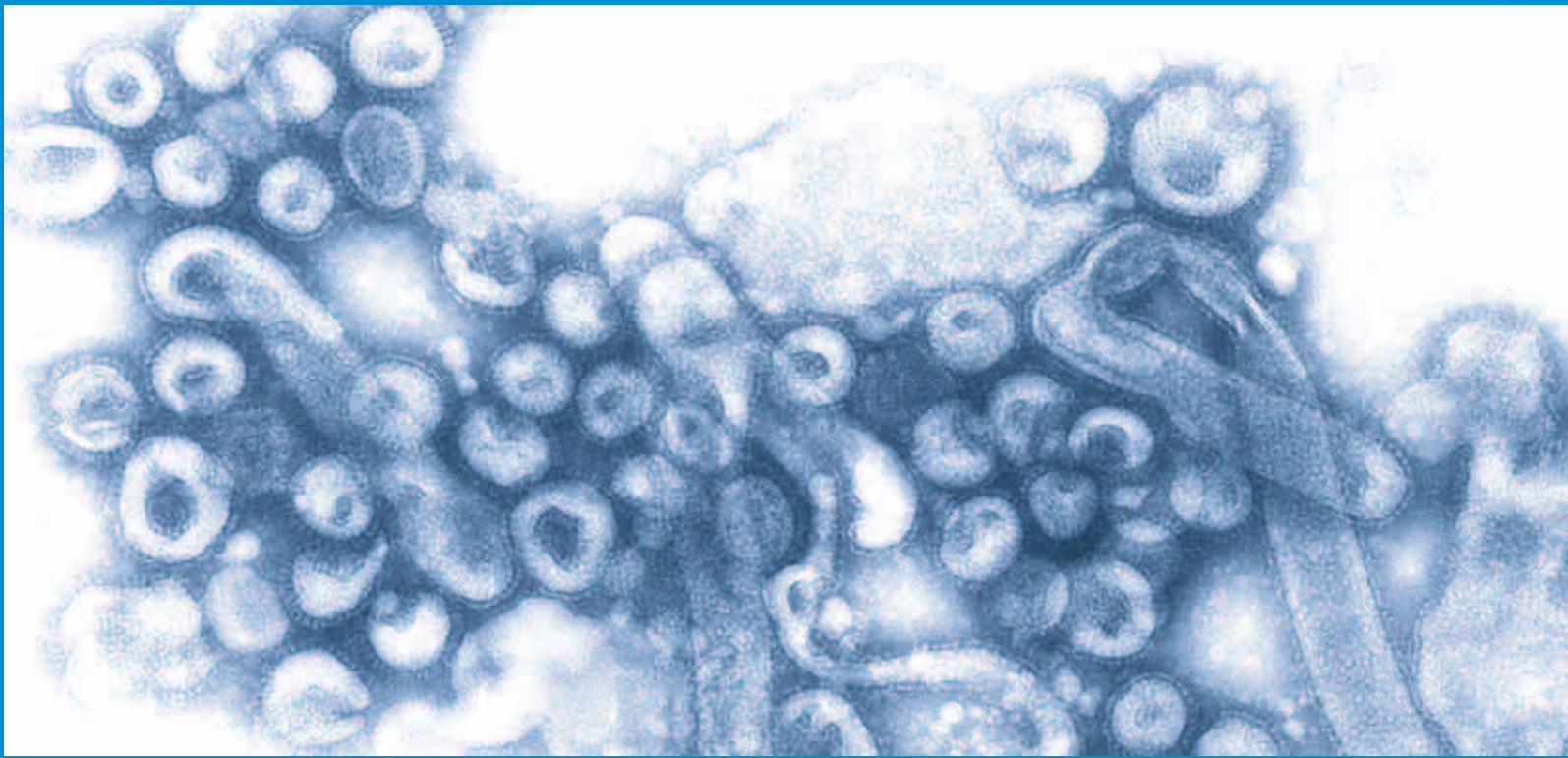


*Influenza aviaria:  
valutazione  
del rischio di pandemia*



*Editree*



World Health  
Organization



# Indice

Prefazione .....	III
Introduzione .....	IV
1. La diffusione di H5N1 nel 2004: una pandemia in attesa? .....	1
2. Insegnamenti dalle precedenti pandemie .....	11
3. Capire l'epidemia nel pollame .....	19
4. Azione contro una minaccia incerta .....	23

## **Influenza aviaria: valutazione del rischio di pandemia**

© *Editree* 2006

Editree S.r.l. - Piazza Diaz, 1 - 20052 Monza (MI)  
Tel. 039/3900728 - fax 039/2316261 - E-mail: info@editree.it

*Traduzione, grafica, impaginazione, fotocomposizione e stampa* a cura di Editree s.r.l.

Originariamente pubblicato dalla World Health Organization nel 2005 col titolo:  
"Avian influenza: assessing the pandemic threat, WHO/CDS/2005/29  
© World Health Organization 2005.

Il Direttore Generale della World Health Organization ha autorizzato l'editore Editree a tradurre questa pubblicazione in italiano; la responsabilità dell'accuratezza della traduzione è solo a carico di Editree.

L'edizione italiana di questo volume è stata realizzata grazie ad un grant educativo di SANDOZ S.p.A.

# Prefazione

Le pandemie di influenza sono associate ad una elevata morbilità, a maggiore mortalità e a notevole disagio sociale ed economico. Nel ventesimo secolo si sono verificate tre di queste pandemie: nel 1918, 1957 e 1968. Nel corso del 2004, il pianeta ha rischiato più di quanto non fosse mai accaduto a partire dal 1968 di affrontare un ulteriore pandemia.

In passato, le pandemie esordivano direttamente con un'improvvisa esplosione di casi che colpivano la popolazione mondiale di sorpresa. Questa volta, abbiamo avuto chiari segnali di avvertimento. Durante il 2004, larga parte dell'Asia ha dovuto far fronte allo scoppio, senza precedenti, di un tipo di influenza aviaria altamente patogena, causata dal virus H5N1, nei polli. Il virus ha superato le difese specie-specifiche infettando anche l'uomo, con un elevato tasso di mortalità. Il monitoraggio dell'evolversi della situazione, coordinato dall'OMS, ha prodotto numerose prove a favore dell'ipotesi che una pandemia possa in effetti essere imminente. Stavolta, però, il pianeta ha la possibilità di difendersi da un virus dal potenziale pandemico prima di esserne colpito.

