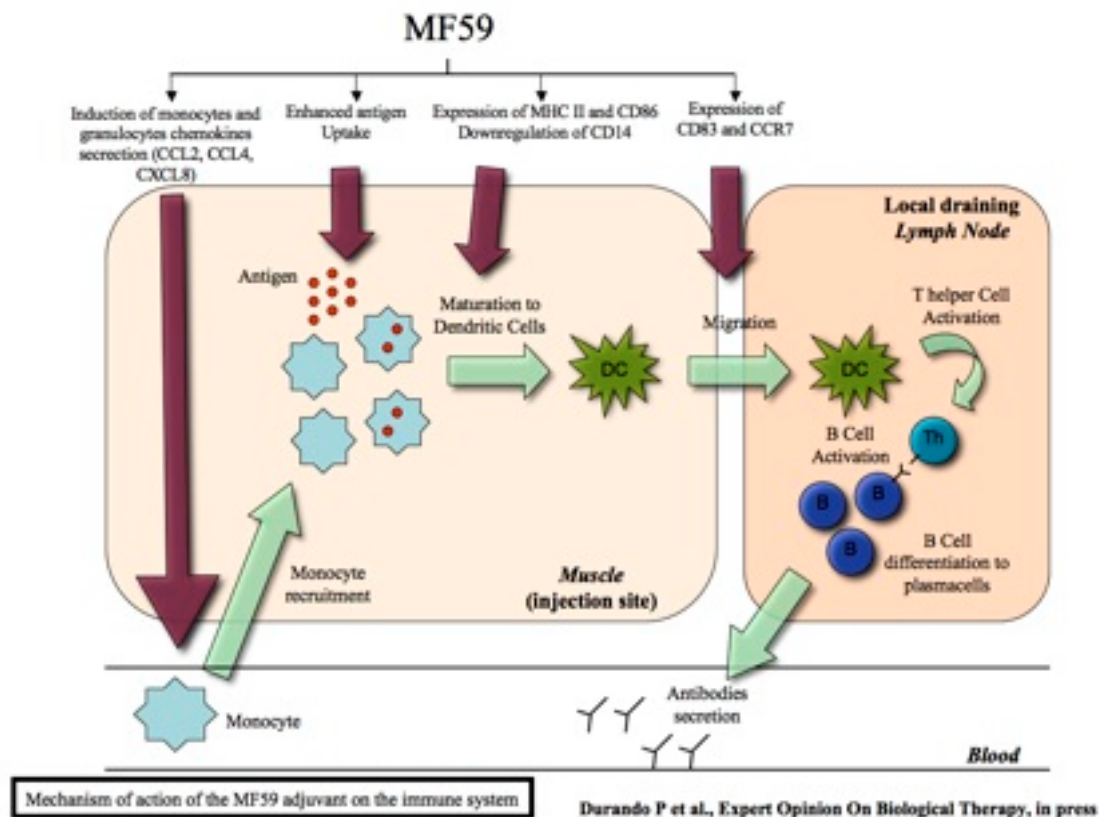


Fig. 2

Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali
ORDINANZE dell'11 settembre e del 30 settembre 2009

Si intende per fattore di rischio almeno una delle seguenti condizioni:

- malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, inclusa asma, displasia broncopolmonare, fibrosi cistica e BPCO;
- gravi malattie dell'apparato cardiocircolatorio, comprese le cardiopatie congenite ed acquisite;
- diabete mellito e altre malattie metaboliche;
- gravi epatopatie e cirrosi epatica;
- malattie renali con insufficienza renale;
- malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
- neoplasie;
- malattie congenite ed acquisite che comportino carente produzione di anticorpi;
- immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
- malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;
- patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie, ad esempio malattie neuromuscolari;
- obesità con Indice di massa corporea (BMI) > 30 e gravi patologie concomitanti;
- condizione di familiare o di contatto stretto di soggetti ad alto rischio che, per controindicazioni temporanee o permanenti, non possono essere vaccinati

Fig. 3



Stagione influenzale 2009/2010

Sorveglianza epidemiologica

ITALIA : Settimana 2009 – 45 dal 2 all'8 novembre 2009

Il rapporto presenta i risultati nazionali, elaborati dall'Istituto superiore di sanità, relativi alla sorveglianza epidemiologica dell'influenza. Il grafico sottostante riporta l'incidenza totale e per singole fasce di età.

