INFLUENZA A (H1N1) : TRA DUBBI E CERTEZZE

SISTEMA IMMUNITARIO E VIRUS INFLUENZALI:
E' possibile difendersi dalla nuova epidemia ?

FERNANDO AIUTI

INFETTIVOLOGO -IMMUNOLOGO CLINICO

"SAPIENZA" UNIVERSITA' DI ROMA

PRESIDENTE COMMISSIONE POLITICHE SANITARIE

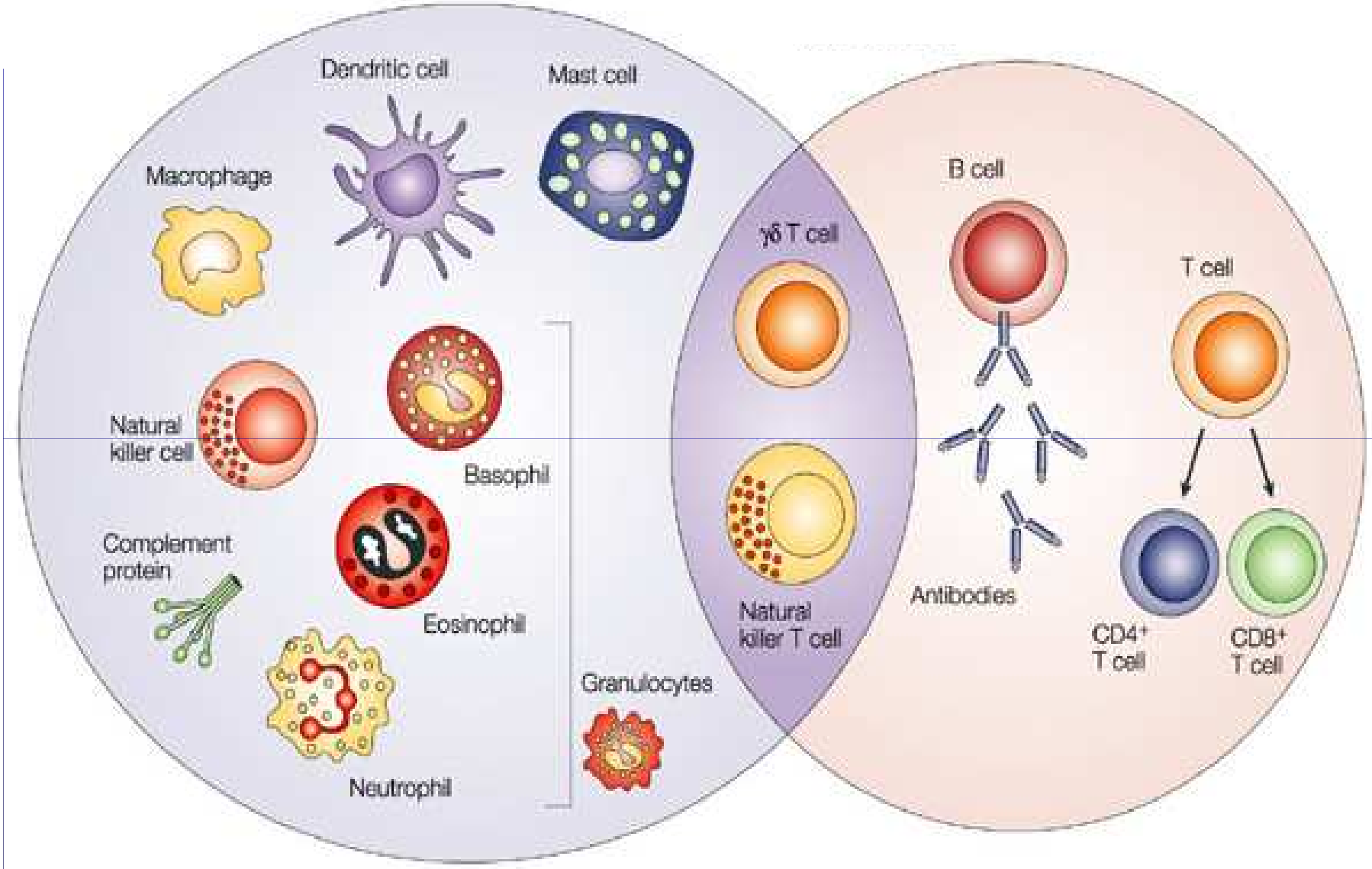
COMUNE DI ROMA

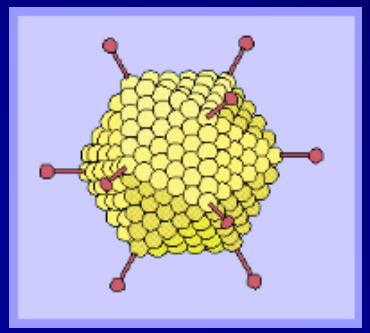
AULA GIULIO CESARE DEL PALAZZO SENATORIO
COMUNE DI ROMA
18 SETTEMBRE 2009

1. **INTRODUZIONE**
2. **IMMUNITA' E VIRUS**
3. **IMMUNITA' NATURALE ED ADATTIVA IN CORSO DI INFLUENZA**
4. **IMMUNITA' IN CORSO DI VACCINAZIONI PER INFLUENZA**
5. **RISPOSTA IN SANI ED IMMUNODEPRESSI**
6. **CONCLUSIONI**

INNATE IMMUNITY

ADAPTIVE IMMUNITY





Infezione acuta o silente

Guarigione in una % dei soggetti

Guarigione

Immunità

Morbillo
INFLUENZA

Cronicizzazione
Epatite C

Cronicizzazione

Né guarigione né immunità

HIV

RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO NEL DECORSO DELL'INFLUENZA

- La risposta normale guarisce dall' infezione e da immunità protettiva per anni verso il tipo infettante e varianti minori (cross-reattività)
- Una esagerata risposta immune può causare una reazione immunomediata causa di complicanze polmonari – miocardiche -SNC
- Un deficit immunitario può causare complicanze da V.Influenzali e da batteri

RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO NEL DECORSO DELLE EPIDEMIE INFLUENZALI

- Il patrimonio anticorpale della popolazione protegge verso serotipo recente e condiziona variazioni minori Ag - H o Ag -N (Piccole epidemie= antigen drift ogni due-tre anni)
- La diminuzione protezione anticorpale verso antigeni maggiori causa una caduta della pressione del S.I. sulle varianti e quindi insorgenza pandemie (20-30 anni)