Prepararsi ad una pandemia pone un dilemma: quale priorità si dovrebbe dare ad un evento imprevedibile ma potenzialmente catastrofico, quando molte esigenze sanitarie attuali ed urgenti restano irrisolte? In una situazione simile, è utile mettere insieme tutte le notizie documentate che possono aiutarci a capire a che punto ci troviamo, cosa può accadere e cosa deve essere fatto. Questa pubblicazione si prefigge proprio tale scopo.

Il virus H5N1 ci ha dato non solo un chiaro segnale d'allarme ma anche il tempo per migliorare la prevenzione. Nel corso del 2004, le preoccupazioni a proposito della minaccia di una pandemia hanno messo in moto una serie di attività, coordinate dall'OMS, che stanno mettendo il pianeta nelle condizioni di affrontare meglio la prossima pandemia, in qualunque momento si verifichi e qualunque sia il virus che la causa. Nondimeno, un mondo così dinamico ed interconnesso come il nostro rimane estremamente vulnerabile. Nessuno può dire se la situazione attuale ci permetterà di scamparla o se si rivelerà il preludio alla prima pandemia del ventunesimo secolo. Dovesse verificarsi quest'ultima evenienza, noi non dobbiamo farci cogliere impreparati.

# Introduzione

Questa pubblicazione valuta il rischio attuale di pandemia sulla base di quello che sappiamo a proposito delle pandemie in genere, dei virus A dell'influenza e, in particolare, del virus H5N1. Inoltre, essa mette insieme alcuni episodi recenti, cifre, prove del passato e alcune previsioni utili per la valutazione della situazione presente e anche per la comprensione delle sue molteplici implicazioni per la salute umana. Le informazioni di base raccolte sui casi umani vengono illustrate in forma di tabelle.

La pubblicazione presenta quattro capitoli. Il Capitolo 1 traccia l'evoluzione dell'esplosione di influenza aviaria altamente patogena da H5N1, nei polli e negli uomini, nel corso del 2004. Per i virus dell'influenza aviaria, quest'ultimo è stato un anno storico, senza precedenti. Mai prima d'allora, infatti, così tante nazioni erano state così largamente colpite dall'influenza aviaria nei polli nella sua forma più letale. Mai prima d'allora, un virus dell'influenza aviaria aveva causato una mortalità tanto elevata negli uomini, con un bilancio che risultava più pesante per bambini e giovani adulti nelle prime decadi di vita. Il capitolo descrive anche alcune nuove inquietanti evidenze sull'evoluzione del virus che sembrerebbero dimostrare l'aggravarsi del rischio. Questi cambiamenti hanno reso la sorveglianza sui casi umani molto più difficile, soprattutto nelle aree rurali.

Il Capitolo 2 considera le pandemie passate come una base per valutare ciò che si potrebbe verificare. Esso riserva particolare attenzione ai pattern di diffusione internazionale, ai gruppi di popolazione particolarmente a rischio e all'efficacia dei vari interventi medici e di igiene che sono stati applicati. Una conclusione è chiara: le pandemie passate sono state tanto imprevedibili quanto i virus che le hanno causate. Mentre il numero di morti è risultato molto variabile, due delle caratteristiche di questi eventi sono risultate comuni. La prima è che essi causano un aumento improvviso e brusco dei bisogni di cure mediche, e ciò a sua volta può comportare un sovraccarico dei servizi sanitari. La seconda è che essi si diffondono molto velocemente in ogni parte del mondo.

Il rischio che il virus H5N1 comporta per la salute umana, sia nell'immediato che in futuro, è strettamente connesso all'esplosione dell'influenza aviaria altamente patogena nei polli, come descritto nel Capitolo 3. Tale capitolo spiega le caratteristiche della malattia e riassume la storia degli eventi precedenti con lo scopo di illustrare la situazione in prospettiva e valutare così le sue implicazioni per la salute pubblica. Nei polli, la diffusione di H5N1 è stata una catastrofe per l'agricoltura. Essa ha colpito proprio la spina dorsale del sistema nelle aree rurali, dove un gran numero di persone dipende dalla coltivazione dei polli per il sostentamento e per il cibo; e anche questo è di interesse per la salute pubblica.

In contrapposizione a questo background, il Capitolo finale considera le numerose attività messe in moto durante il 2004 per migliorare la prevenzione ed evitare ulteriori casi umani. Queste attività variano da un'intensificazione della sorveglianza con più rapidi resoconti, attraverso la caratterizzazione molecolare dei virus, allo sforzo per la creazione di un vaccino. L'OMS, compresi le sue équipes di esperti e gli staff di uffici regionali e nazionali, ha contribuito direttamente a tutte queste attività e ne ha favorito l'ulteriore avanzamento. Il capitolo descrive anche il ruolo dei farmaci antivirali prima e all'inizio di una pandemia, e fornisce anche consigli sull'uso di misure di tipo non medico, come la quarantena e le restrizioni dei viaggi. Da un punto di vista positivo, il capitolo mostra come le preoccupazioni a proposito della minaccia di una pandemia stiano in effetti permettendo alla popolazione mondiale di prepararsi meglio a rispondere ad un'eventuale pandemia futura, causata da un qualunque virus influenzale.

# La diffusione di H5N1 nel 2004: una pandemia in attesa?

**A partire dal 1959, infezioni umane da virus dell'influenza aviaria si sono verificate solo in 11 occasioni. Di queste, ben 6 sono state documentate soltanto dopo il 2003.**

**Casi umani cumulativi di influenza aviaria a partire dal 1959**

Virus	Casi	Decessi
H5N1	70	43
Tutti gli altri virus della influenza aviaria	101	1

In un periodo sconosciuto prima del 1997, il ceppo H5N1 del virus dell'influenza aviaria cominciò a circolare tra le popolazioni dei polli di varie parti dell'Asia, stabilizzandosi lentamente. Come altri virus aviari dei sottotipi H5 e H7, H5N1 inizialmente causava soltanto malattie lievi con sintomi, come ad esempio piume increspate e riduzione della produzione di uova, che sfuggivano al rilevamento. Dopo mesi di circolazione nei polli, il virus mutò in una forma altamente patogena che era in grado di uccidere l'ospite entro 48 ore, con una mortalità prossima al 100%. Il virus prima esplose in questa sua forma altamente patogena nel 1997, poi però non apparve di nuovo. Successivamente, verso la fine del 2003, H5N1 diventò all'improvviso chiaramente visibile e diffuso.

