

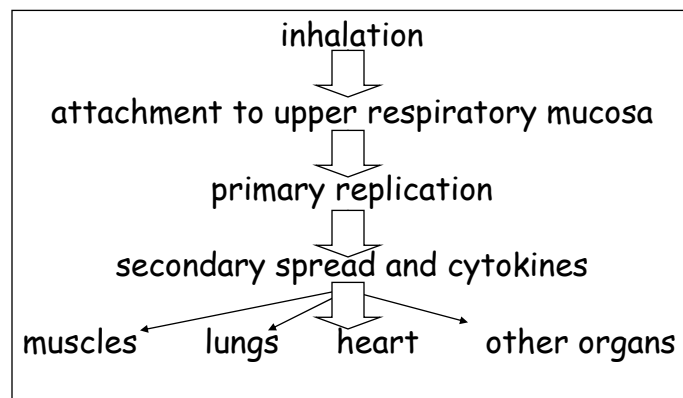
MALATTIA INFLUENZALE: ASPETTI CLINICI E TERAPIA

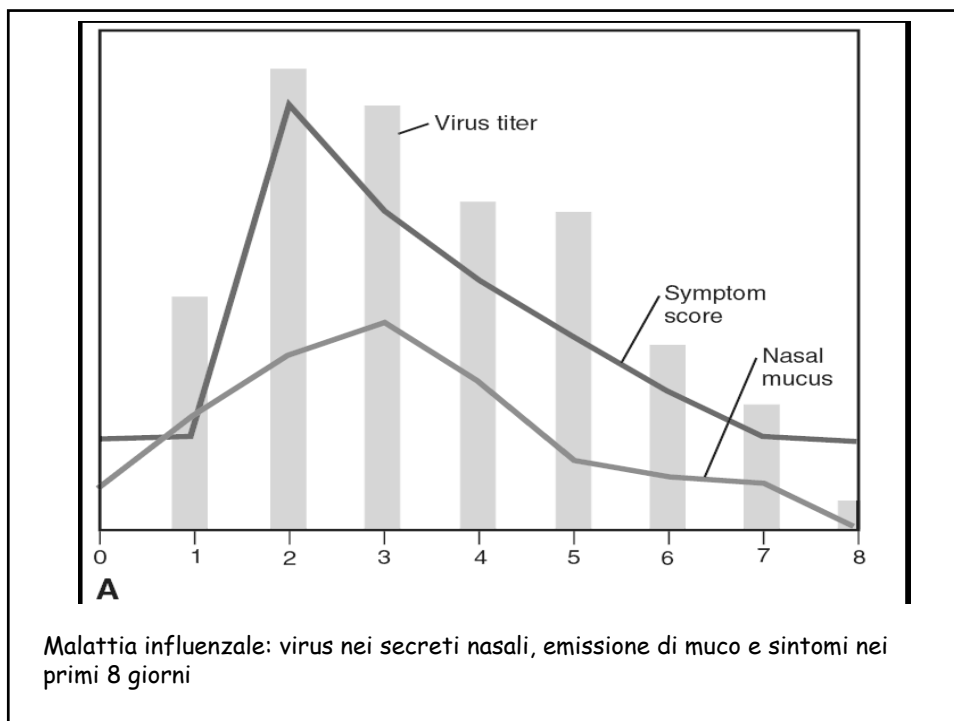
Carlo Calzetti

U.O. Malattie Infettive ed Epatologia
Azienda Ospedaliero-universitaria Parma

Parma 12/9/2009

Influenza-host interaction





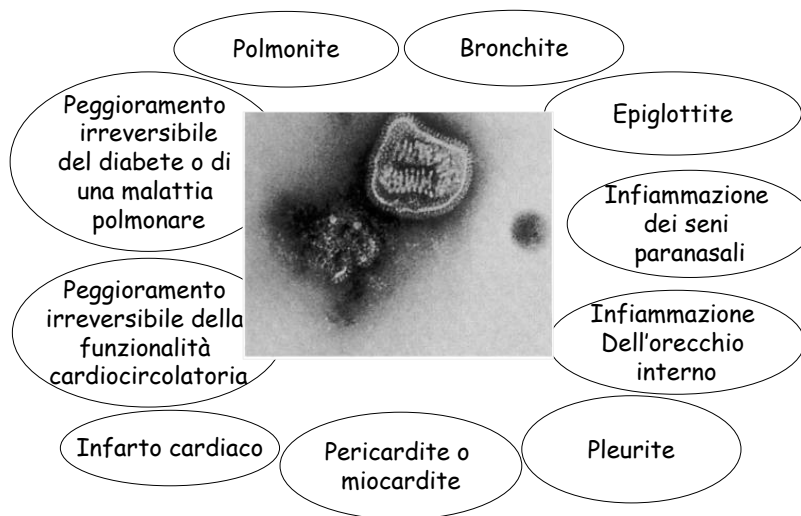
Frequenza di presentazione dei sintomi clinici nei casi confermati di influenza tipo A-H1N1

(MMWR Weekly, May 8, 2009 / 58(17):470-472)