SCENARI ATTUALI E FUTURI POTRANNO ESSERE MODIFICATI DA FARMACI,ETA' MEDIA POP. ,ANIMALI









Euro Trans Med

DARWINIAN EVOLUTION



Charles Robert Darwin

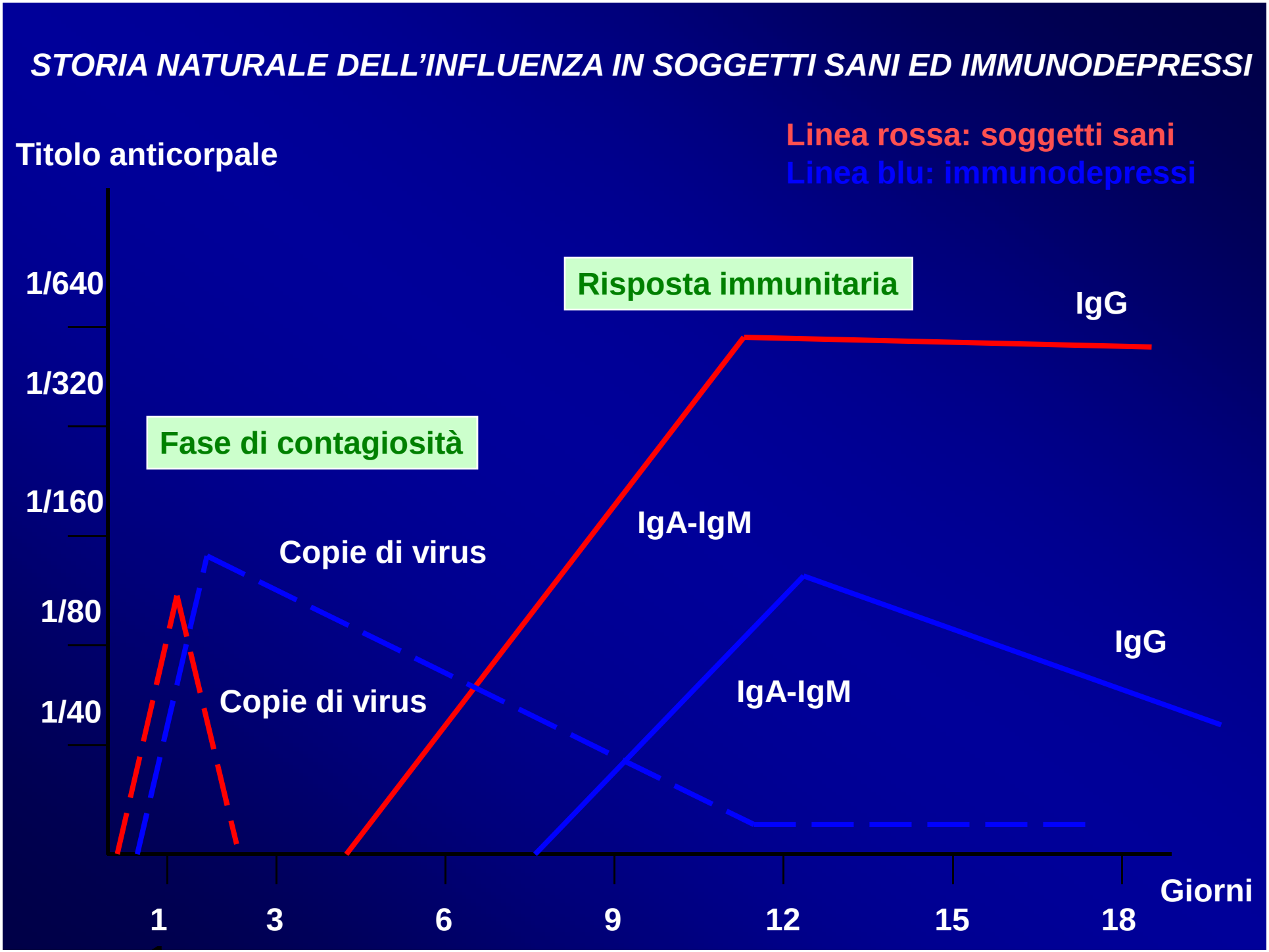
REPRODUCTION

MUTATION

GENETIC DIVERSITY

NATURAL SELECTION

SURVIVAL OF THE FITTEST


STORIA NATURALE DELL'INFLUENZA IN SOGGETTI SANI ED IMMUNODEPRESSI
Titolo anticorpale
Linea rossa: soggetti sani
Linea blu: immunodepressi
1/640
1/320
1/160
1/80
1/40
Risposta immunitaria
IgG
Fase di contagiosità
IgA-IgM
Copie di virus
IgG
IgA-IgM
Copie di virus
1
3
6
9
12
15
18
Giorni

RUOLO DEI FATTORI IMMUNOLOGICI NELLA REPLICAZIONE E DIFFUSIONE VIRUS INFLUENZALE A (H1N1) E VIRUS STAGIONALI

FATTORI INIBENTI

- IgA-S favoriscono un adeguato T cell priming
- IgA –S diminuiscono la suscettibilità alla infezione
- IL-12 potenzia la risposta IgG ed IgM mucosale
- dati contrastanti su IgA: non indispensabili per prevenzione influenza in topo?
- i CD4 helper aumentano la risposta di tipo IgG1 e IgG2
- i CD8 producono IFN-gamma ed esprimono CD107
- espansione di cellule CD8 FLU antigene specifiche dopo immunizzazione