Il primo resoconto di qualcosa di insolito venne dalla Repubblica della Corea, a metà dicembre 2003. I veterinari erano preoccupati della morte improvvisa di un gran numero di polli in un allevamento vicino alla capitale Seul. Il 12 dicembre, l'ufficiale veterinario a capo del servizio nazionale inviò un resoconto d'emergenza alla World Organisation for Animal Health (OIE) a Parigi. La diagnosi iniziale era influenza aviaria altamente patogena – malattia mai riscontrata prima nel Paese. Sia l'origine dell'infezione che le modalità della diffusione venivano indicate come "sconosciute". A partire dal 16 dicembre, la malattia si era estesa ad altre due fattorie, mentre i test di laboratorio avevano identificato l'agente causale: il ceppo H5N1.

Quest'ultima scoperta attirò immediatamente l'attenzione degli esperti della salute. Di tutti i virus nell'ampio pool dell'influenza aviaria, H5N1 è di particolare interesse per la salute umana per due ragioni. Innanzitutto, H5N1, sebbene strettamente patogeno per i volatili, ha una documentata capacità di passare direttamente dagli uccelli agli uomini. In secondo luogo, una volta infettato l'uomo, H5N1 provoca una grave malattia con mortalità molto elevata. Queste due caratteristiche si combinano per fare del virus H5N1 un motivo di preoccupazione per una terza e più importante ragione: il suo potenziale nello scatenare una pandemia particolarmente severa.

Storicamente, le infezioni nell'uomo da parte di virus dell'influenza aviaria sono state estremamente rare. La maggior parte di questi virus ha causato negli uomini solo patologie lievi, spesso sotto forma di congiuntiviti virali, seguite da completa guarigione. H5N1 è stata l'eccezione. Nel primo esempio di infezione umana documentata, il virus ha provocato 18 casi, dei quali 6 sono stati mortali, in Cina, precisamente nell'Hong Kong Special Administrative Region (Hong Kong SAR)\* nel 1997. Questi casi coincidevano con l'esplosione di H5N1 in forma altamente patogena nei polli, negli allevamenti e nei mercati. Molti esperti ritengono che l'abbattimento, entro tre giorni, dell'intera popolazione del pollame della Hong Kong SAR, composta da 1.5 milioni di uccelli, abbia evitato una pandemia attraverso l'eliminazione immediata di ulteriori possibilità di esposizione da parte dell'uomo. La validità di quel provvedimento è stata successivamente confermata dall'evidenza che il virus aveva cominciato a mutare in maniera pericolosa.

Un'importante caratteristica dell'influenza nella Hong Kong SAR è stata la presenza di polmonite virale primaria in forma severa. Quando la polmonite si manifesta nei pazienti con influenza, di solito rappresenta una complicanza causata da un'infezione secondaria da parte di batteri. Nei casi provocati da H5N1, la polmonite era determinata direttamente dal virus, non rispondeva alle terapie antibiotiche e risultava spesso rapidamente fatale. Con un'unica eccezione, nessuno di questi pazienti presentava disturbi preesistenti che potessero giustificare la severità del decorso clinico.

## **Il focolaio d'influenza del 1997 nell'Hong Kong SAR**

Il primo episodio documentato di infezione da H5N1 nell'uomo comprendeva 18 casi, dei quali 6 risultarono fatali. L'età variava da 1 a 60 anni, con più della metà dei casi verificatisi in bambini di età inferiore o uguale a 12 anni.

Nei casi più gravi, le caratteristiche della malattia includevano polmonite virale primaria ed insufficienza multiorgano.

I casi si svilupparono in due ondate successive: 1 caso a maggio e 17 durante i mesi di novembre e dicembre.

Studi molecolari dimostrarono che i virus che infettavano gli uomini da una parte e i polli dall'altra erano virtualmente identici, il che indicava che il virus poteva passare direttamente dai volatili all'uomo. La maggior parte dei casi umani, infatti, potevano essere correlati ad un contatto diretto con pollame infetto.

L'assenza di malattia in due gruppi ad elevata esposizione – allevatori di polli e raccoglitori – indica, però, che tale passaggio di H5N1 dai volatili all'uomo non avviene tanto facilmente.

Anticorpi contro virus del sottotipo H5 furono trovati in campioni di sangue prelevati dai membri della famiglia e dal personale sanitario a stretto contatto con i pazienti. È possibile che si fosse verificata una trasmissione interumana di lieve entità, ma che fosse di scarsa efficacia per cui non aveva causato sintomi o malattia conclamata.

Il focolaio si spense dopo che tutto il 1.5 di milioni di polli dell'Hong Kong SAR fu macellato nell'arco di tre giorni (29-31 dicembre).

Nel febbraio 2003, H5N1 provocò di nuovo infezioni nell'uomo, questa volta in una famiglia dell'Hong Kong SAR con il rilievo anamnestico di un recente viaggio nelle regioni meridionali della Cina. Il padre 33-enne morì, ma il figlio di nove anni guarì. Una seconda figlia, una bambina di otto anni, morì a causa di una grave malattia respiratoria in territorio cinese; il suo caso non è stato studiato e la causa della sua patologia non sarà mai conosciuta. Quel piccolo ma increscioso episodio convinse molti esperti che il virus stava ancora circolando nel territorio della Cina – una parte del mondo a lungo considerata epicentro dell'attività dei virus influenzali e punto d'origine delle pandemie.