- ✓ Tosse (98%)
- ✓ Febbre (96%) (media 39°C)
- ✓ Astenia (89%)
- ✓ Cefalea (82%)
- ✓ Mal di gola (82%)
- ✓ Raffreddore (82%)
- ✓ Brividi (80%)
- ✓ Dolori muscolari (80%)
- ✓ Nausea (55%)
- ✓ Dolore di stomaco (50%)
- ✓ Diarrea (48%)
- ✓ Dispnea (48%)
- ✓ Dolore articolare (46%)

95% dei pazienti presentavano febbre, tosse e/o mal di gola

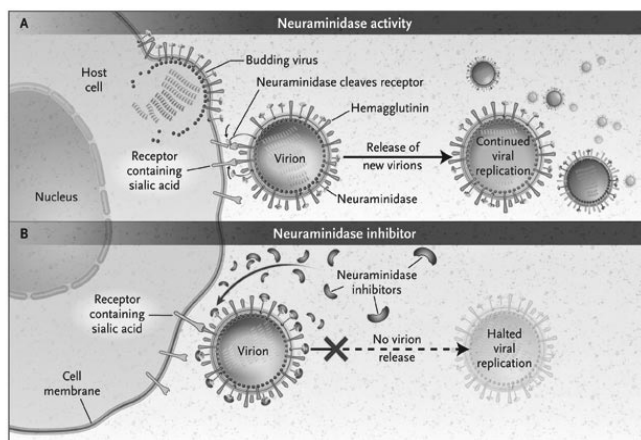
Complicanze



Malattia influenzale: complicanze polmonari

	<i>Primary Viral Pneumonia</i>	<i>Secondary Bacterial Pneumonia</i>	<i>Mixed Viral and Bacterial Pneumonia</i>	<i>Localized Viral Pneumonia</i>
Setting	Cardiovascular disease; pregnancy; young adult (Hsw1N1)	Age >65 yr; pulmonary disease	Any associated with A or B	?Normal
Clinical history	Relentless progression from classic 3-day influenza	Improvement, then worsening after 3-day influenza	Features of both primary and secondary pneumonia	Continuation of classic 3-day syndrome
Physical examination	Bilateral findings, no consolidation	Consolidation	Consolidation	Area of rales
Sputum bacteriology	Normal flora	<i>Pneumococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pneumococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>H. influenzae</i>	Normal flora
Chest radiography	Bilateral findings	Consolidation	Consolidation	Segmental infiltrate
White blood cell count	Leukocytosis with a shift to the left	Leukocytosis with a shift to the left	Leukocytosis with a shift to the left	Usually normal
Isolation of influenza virus	Yes	No	Yes	Yes
Response to antibiotics	No	Yes	Often	No
Mortality	High	Low	Variable	Very low

Inibitori neuraminidasi



Circolare ministeriale 22/7/2009

Tabella 1. Trattamento e chemioprolissi del virus dell'influenza A (H1N1)v: dosi raccomandate.

Farmaco/ /indicazioni per gruppo	Trattamento	Chemioprolissi
Oseltamivir		
Adulti	75-mg x 2/di per 5 di	75-mg al di
Bambini • 12 mesi	• 15 kg	60 mg/di divisi in 2 dosi
	16-23 kg	90 mg/di divisi in 2 dosi
	24-40 kg	120 mg/di divisi in 2 dosi
	>40 kg	150 mg/di divisi in 2 dosi
Zanamivir		
Adulti	2 inalazioni da 5-mg (10 mg in totale) 2 volte al di	2 inalazioni da 5-mg (10 mg in totale)/di
Bambini	2 inalazioni da 5-mg (10 mg in totale) 2 volte al di (età • 7 anni)	2 inalazioni da 5-mg (10 mg in totale)/di (età • 5 anni)

Circolare ministeriale 22/7/2009

Il trattamento con antivirali è **fortemente raccomandato** nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza A(H1N1)v, che presentino i seguenti indicatori di gravità:

- ipossia (anche con radiografia del torace negativa),
- shock ipotensivo,
- alterazione del sensorio.

Il trattamento con antivirali è **raccomandato** nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza A(H1N1)v, in persone che abbiano le seguenti condizioni che possono facilitare lo sviluppo di complicanze:

- gravidanza o donne in allattamento,
- asma in trattamento,
- obesi con Indice di Massa corporea (BMI - *body mass index*) superiore a 30.

Per quanto riguarda l'uso dei farmaci antivirali in gravidanza, è **raccomandato** l'uso degli antivirali sia per il trattamento che per la profilassi delle donne gravide, dal momento che non c'è evidenza di teratogenicità di tali farmaci sul feto.

Anche per le donne in allattamento è **raccomandato** l'uso degli antivirali sia per il trattamento che per la profilassi. Non è necessario modificare le dosi né è necessario sospendere l'allattamento, poiché i vantaggi dati dal latte materno per il lattante, dal punto di vista immunitario, sono maggiori dei rischi di tossicità di tali farmaci, peraltro assolutamente trascurabili.