RUOLO DEI FATTORI IMMUNOLOGIC NELLA REPLICAZIONE E DIFFUSIONE DEL VIRUS INFLUENZALE A (H1N1) e VIRUS STAGIONALI

FATTORI FAVORENTI

- aumento della concentrazione dei recettori glicano-sialici mucosali
- capacità di binding degli stessi recettori
- deficit funzionale dei CD8
- in caso di assenza IgA risposta solo IgG-1
- in animali con deficit IgA associato difetto Th2
- linfocitopenia (anche in corso di terapia con osaltemivir)
- in soggetti con deficit IgA e linfopenia minore protezione

ASSENZA ANTICORPI CROSS REATTIVI PREESISTENTI CONTRO VIRUS INFLUENZA A H1N1

- nei bambini di età < 10 anni assenza di anticorpi cross-reattivi
- negli adulti fino a 30 anni anticorpi positivi nel 4%
- tra 31 e 64 anni anticorpi presenti nel 12-22%
- negli anziani al di sopra dei 60 anni anticorpi presenti in meno del 5%
- LA VACCINAZIONE STAGIONALE NON HA MODIFICATO IL TITOLO DEGLI ANTICORPI CROSS REAGENTI
- GLI ANZIANI HANNO TITOLI ANTICORPALI A VALORI INFERIORI PROBABILMENTE PER PERDITA MEMORIA IMMUNOLOGICA
- **DISSOCIAZIONE TRA DATI CLINICI (protezione) e dati sierologici (assenza di anticorpi)**

Hancock et al. N Engl J Med 10 Sept 2009

LA VALUTAZIONE DELLA PROTEZIONE DELLA MEMORIA IMMUNOLOGICA SULLA BASE DELLA PROTEZIONE ANTICORPALE ANTI A H1N1 E' RIDUTTIVA

- In adulti tra 30 e 50 aa, anche in assenza di anticorpi cross-reattivi, nel 37% dei casi esiste una memoria adattiva cellulare diretta contro epitopi T cross-reagenti di virus stagionali e virus della nuova influenza A (H1N1)

- La conservazione T helper del nuovo virus e dei virus stagionali per determinanti HLA è del 50% (il 50 % gli epitopi CTL sono stati trovati nella A (H1N1) identici a quelli della stagionale

- In corso di influenza A (H1N1) la risposta legata alla presenza di epitopi T cross-reattivi ha la capacità di attenuare il decorso della malattia anche in assenza di anticorpi

Vaccine Aug 2009

IMPORTANZA RISPOSTA T IN INFLUENZA

- La risposta immune T indotta da infezioni o vaccinazioni potrebbe potenziare l'efficacia protettiva del vaccino contro VIRUS A (H1N1) o rendere meno grave il decorso dell'infezione
- La protezione nei confronti dei virus influenzali non può essere valutata solo con la titolazione degli anticorpi
- Coesistono una risposta della memoria ed una risposta effettrice che supportano il concetto della differenziazione clonotipica multipotente specifica per virus influenzali
- Uso di CD40 ligando per potenziare la risposta immune ai vaccini nei soggetti in età avanzata
-

J Immunol Sep 2009

EVIDENZE IMMUNOLOGICHE PER LA PROFILASSI VACCINALE

Anticorpi cross-reagenti con A (H1N1) (Clin Infect Dis 2009)

Categorie	Anticorpi	Immunità cellulare	Risposta attesa
Sani da 0 a 30 aa	no	no	ottima
Sani da 31 a 65 aa	10-20 %	no	buona
Sani > 65 aa	4 -10 %	+	modesta
ID primitive e secondarie	no	no	debole
ID in HIV senza adjuvante	no	no	debole
Malattie croniche a rischio	no	no	buona

RISPOSTA ANTICORPALE A VACCINO A (H1N1)

SOGGETTI SANI

- risposta anticorpale a vaccino monovalente a dosi di 7-14 mcg per via i.m. con somministrazione di una o due dosi con e senza adiuvante (MF50) valutata mediante titolazione degli anticorpi neutralizzanti ed inibenti: l'emoagglutinazione varia a 14-21 giorni tra il 76 ed il 92%
- vaccino protettivo a livello anticorpale anche con una singola dose (media indice geometrico > 40)
- maggiore protezione (P>0.001) con una duplice dose: sieroconversione nell'88-92 % dei vaccinati