L'esperienza dell'Hong Kong SAR del 1997 ha chiaramente dimostrato il potenziale pandemico di H5N1 e ne ha fatto un sorvegliato speciale. Essa, inoltre, ha anche modificato le conoscenze sul modo in cui un nuovo virus pandemico può originarsi. Oltre ad essere altamente instabili e predisposti a piccoli errori di mutazione, i virus dell'influenza hanno un genoma frammentato, costituito da 8 geni che favoriscono facilmente scambi di materiale genetico – come quando si mescolano le carte – quando un ospite è co-infettato da due differenti virus (Box 1). Le pandemie del 1957 e del 1968 sono note proprio per il fatto di essere state provocate da nuovi virus, contenenti sia geni umani che aviari, i quali sono emersi in seguito ad un evento di riassetto in cui virus di due differenti specie avevano co-infettato la stessa cellula scambiandosi i geni. Prima del 1997, si pensava che i maiali fossero il vettore intermedio obbligatorio per il riassetto dei virus, dato che essi posseggono recettori sia per i virus dell'influenza umana sia per quelli dell'influenza aviaria sulle cellule del loro tratto respiratorio. L'episodio dell'Hong Kong SAR, tuttavia, ha dimostrato che gli uomini possono essere direttamente infettati da un virus dell'influenza tipicamente aviaria, come H5N1, e pertanto anch'essi possono servire come vettore per lo scambio di geni tra virus. Questa scoperta ha conferito all'infezione umana da H5N1 un ulteriore significato di allarme che una pandemia potrebbe essere imminente.

\*I riferimenti all'Hong Kong SAR comprendono cenni al territorio prima del 1997.

## **Allarme elevato**

Nel gennaio 2004, i funzionari dell'OMS erano comprensibilmente allarmati per ogni segno che H5N1 potesse nuovamente superare le difese specie-specifiche provocando la malattia nell'uomo. Il 5 gennaio, le autorità vietnamite informarono l'ufficio dell'OMS ad Hanoi di un insolito cluster di grave malattia respiratoria in 11 bambini, precedentemente sani, ricoverati proprio ad Hanoi. Di questi pazienti, 7 erano morti e due versavano in condizioni critiche. Il trattamento con antibiotici non aveva comportato miglioramenti, per cui venne sospettata una causa virale. Fu presa in considerazione l'infezione da virus della SARS, anche se non sembrava probabile. Per ragioni sconosciute, la SARS tendeva a risparmiare i bambini, causando raramente malattie severe, e per questo non è stata mai considerata una malattia pediatrica. All'OMS fu chiesto di contribuire alle ricerche ad Hanoi e furono presi accordi per studiare campioni prelevati dai pazienti nei laboratori di riferimento dell'OMS stessa.

Le preoccupazioni aumentarono l'8 gennaio, quando il Vietnam confermò che, in due allevamenti di una provincia meridionale, un gran numero di polli era stato rapidamente eliminato da un'infezione causata dal virus altamente patogeno H5N1. All'epoca, la parte settentrionale del Paese non aveva ancora dovuto far fronte ad una epidemia nei polli e non c'erano evidenze epidemiologiche che suggerissero un legame tra la patologia non identificata ad Hanoi e l'esposizione al pollame infettato da H5N1. Pur tuttavia, il livello di sospetto era alto e la preoccupazione restava grande.

La situazione si modificò drammaticamente l'11 gennaio, quando un laboratorio di riferimento dell'OMS annunciò il rilevamento di H5N1 nei campioni corrispondenti a 2 dei casi fatali ad Hanoi. La conferma della presenza del virus in un terzo caso fatale avvenne il giorno seguente. Quello stesso giorno, dopo un'altra drammatica

## Una rapida escalation di preoccupazione

### 5 gennaio 2004

Il Vietnam allerta l'OMS per un insolito cluster di malattia respiratoria molto severa in bambini ricoverati in un ospedale di Hanoi.

### 8 gennaio

H5N1 viene ritrovato in polli morti nelle regioni meridionali del Vietnam.

### 11 gennaio

H5N1 – un virus puramente aviario – viene scoperto in campioni prelevati da casi mortali ad Hanoi.

### 12 gennaio

Il Giappone annuncia il rilevamento di H5N1 nei polli, diventando così il terzo Paese affetto in Asia.

### 14 gennaio

L'OMS lancia l'allarme, mettendo in guardia i suoi collaboratori del Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN).

### 19 gennaio

La prima squadra del GOARN arriva in Vietnam, dove sono stati appena confermati 5 casi mortali.

### 23 gennaio

La Thailandia denuncia l'infezione da H5N1 nell'uomo e nei polli.

scoperta, il Giappone denunciò un'ampia diffusione d'influenza aviaria altamente patogena causata dal ceppo H5N1 in un singolo allevamento di polli nel territorio di Kyoto. In Vietnam, l'estendersi dell'epidemia nei polli si stava rendendo rapidamente evidente: nell'arco di tre settimane a partire dal resoconto iniziale, erano stati individuati più di 400 focolai in tutto il Paese, risultando affetti almeno 3 milioni di polli. Un incubo per l'agricoltura era appena iniziato.

La conferma dei casi nell'uomo dava ai focolai di influenza aviaria una nuova dimensione. Ora, infatti, essi rappresentavano un rischio per la salute delle popolazioni residenti nei Paesi colpiti e, verosimilmente, in tutto il mondo. Tutti i pre-requisiti per l'esordio di una pandemia erano stati individuati ad eccezione di uno, vale a dire l'inizio di una efficiente trasmissione da uomo a uomo. Se il virus dovesse migliorare la sua capacità di trasmissione, tutti gli abitanti del pianeta sarebbero vulnerabili all'infezione da parte di un patogeno – trasmesso mediante un colpo di tosse o uno starnuto – completamente estraneo al sistema immunitario umano.

## Box 1. I virus A dell'influenza: imprevedibili, capricciosi e promiscui

- I virus dell'influenza sono raggruppati in tre tipi, indicati con le lettere A, B e C. I virus di tipo C sono comuni ma di solito non causano sintomi o tutt'al più provocano solo malanni respiratori molto lievi. Non sono pertanto considerati preoccupanti per la salute pubblica. I virus di tipo B causano sporadici focolai di malattia respiratoria più severa, soprattutto tra i bambini in età scolare. Sia i virus B che C sono essenzialmente umani; i virus A sono stabili, mentre i tipi A e B sono predisposti alle mutazioni.