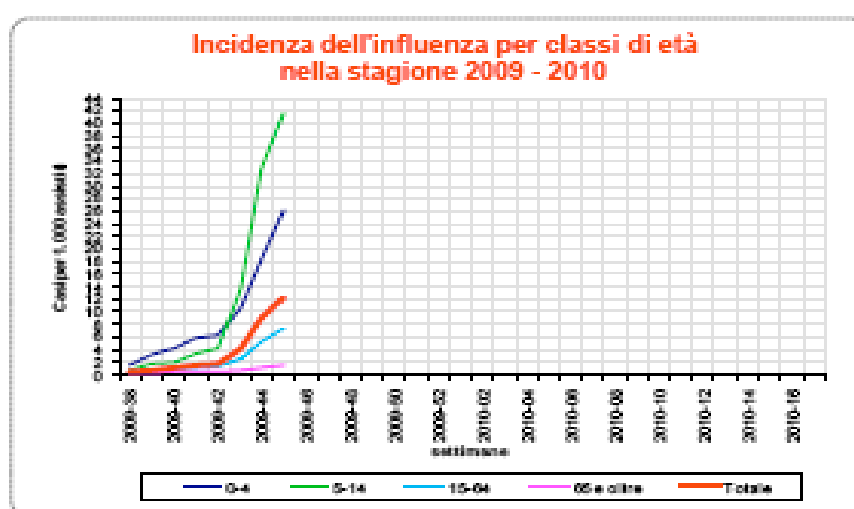


Fig. 4

EIP Influenza Laboratory-Confirmed Cumulative Hospitalization Rates, 2009-10 and Previous Three Seasons*

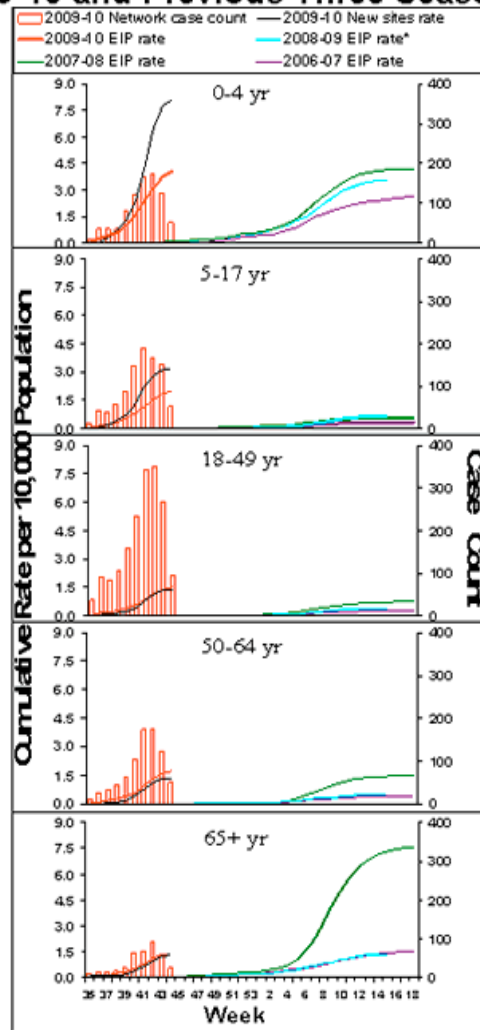


Fig. 5

Number of Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death: 2006-07 season to present