PROBLEMI RILEVATI

- valutazione effettuata a 14-21 giorni e non a distanza di 3-6 mesi dalla vaccinazione
- basso numero di soggetti valutati
- IL TITOLO ANTICORPALE NON SEMPRE CORRELA CON LA PROTEZIONE CLINICA, MA A VOLTE PUO' COMUNQUE ESSERE EFFICACE PER ATTENUARE LA MALATTIA E RIDURRE EFFETTI COLLATERALI

Clark et al. N Engl J Med 10 Sept 2009

RISPOSTA ANTICORPALE A NUOVO VIRUS INFLUENZALE A (H1N1) A DOSI DI 15 O 30 mcg per via i.m.

- risposta anticorpale nel 93-95% dei soggetti vaccinati dopo 21 giorni
- nessuna differenza tra i due dosaggi
- comparsa di reazioni locali nel 46% dei soggetti e di reazioni sistemiche non gravi nel 45%
- efficace anche una singola somministrazione

- Greenberg et al. N Engl J Med 10 Sept 2009

RACCOMANDAZIONI SU USO DEL VACCINO MONOVALENTE A (H1N1) (21 AGOSTO 2009 CDC)

Nella prima fase vaccinare i seguenti 5 gruppi secondo alcune priorità:

- **DONNE IN GRAVIDANZA SENZA RESTRIZIONI DI PERIODO**
- **PERSONE CHE VIVONO CON BAMBINI IN ETA' < 6 MESI**
- **PERSONALE SANITARIO**
- **PERSONE CON ETA' TRA 24 E 64 ANNI AFFETTE DA MALATTIE CAUSA DI POSSIBILI COMPLICAZIONI IN CORSO DI INFLUENZA**
- **BAMBINI E GIOVANI ADULTI CON ETA' TRA 6 MESI E 24 ANNI ANCHE SANI**

IMMUNOGENICITA' DEI VACCINI NEI TOSSICODIPENDENTI

1. **Necessità di somministrare almeno 3 dosi per la vaccinazione anti HBV**

2. **Necessità di somministrare almeno 2 dosi di vaccino antinfluenzale per ottenere il 50% di anticorpi neutralizzanti**

Lancet Inf. Dis. 2004,Infection 2008

TOSSICODIPENDENZA ED INFLUENZA

- I tossicodipendenti per via iniettiva sono ad alto rischio per l'influenza a causa dell'esposizione ad ambienti particolari, soprattutto durante la stagione invernale

- Inoltre, i tossicodipendenti sono a maggior rischio di endocarditi, che rappresentano un'indicazione per la vaccinazione antinfluenzale

- La vaccinazione antinfluenzale nei tossicodipendenti è sicura ed efficace (più del 70% di protezione), in soggetti con infezione da HIV-1 la protezione è inferiore e dipende dal valore CD4

- La vaccinazione antinfluenzale dovrebbe essere raccomandata nei tossicodipendenti

RISPOSTA AI VACCINI INFLUENZALI IN BAMBINI HIV POSITIVI

- risposta a vaccino A (H3N2) e A (H1N1) inferiore in bambini con infezione da HIV rispetto a bambini sani (40-60 % IN HIV; risposta correlata a numero di CD4)
- senza adiuvante minore risposta
- tollerabilità e sicurezza identica
- a 30 gg dalla vaccinazione significatività della risposta anticorpale non raggiunta
- risposta proliferativa T helper identica
- IL DEFICIT E' NELLA RISPOSTA IgG3 e nella risposta dei T PRODUCENTI IFN-GAMMA

COMMENTO: IN IMMUNODEPPRESSI FORSE NECESSARIO BOOSTER VACCINALE!!!