- Maggiore preoccupazione destano i virus influenzali di tipo A. Essi hanno caratteristiche che fanno dell'influenza A una delle più moleste fra le malattie infettive meglio conosciute. Questi virus mutano molto più rapidamente dei virus B, e ciò conferisce loro notevole flessibilità. Oltre all'uomo, infettano anche suini, cavalli, mammiferi acquatici e uccelli. Possiedono inoltre un ampio numero di sottotipi, tutti conservati negli uccelli acquatici i quali forniscono quindi una fonte perpetua di virus ed un enorme pool di diversità genetica. Come risultato delle loro singolari caratteristiche, i virus A dell'influenza determinano regolarmente epidemie stagionali nell'uomo che portano ad un pesante bilancio in termini di morbilità e ad una mortalità più elevata, specialmente quando la polmonite si manifesta come complicanza. Ad intervalli ricorrenti ma imprevedibili, i virus dell'influenza A causano pandemie.

- Gli scienziati descrivono questi virus come imprevedibili, capricciosi e promiscui. La loro natura labile ed imprevedibile è ben conosciuta. Dal momento che mancano di un meccanismo di lettura del materiale genetico, i piccoli errori che si verificano quando il virus si replica non vengono identificati e restano senza correzione. Di conseguenza, i virus dell'influenza A subiscono graduali ma costanti cambiamenti del loro assetto genetico. Questa strategia, conosciuta come deriva antigenica, funziona come una sorta di tattica di sopravvivenza a breve termine per il virus: la velocità con

cui si sviluppano lievi variazioni mantiene le popolazioni suscettibili all'infezione. Anche se piccoli, i cambiamenti risultano sufficienti ad eludere le difese del sistema immunitario. Individui protetti, sia per un'infezione pregressa che per una vaccinazione, contro un ceppo virale, non risulteranno protetti quando il successivo virus lievemente modificato arriverà. Perciò un nuovo vaccino\* deve essere prodotto ogni stagione invernale, nei climi temperati, verificandosi quasi sempre epidemie di influenza. I virus influenzali circolano tutto l'anno nelle aree tropicali e subtropicali.

- Un'altra caratteristica ancora è che il patrimonio genetico di questi virus è nettamente frammentato in otto geni. Ciò favorisce l'evento più seriamente temuto: lo scambio di segmenti di geni durante la co-infezione di virus umani ed aviari di influenza, con conseguente creazione di un nuovo sottotipo di virus che sarà interamente o largamente sconosciuto al sistema immunitario dell'uomo. Se il nuovo virus "ibrido" contiene il giusto mix di geni, in grado di causare malattie severe e di consentire una facile e sostenibile trasmissione interumana, esso provocherà una pandemia. Questa strategia, conosciuta come antigenic shift, risulta utile come tattica di sopravvivenza a lungo termine: dal punto di vista immunologico, un nuovo sottotipo di virus ricomincia da zero ed è garantito che trovi una popolazione di ospiti suscettibili molto ampia.

- Le pandemie sono eventi rari ma ricorrenti, invariabilmente associati a grande morbilità, significativa mortalità e considerevole disagio sociale ed economico. La vulnerabilità della popolazione, insieme alla natura altamente contagiosa dei virus influenzali, indicano che tutte le parti del mondo possono essere rapidamente infettate, di solito entro meno di un anno.

\* I vaccini per l'influenza stagionale sono vaccini trivalenti. Essi conferiscono protezione contro due virus influenzali A ed un virus B circolanti in una determinata stagione.

# Insegnamenti dalle precedenti pandemie

**Le pandemie sono eventi globali di notevole entità. Si diffondono in ogni parte del mondo molto rapidamente e causano malattie in più del 25% della popolazione totale.**

Nel corso della storia, più volte è avvenuto che siano esplosi focolai di influenza insolitamente mortali, probabilmente originati nei primi agglomerati urbani dove gli uomini vivevano in luoghi affollati insieme ad animali domestici. Vere e proprie pandemie, caratterizzate da bruschi incrementi di morbilità e mortalità e da una rapida diffusione in tutto il mondo, sono state attendibilmente documentate già a partire dal XVI secolo. Da allora, ogni secolo ha affrontato una media di tre pandemie che si verificavano ad intervalli variabili tra 10 e 15 anni.

La velocità con cui le pandemie possono accerchiare il globo è ben dimostrata dalle stime derivate dalle diverse epoche in cui i viaggi internazionali erano ben più lenti rispetto ad oggi. Per esempio, la pandemia del 1580, cominciata in Asia, si estese a tutti i continenti in poco più di un anno; l'intera Europa fu coinvolta in meno di sei mesi.

Le pandemie sono sempre eventi globali di notevole entità. Essendo causate da un virus altamente contagioso verso cui le popolazioni hanno scarsa o nulla immunità, esse traggono vantaggio dalla suscettibilità pressoché universale all'infezione. Ciò conferisce loro caratteristiche peculiari: si diffondono in ogni parte del mondo molto rapidamente, di solito in meno di un anno, e causano malattia in più di un quarto della popolazione totale. È proprio questo improvviso aumento dei casi di malattia ed il conseguente superamento delle capacità di reazione a rendere le pandemie così distruttive, in aggiunta alla mortalità più elevata che inevitabilmente comportano.

Le pandemie che nei secoli passati hanno colpito le popolazioni mondiali avevano un effetto equivalente, sul piano epidemiologico, ad un'improvvisa alluvione. Cominciavano bruscamente senza segnali di avvertimento, facevano vittime tra le popolazioni con feroce velocità e si lasciavano dietro danni considerevoli. Non potevano essere fermate, ma raggiungevano rapidamente il picco d'attività e quindi si ridimensionavano quasi altrettanto rapidamente rispetto a come avevano esordito. La guarigione, tuttavia, poteva essere ostacolata dalla tendenza delle pandemie a ripresentarsi in una seconda e talvolta anche in una terza ondata, spesso causando patologie ancora più gravi. Le ondate successive cominciavano spesso simultaneamente in varie parti del mondo, aggravando il disagio a livello globale.

Le tre pandemie del XX secolo sono quelle meglio documentate in relazione alla loro origine (Box 3), al pattern di diffusione internazionale e agli effetti. Esse forniscono le basi per l'elaborazione di piani di prevenzione, dal momento che, nel loro insieme, illustrano sia i peggiori che i migliori scenari possibili, mostrano le tante diverse direzioni che una pandemia può prendere e permettono la valutazione di qualche intervento di controllo.