Circolare ministeriale 22/7/2009

L'uso degli antivirali **deve essere considerato** nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza A(H1N1)v, che rientrano nelle categorie a rischio per lo sviluppo di complicanze:

- A. bambini di età inferiore a 2 anni;
- B. persone affette da malattie croniche polmonari, cardiovascolari (esclusa l'ipertensione), renali, epatiche, ematologiche, neurologiche, neuromuscolari, diabete ed altri disordini metabolici, infezione da HIV ed immunodepressi per cause naturali o iatrogene.

Se un paziente non è ospedalizzato e/o non è a rischio elevato di complicanze, la decisione circa il trattamento va assunta in base al giudizio clinico.

Una volta presa la decisione, il trattamento deve essere iniziato il più presto possibile dopo la comparsa dei sintomi e portato a termine a meno della comparsa di eventi avversi: **la durata del trattamento terapeutico è di 5 giorni.**

Circolare ministeriale 22/7/2009

La profilassi è **raccomandata** per i seguenti soggetti:

- contatti stretti dei casi probabili o confermati che rientrano nelle categorie a rischio per lo sviluppo di complicanze in corso di influenza (come riportato per le indicazioni di trattamento), se la situazione clinica dovesse presentare un sensibile aggravamento ad esempio una virulenza superiore a quella sviluppata dai virus influenzali stagionali;

La profilassi **può essere considerata**, almeno nell'attuale fase dell'epidemia, per i seguenti soggetti:

- bambini che frequentano la scuola o centri diurni che siano ad alto rischio di sviluppare complicanze in corso di infezione da virus influenzali e che abbiano avuto un contatto stretto (faccia-a-faccia) con un caso sospetto, probabile o confermato;

Table 3 Department of Health recommended treatment dose of oseltamivir for adults with renal impairment

GFR (ml/min)	Recommended dose for oseltamivir treatment
> 30 (ml/min)	75 mg twice daily
> 10 to 30 (ml/min)	75 mg once daily, or 30 mg twice daily,
10 (ml/min)	See Renal Handbook and discuss with renal team
dialysis patients	See Renal Handbook and discuss with renal team

Reference: SPC & Renal Handbook, 3rd edition.

Table 4 Side effects of oseltamivir listed in the British National Formulary (BNF)

Side effects	nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea; headache, conjunctivitis
Less commonly	rash
Also reported	hepatitis, arrhythmias, neuropsychiatric disorders (in children and adolescents), visual disturbances, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis.

Reference: British National Formulary, March 2009.

Table 6 Side effects of zanamivir listed in the BNF / BNFC

British National Formulary	Very rarely: bronchospasm, respiratory impairment, angioedema, urticaria, and rash; also reported, neuropsychiatric disorders (especially in children and adolescents)
British National Formulary for Children	very rarely: bronchospasm, respiratory impairment, angioedema, urticaria, and rash

Reference: *British National Formulary / British National Formulary for Children*, March 2009.

Table 4. Percentage of Patients with Serious or Minor Adverse Effects Associated with the Administration of Neuraminidase Inhibitors.

Drug and Use	Adverse Effects
Zanamivir treatment*	<p>Serious or life-threatening: Allergic or allergic-like reaction, arrhythmia, bronchospasm, dyspnea, facial edema, rash, seizure, syncope, urticaria (<1.5%)</p> <p>Minor: Central nervous system: headache (2%), dizziness (2%) Gastrointestinal system: nausea (3%), diarrhea (adults, 3%; children, 2%), vomiting (adults, 1%; children, 2%) Respiratory system: sinusitis (3%), bronchitis (2%), cough (2%), other nasal signs and symptoms (2%), infection (ear, nose, and throat: adults, 2%; children, 5%)</p>
Oseltamivir treatment†	<p>Serious or life-threatening: Aggravation of diabetes, arrhythmia, confusion, hepatitis, pseudomembranous colitis, pyrexia, rash, seizure, swelling of face or tongue, toxic epidermal necrolysis, unstable angina (<1%)</p> <p>Minor: Central nervous system: insomnia (adults, 1%), vertigo (1%) Gastrointestinal system: nausea (10%), vomiting (9%)</p>
Oseltamivir prophylaxis‡	<p>Similar to those reported during treatment, but generally with lower incidence More common with prophylactic use: headache (20%), fatigue (8%), cough (6%), diarrhea (3%)</p>

* Data are from Hayden et al.,¹² Monto et al.,¹⁴ Makela et al.,¹⁵ the MIST Study Group,¹⁶ Matsumoto et al.,¹⁷ Hedrick et al.,²¹ Harper et al.,³⁸ and Glaxo Wellcome.³⁹ The frequencies of most adverse effects were similar among patients who received a study drug and among controls who received a lactose placebo. Adverse effects are listed if they were reported by more than 1.5 percent of patients, except for serious, life-threatening symptoms, which were reported by less than 1.5 percent of patients.

† Data are from Treanor et al.,¹⁸ Nicholson et al.,¹⁹ Whitley et al.,²² Hayden et al.,⁴⁰ and Roche Laboratories.⁴¹ Adverse effects are listed if they were reported by more than 1 percent of patients, except for serious, life-threatening symptoms, which were reported by less than 1 percent of patients.

‡ Data are from Hayden et al.⁴⁰