Lancet Inf.Dis 2009

IMMUNITA' NATURALE E VACCINALE nei deficit immunologici

- **Sicurezza nei bambini con tumori**
- **Utilità dell'adiuvante incerta, numero di dosi da somministrare incerto, risposta immunitaria inferiore ai sani e non omogenea**

Gruppi	Sicurezza	Risposta	Durata	Dosi
Controlli sani	si	60-80 %	6 m	1
Trapianti renali	si	40-60%	6 m	1-2
Trapianti MO	si	20-40%	4 m	2
Chemioradiote rapia	si	30-60%	4-6 m	1-2
Malattie autoimmuni	si	40-60%	6 m	1-2

N.B. nessuna riattivazione della malattia autoimmune e nessun rigetto di trapianto

IMMUNITA' CELLULARE IN LES E VACCINO PER INFLUENZA A H1N1

- deficit della risposta naturale e anticorpale vaccinale valutata con test di inibizione ed emoagglutinazione
- deficit della risposta cellulare valutata con IFN gamma
- alla prima vaccinazione bassa frequenza di immunità cellulare antinfluenza in LES
- successivamente aumento della risposta, ma risposta comunque ridotta in pz con LES rispetto a soggetti sani
- deficit delle cellule CD4 producenti TNF e IL2
- deficit maggiore in pz in terapia con cortisone ed azatioprina e quindi maggiore suscettibilità alle infezioni

Artritis Rheum 2009

VALUTAZIONE RISPOSTA IMMUNE ANTIVACCINICA IN IMMUNOSOPPRESSI

- negli adulti e soprattutto nei bambini HIV positivi la risposta umorale e cellulare contro i vaccini influenzali con adiuvanti virosomici è presente ma ridotta in confronto a persone sane, anche se assumono una terapia antiretrovirale, la viremia è controllata e si è ripristinato un buon valore dei CD4

- il vaccino deve essere sommistrato in due dosi

Aiuti et al. J Infect Dis in press 2009

RISPOSTA IMMUNE A VACCINI INFLUENZALI IN TRAPIANTATI

- 5581 pazienti trapiantati in 28 centri sono stati sottoposti a vaccinazione con vaccino trivalente con adiuvante al fine di verificare effetti su eventuale rigetto del trapianto ed efficacia nel periodo 1999-2004
- nessun effetto sulla prevalenza del rigetto dell'organo trapiantato
- riduzione degli episodi influenzali nei vaccinati
- in un sottogruppo di pazienti sottoposti a trapianto renale e terapia immunosoppressiva la risposta umorale e cellulare è qualitativamente e quantitativamente inferiore a quella dei soggetti sani

HART AND KIDNEY TRANSPLANTATION 2009

RISPOSTA AL VACCINO INFLUENZALE IN BAMBINI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E TERAPIA IS

- 146 bambini con morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa vaccinati con vaccino trivalente A(H1N1), H3N2 E B inattivato
- titolo della protezione < 1/40
- in terapia immunosoppressiva con tacrolimus, anti TNF alfa e steroidi
- la protezione è inferiore rispetto ai bambini sani (40-60%) ed è più bassa nei soggetti in terapia immunosoppressiva con anti TNF alfa

GUT May 2009

ANALISI MULTICENTRICA
VARI TRIAL IN IMMUNOSOPPRESSI

- scarse informazioni nei pazienti con cancro, emodializzati, trapiantati di midollo osseo
- rischio influenza elevato e rischio di complicanze
- risposta immune deficitaria con la vaccinazione tradizionale

Cancer Immunol Immunother 2009

RISPOSTA IMMUNE IN ANZIANI A VACCINI INFLUENZALI (I)

Numerosi studi confermano un deficit della risposta immune in persone > di 60 anni e una ridotta risposta anticorpale a infezioni e vaccinazioni

- DIFETTO FUNZIONALE DEI CD4 T HELPER
- DIFETTO DELLE CELLULE PRESENTANTI ANTIGENE
- DIFETTO FUNZIONALE DEI MONOCITI
- INVOLUZIONE DEL TIMO
- RIDUZIONE DELLE CELLULE NAIVE
- DEFICIT DI RISPOSTA AD ANTIGENI GLICOSILATI E GLICOPROTEINE