## 1918-1919

Di tutte le pandemie, quella iniziata nel 1918 – in un mondo logorato dalla guerra – è generalmente considerata come l'evento patologico più catastrofico nella storia dell'umanità. Non solo uccise oltre 40 milioni di persone, ma lo fece in meno di un anno. Per avere un termine di paragone, basti pensare che il numero totale di morti tra i militari di tutti i fronti durante la prima guerra mondiale è stato stimato intorno a 8.3 milioni in più di quattro anni.

Fin dall'inizio l'evento si rivelò infausto. I primi focolai furono scoperti contemporaneamente in Europa e in diversi Stati degli USA a marzo del 1918. L'infezione

### Morti stimate (in milioni)

Pandemia del 1918	40
Prima Guerra Mondiale	8.3

### Box 3. L'origine dei virus pandemici

- Un virus pandemico può emergere attraverso due principali meccanismi: ricombinazione e mutazione adattativa.
- L'organizzazione del virus dell'influenza in otto segmenti genici facilita la ricombinazione, che si verifica quando due virus differenti (come l'esemplare aviario H5N1 e quello umano H3N2) infettano la stessa cellula e si scambiano alcuni dei loro segmenti di gene. Se il nuovo virus risultante è in grado di infettare l'uomo, causare patologie serie e diffondersi facilmente da persona a persona in maniera sostenibile, potrà innescare una pandemia.
- Le analisi genetiche e biochimiche dei virus delle pandemie risalenti al 1957 e al 1968 li hanno identificati come virus ricombinanti umani ed aviari. Durante una pandemia, l'agente virale causale risulta dominante rispetto a tutti gli altri virus dell'influenza umana in circolazione. Dopo la pandemia, il virus continua a circolare per decenni, provocando malattie gravi, finché viene sostituito dal successivo ceppo pandemico. Il virus del 1957 (H2N2) ricevette tre dei suoi geni da un virus aviario e i restanti cinque dal ceppo umano circolante H1N1, che aveva causato la pandemia del 1918. Anche il virus del 1968 (H3N2) ottenne tre geni da un "donatore" aviario ed i restanti cinque dal ceppo umano circolante H2N2, responsabile della pandemia precedente. Entrambe le pandemie iniziarono con un'esplosione di casi umani. Nessuna delle due è stata correlata in maniera convincente a focolai d'influenza negli uccelli o in altri animali. Sia per un evento che per l'altro, gli esperti hanno a lungo ritenuto che i maiali, che presentano sulla superficie delle cellule del loro tratto respiratorio recettori sia per virus aviari che per virus umani, servissero come vettore di scambio per la ricombinazione dei segmenti genici.
- La mutazione adattativa è il secondo meccanismo attraverso il quale un virus pandemico può emergere. Questo meccanismo comporta cambiamenti gradualmente nel virus, che si realizzano nel corso di infezioni successive a carico dell'uomo o di altri mammiferi, per la qual cosa un virus aviario acquisisce progressivamente i cambiamenti necessari a migliorare la sua trasmissibilità tra gli umani. Gli esperti hanno stabilito che le modifiche essenziali comprendono l'adattamento dei recettori specializzati nel legame a siti d'interazione sulle cellule aviarie, grazie al quale diventa più facile il legame alle cellule umane. Sono richiesti solo pochi cambiamenti; una volta penetrati in un nuovo ospite mammifero, i virus dell'influenza aviaria evolvono molto rapidamente.
- Dato che la pandemia mortale del 1918 si verificò prima dell'avvento della virologia moderna, la conoscenza sulle caratteristiche del virus è cresciuta lentamente – messa insieme dalla "siero-archeologia" – e rimane incompleta. Gli sforzi per caratterizzare il virus hanno potuto fare affidamento sulle raccolte dei campioni di tessuto prelevati dai soldati Statunitensi e dai civili Britannici che furono sopraffatti dalla malattia, e sui campioni recuperati dai cadaveri di casi mortali conservati dalle gelate dell'Alaska. Finora l'evidenza suggerisce che il virus abbia potuto evolversi attraverso mutazioni adattative di un virus aviario, sebbene ci sia un'importante diatriba se ciò sia accaduto con discreta rapidità o se invece abbia avuto luogo nel corso di un certo numero di anni. Tuttavia, quelle che hanno, fino ad oggi, fallito sono le indagini per trovare la sequenza aminoacidica specifica che distingue i virus aviari altamente patogeni e che si pensa conferisca loro quella particolare abilità, almeno nei volatili, di causare una severa malattia sistemica in aggiunta alla grave patologia respiratoria. Gli studi compiuti non sono ancora stati in grado di determinare cosa abbia reso questo virus così mortale o perché esso colpiva preferibilmente soggetti giovani e sani.
- Il virus del 1918 – H1N1 – fu individuato come causa di una grave malattia suina durante la seconda fase della pandemia, che iniziò nell'autunno del 1918. Probabilmente non si saprà mai se i maiali abbiano giocato un ruolo nell'emergenza del virus o – più probabilmente – siano stati semplicemente vittime casuali di un virus già ampiamente e rapidamente diffuso nell'uomo.

**La prima ondata fu molto contagiosa ma non particolarmente letale, ed il suo significato di segnale d'allarme passò inosservato. Quando l'ondata mortale arrivò, nessun Paese era preparato.**

poi si spostò in lungo e in largo tra l'Europa e gli USA viaggiando sulle navi che trasportavano le truppe e successivamente, via terra e per mare, raggiunse l'Asia e l'Africa. Questa prima ondata, che si verificò in primavera e in estate, fu altamente contagiosa ma non particolarmente letale; il suo valore di segnale d'allarme passò inosservato. Perciò, quando la seconda ondata iniziò verso la fine di agosto, nessun Paese era preparato.