RISPOSTA IMMUNITARIA IN ANZIANI (II)

- RIDUZIONE DELLE CELLULE NK
- DIFETTO FUNZIONALE DELLE CELLULE DELLA RISPOSTA IMMUNE ADATTIVA CON RIDUZIONE DI ESPRESSIONE DI CITOADESIONE DI MEMBRANA E ATTIVAZIONE DEI RECETTORI CD4 IN CORSO DI VACCINAZIONE
- DEFICIT DEL CD40 LIGANDO

In futuro necessario vaccino chimerico che comprenda CD40L legato all'antigene vaccinale

LA DECISIONE DI NON VACCINARE GLI ANZIANI PER VIRUS A (H1N1) E' A RISCHIO per eterogeità risposta immune,per dati epidemiologici selettivi, per rischio complicanze elevato

J Exp Med 2004 Lancet 2005 J Immunol 2006 Cancer Immunol Immunother 2009

ESISTONO TERAPIE IMMUNOLOGICHE PER POTENZIARE LE DIFESE IMMUNITARIE ?

TERAPIE IMMUNOSOSTITUTIVE : Ig ev o sc.

- Le Ig in soggetti agammaglobulinemici non proteggono influenza
- Le Ig possono esssre usate per prevenzione infezioni batteriche polmonari (complicanze influenza)

TERAPIE IMMUNOSTIMOLANTI

vaccini (solo vaccini anti A-H1N1) ; farmaci immunostimolanti (citochine, adiuvanti, etc)

Vaccino contro antigeni polisaccaridici pneumococco (protezione complicanze polmonari in anziani).

NON SONO NOTE ALTRE SOSTANZE IN GRADO DI MODIFICARE IL SISTEMA IMMUNITARIO ANCHE SE ALCUNI OLIGOELEMENTI NATURALI IN PAZIENTI CARENTI (ES. ZINCO,VIT.) POSSONO AVERE UN RUOLO POS.

CONCLUSIONI

- **LA VACCINAZIONE CONTRO INFLUENZA A (H1N1) E' NECESSARIA PER RIDURRE L'IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE DELL' EPIDEMIA**
- **L'IMMUNITA' PREGRESSA E LA CROSS REATTIVITA' PARZIALE CON ALTRI VIRUS STAGIONALI SARANNO UTILI PER MITIGARE LA MALATTIA E PER POTENZIARE LA RISPOSTA VACCINALE**
- **IL VACCINO E' SICURO, MA SUI BAMBINI, IN IMMUNODEPRESSI SONO NECESSARIE ALTRE SPERIMENTAZIONI PER DIMOSTRARE EFFICACIA CON UNA SOLA DOSE**

- **L'IMMUNITA' IN ANZIANI E SOGGETTI FRAGILI E' DEBOLE E POTREBBE ESSERE RISCHIOSO LASCIARLI SENZA PROTEZIONE**
- **L'INDUZIONE DI IMMUNITA' VACCINALE DI POPOLAZIONE E' UN RIMEDIO UTILE MA TRANSITORIO E RIPROPORRA' IL PROBLEMA DELLA NUOVA INFLUENZA IL PROSSIMO ANNO**
- **VI E' STATO UN ERRORE DI COMUNICAZIONE CON MESSAGGI SPESSO CONTRADDITTORI A LIVELLO INTERNAZIONALE E NAZIONALE CHE STA CREANDO PROBLEMI GRAVI DI ANSIA NELLA NOSTRA SOCIETA' E NELLA NOSTRA CITTA', SPECIE NELLE SCUOLE.**

(Firenze 1348, La peste)

"……E lasciamo stare, che l'uno cittadino l'altro schifasse, e quasi niuno vicino avesse dell'altro cura, e i parenti insieme rade volte, o non mai si visitassero, e di lontano, era con sì fatto spavento questa tribulazione entrata ne' petti degli uomini e delle donne, che l'un fratello l'altro abbandonava, ed il zio il nipote, e la sorella il fratello, e spesse volte la donna il suo marito, e, che maggior cosa è, quasi non credibile, li padri e le madri i figliuoli, quasi loro non fossero, di visitare, e di servire schifavano……"