L'esperienza fu senza precedenti. La seconda ondata, che iniziò quasi simultaneamente in Francia, Sierra Leone e negli USA, vide l'esplosione di focolai caratterizzati da un aumento di dieci volte del tasso di morte. La malattia possedeva caratteristiche che non erano state osservate in precedenza e che, fortunatamente,

**La malattia era così grave ed i sintomi così inconsueti che alcuni medici inizialmente temevano un ritorno della peste.**

### **Perché influenza “Spagnola”?**

L'indicazione della pandemia del 1918 come influenza “Spagnola” è in realtà sbagliata, dal momento che non ci sono prove che suggeriscono che la pandemia abbia avuto origine in quel Paese o fosse più severa lì che altrove. I primi casi furono scoperti in Europa e negli USA. Poiché la Spagna era neutrale durante il Primo Conflitto Mondiale, i suoi mass media denunciarono l'epidemia senza riserbo. Si pensa che l'associazione popolare della pandemia del 1918 con la Spagna (soltanto nel nome) sia derivata proprio da quei servizi giornalistici di alto profilo.

non sono state più viste da allora. I decessi per influenza, sia durante epidemie stagionali che pandemie, di solito colpiscono le fasce d'età estreme della vita – bambini ed anziani. La “Spagnola” prediligeva, invece, la fascia centrale e causò la maggior parte delle morti nei giovani e nelle persone sane in età compresa tra i 15 ed i 35 anni. In una completa inversione dei pattern precedenti, il 99% dei decessi avvenne in persone al di sotto dei 65 anni.

Come è lecito aspettarsi, molti dei decessi nel 1918 furono dovuti a polmoniti causate da infezioni batteriche secondarie. L'influenza Spagnola, però, era in grado di provocare anche una forma di polmonite virale primaria, con estese emorragie polmonari, che poteva uccidere anche l'individuo perfettamente sano entro 48 ore o meno. La malattia era così grave ed il suo decorso clinico risultava tanto insolito che la diagnosi di influenza non fu nemmeno presa in considerazione quando comparvero i primi casi. I medici sospettarono un'epidemia di meningite cerebrospinale o, più gravemente, un ritorno della peste.

Le autorità sanitarie risultarono incapaci. Gli antibiotici, che avrebbero potuto prevenire molti decessi da polmonite batterica, non erano ancora stati scoperti. Un vaccino efficace era fuori questione: il primo isolamento di un virus influenzale dall'uomo non avrebbe avuto luogo fino al 1933. Non essendo quindi disponibili adeguati strumenti medici, gli sforzi per il controllo furono concentrati verso provvedimenti più empirici come l'isolamento, la quarantena, una buona igiene personale, l'uso di disinfettanti e la prevenzione di episodi di affollamento. Queste misure furono imposte con gradi variabili di severità e trovarono a loro volta differenti livelli di partecipazione pubblica. Molte persone cominciarono ad indossare mascherine in pubblico, o volontariamente o per obbligo di legge. In alcuni Paesi, gli individui colti a tossire o starnutire senza protezione, in pubblico, venivano multati o imprigionati. Gli istituti pubblici, comprese le scuole, erano spesso chiuse e le assemblee pubbliche erano bandite.

La quarantena e l'isolamento furono ampiamente imposti, ma probabilmente fecero ben poco per fermare realmente il contagio. Come era prevedibile, la quarantena riuscì a ritardare la diffusione fino ad un certo punto ma, non avendo alcun impatto sulla suscettibilità della popolazione, non riuscì a fare nulla per ridurre il numero di quelli che si ammalavano. L'Australia fu una notevole eccezione. Mantenendo una stretta quarantena marittima, questo Paese riuscì a respingere l'arrivo dell'epidemia fino all'inizio del 1919. A quell'epoca, il virus aveva perso parte della sua letalità, per cui l'Australia si trovò ad affrontare un periodo di attività dell'influenza più mite, anche se un po' più lungo, rispetto ad altrove. Anche se meno letale, il virus conservò la sua predilezione per i soggetti giovani e sani, essendosi il 60% dei decessi verificati in persone di età compresa tra i 20 ed i 45 anni.

Si stima che, nel corso della pandemia, il 25%-30% della popolazione mondiale si ammalò. La velocità di diffusione ed il tasso di morte superarono le capacità di reazione ad ogni livello – dai posti letto in ospedale ai luoghi di sepoltura, dai rifornimenti medici alle bare. Nessuna parte del pianeta fu risparmiata. L'India, Paese densamente popolato, subì più di 10 milioni di perdite. Nei Paesi più scarsamente popolati dell'Africa sub-Sahariana, l'epidemia si spostò facilmente dalle città portuali alle zone più remote dell'entroterra, uccidendo 1.5-2 milioni di persone entro poche settimane. Qui, come altrove, gli sforzi per ostacolare la diffusione dell'infezione mediante le quarantene e la chiusura dei supermercati fece davvero poca differenza. Globalmente, gli effetti demografici furono enormi; in molte aree, l'aspettativa di vita diminuì di 10 anni e più.

## **1957-1958**

La pandemia iniziata nel 1957 fu causata da un virus meno virulento di quello responsabile della pandemia del 1918. Inoltre, il pianeta era molto più preparato a difendersi. La virologia moderna aveva già fatto il suo ingresso e le conoscenze sui virus dell'influenza progredivano rapidamente. I vaccini per le epidemie stagionali erano stati elaborati ed avevano già dimostrato il loro valore quale metodo più efficace per la prevenzione; laddove furono usati, infatti, essi ridussero l'incidenza di

**Entro una settimana, i laboratori del network avevano analizzato il virus e lo avevano identificato come un sottotipo completamente nuovo. Utilizzando messaggi radio e dispacci telegrafici, l'OMS lanciò l'allarme alla popolazione mondiale.**

influenza stagionale dei due terzi o anche di più. Erano disponibili anche antibiotici per il trattamento delle eventuali complicanze, compresa la polmonite batterica. Il Global Influenza Surveillance Network dell'OMS – un sistema di monitoraggio virologico e di allarme precoce – aveva superato i 10 anni di attività (Box 4). La pandemia del 1957 fu il suo primo test importante; e si comportò mirabilmente.