G Boccaccio

NO AL PANICO ,NO ALLE MISURE ECCEZIONALI,
NO A RICHIESTEDI ISOLAMENTO

INFLUENZA A H1N1
Tra Dubbi e Certezze … Istruzioni per l'Uso

(Evento ECM n 9034799)

Venerdì 18 settembre 2009 ore 08.30 – 17.00

COMUNE DI ROMA
Palazzo Senatorio- Aula Giulio Cesare
P.zza del Campidoglio - Roma

SISTEMA IMMUNITARIO E VIRUS INFLUENZALI: E' POSSIBILE DIFENDERSI DALLA NUOVA EPIDEMIA?

Prof. Fernando Aiuti
Presidente Commissione Politiche Sanitarie e Presidente Commissione per l'Influenza – Comune di Roma
L. Docente Immunologia Clinica e Malattie Infettive – Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

La pandemia influenzale suina, denominata attualmente da virus influenzale A H1N1, è iniziata nell'aprile 2009 in Messico ed in poche settimane si è estesa dapprima nel continente nord americano e successivamente in Europa, specie in Inghilterra e successivamente nell'emisfero sud. Nonostante le previsioni catastrofiche alla data attuale (21-08-09) dopo 5 mesi dal suo inizio sono state registrati 182.000 casi e 1800 decessi in tutto il mondo. La scarsa diffusione del virus è stata in parte dovuta alle misure preventive, alla situazione climatica nell'emisfero nord e ai farmaci antivirali usati nella fase iniziale come profilassi.

Dai dati preliminari sembra che le persone nate dopo l'epidemia influenzale del 1957 hanno una certa protezione immunitaria dovuta alla presenza ancora in circolo di anticorpi neutralizzanti e forse anche ad una residua immunità cellulo - mediata T dipendente.

Il sistema immunitario è al centro della protezione innata ed adottiva che deve essere usata nella probabile epidemia autunnale – invernale, in quanto le persone con difese immunologiche deboli saranno quelle più esposte al rischio di complicanze (in particolare le polmoniti) causate direttamente dal virus o da microrganismi batterici che costituiscono la principale causa di morte da influenza.

Nella relazione saranno discussi i principali meccanismi immunologici in grado di determinare una maggiore protezione nei soggetti più rischio sia per quanto riguarda la terapia che la prevenzione.

In caso di influenza,anche senza accertamento virologico, ma solo su base clinica l'impiego degli antivirali viene infatti consigliato solo in caso di soggetti appartenenti alle cosiddette categorie a rischio, sia per malattie croniche debilitanti, sia perché affetti da deficit immunologici primitivi e secondari.

La disponibilità del vaccino antinfluenzale contro il virus A H1N1 sarà particolarmente raccomandata in soggetti immunologicamente fragili anche se la risposta immunitaria non sarà probabilmente completamente adeguata come nei soggetti sani.

In questi soggetti (immunodeficienze, neonati, lattanti, donne in gravidanza) a mio avviso la vaccinazione antinfluenzale dovrà essere prioritaria rispetto a tutte le altre categorie da vaccinare e probabilmente preceduta anche dalla vaccinazione sin dal mese di settembre contro la classica l'influenza stagionale. Potrebbe essere utile in questi soggetti ed in anziani raccomandare vaccinazioni verso microrganismi batterici quali l'*Haemophilus influenzae,* il Pneumococco causa delle complicanze gravi e talora letali che avvengono nei soggetti più a rischio colpiti da influenza.

Al momento non sono raccomandate altre sostanze naturali, né farmaci , né vaccini, né immunostimolanti in quanto non in grado di causare una protezione immunologica contro i virus influenzali né di modificare il decorso della influenza nei soggetti che saranno colpiti.

Naturalmente sarà discrezione di medici curanti l'impiego individuale di antibiotici in caso di complicanze batteriche in soggetti a rischio o con complicanze in atto.