All'inizio di maggio, l'OMS ricevette notizie di un'estesa epidemia d'influenza ad Hong Kong e a Singapore. Informazioni successive rivelarono che l'epidemia aveva avuto origine alla fine di febbraio in una singola provincia della Cina, si era diffusa in tutto il Paese durante il mese di marzo ed aveva raggiunto l'Hong Kong SAR verso la metà di aprile. Entro la metà di maggio, il virus era stato isolato dai laboratori del Giappone e di Singapore. Nell'arco di una settimana, i laboratori del network dell'OMS avevano analizzato il virus, identificandolo come un sottotipo di

#### **Box 4. Il programma globale dell'OMS sull'influenza: una rete di "detective" dell'infezione**

- La sorveglianza dell'influenza è il più vecchio programma di controllo della malattia elaborato dall'OMS. Fu realizzato nel 1947 per due particolari preoccupazioni: l'inevitabile ricorrenza, ad intervalli imprevedibili, di pandemie altamente distruttive ed il significativo impatto sanitario ed economico delle epidemie stagionali, che si verificano quasi ogni anno. L'obiettivo, in principio, era quello di ottenere un quadro rappresentativo, a livello globale, di come il virus stava cambiando e cosa significavano questi cambiamenti per la salute umana. Il programma fu organizzato come un network di laboratori deputati allo studio dei virus influenzali circolanti, raccolti da tutto il mondo, e alla documentazione delle alterazioni del patrimonio genetico di questi virus.

- Nell'arco di quattro anni, il network comprendeva 60 laboratori in 40 Paesi. A quell'epoca, quando il mondo era molto meno dinamico ed interdependente di adesso, le autorità sanitarie già riconoscevano l'influenza come una malattia che non può essere mitigata senza uno sforzo di collaborazione internazionale, avendo essa un campo d'azione particolarmente esteso. Dai suoi primi anni in poi, il network ha operato come un modello di collaborazione scientifica internazionale per salvaguardare la salute pubblica: i virus sono resi ampiamente disponibili agli altri laboratori ed alle industrie farmaceutiche nel momento in cui viene scoperta una qualsiasi caratteristica inconsueta.

- Oggi, il Global Influenza Surveillance Network dell'OMS consiste in 113 centri nazionali collocati in 84 nazioni e quattro centri di collaborazione per la ricerca sull'influenza collocati a Londra (Inghilterra), Atlanta (USA), Melbourne (Australia) e Tokyo (Giappone). Un quinto centro di collaborazione, localizzato a Memphis, USA, effettua lavori specializzati sui virus influenzali negli animali. I centri nazionali raccolgono i virus circolanti in diverse parti del mondo. Questi vengono poi inviati ai quattro laboratori di ricerca per indagini approfondite.

Oltre che fornire un complesso quadro globale dei cambiamenti di attività dell'influenza, questo lavoro consente all'OMS di dare consigli, due volte all'anno, sulla composizione dei vaccini considerati più probabilmente in grado di conferire protezione contro le epidemie stagionali, sia nell'emisfero settentrionale che in quello meridionale. Il network dell'OMS ha perciò contribuito in maniera notevole a comprendere l'epidemiologia dell'influenza e ad aiutare i produttori sia assicurandosi che i vaccini per l'influenza contengano i virus più appropriati sia fornendo loro ricche "colture" di virus per la realizzazione del vaccino.

- In un dato anno, i centri nazionali raccolgono circa 200.000 campioni e, di questi, 6500 vengono inviati ai quattro centri di collaborazione per analisi più approfondite. Ogni anno, lo "United States Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) prepara un kit di reagenti per aiutare il global network nella determinazione dei tipi di virus in circolazione. I risultati vengono riferiti direttamente all'OMS. I quattro centri di collaborazione conservano anche parte dei campioni di virus per eventuali confronti storici e per fornire un supporto diagnostico a quei Paesi che fanno fronte a casi inconsueti di influenza, come quelli causati da H5N1. Al momento, 8 laboratori del network effettuano lavori di conferma diagnostica sui virus H5N1. Il sequenziamento dei virus del 2004 ed i confronti con campioni relativi a focolai precedenti hanno prodotto interessanti indicazioni sull'evoluzione del virus e sul significato di possibili esempi di trasmissione interumana. Anche se tutto questo lavoro viene realizzato in maniera abbastanza anonima e riceve scarsa attenzione, è universalmente riconosciuto come un modello di efficiente sorveglianza e di collaborazione internazionale efficace.

- In risposta ai focolai di infezione da H5N1, l'OMS ha ottenuto un considerevole supporto anche da un secondo network di laboratori e di scienziati che conducono ricerche sull'influenza animale.

virus completamente nuovo. Utilizzando comunicati radio e dispacci telegrafici, l'OMS mise in guardia la popolazione mondiale sul rischio imminente dell'inizio di una pandemia, consentendo così ai servizi sanitari di premunirsi in vista della probabile esplosione di casi e di decessi. Campioni del virus furono immediatamente distribuiti alle industrie farmaceutiche di tutto il mondo per la preparazione di un vaccino.

Questa volta, le vie di diffusione internazionale furono seguite dalla rete di laboratori e l'evento fu accompagnato da una serie notevole di studi epidemiologici, clinici e virologici. Nel 1958, l'OMS riunì un gruppo di esperti per discutere di questi lavori e valutare ciò che si era imparato dalla pandemia. Il risultato è un quadro soddisfacente di come una pandemia – probabilmente molto più rappresentativa di quella del 1918 – minacciava la salute, sia globalmente che nei confini dei singoli Paesi.

La velocità di diffusione internazionale fu caratteristicamente elevata. In meno di sei mesi a partire dai primi casi che avevano raggiunto l'Hong Kong SAR, ogni parte del mondo si trovò a far fronte all'infezione. Nell'ambito dei singoli Paesi, tuttavia, il pattern di espansione differiva in maniera vistosa. Nei Paesi tropicali ed in Giappone, l'introduzione del virus fu seguita quasi immediatamente dall'esplosione di una serie di focolai, che rapidamente davano luogo ad una epidemia largamente diffusa nella comunità generale. In Giappone, per esempio, l'influenza fece il suo ingresso alla fine di aprile, si diffuse immediatamente, raggiunse il picco di attività a giugno e scomparve dopo la metà di luglio. Al contrario, sia l'Europa che gli USA attraversarono un periodo di grazia di almeno sei mesi prima che l'epidemia esplodesse in seguito alla manifestazione dei primi casi. Gli epidemiologi ritengono che durante quel periodo si verificò una sorta di "disseminazione" pressoché silente nella popolazione. Le ragioni per cui si ebbe questo ritardo rimangono oscure anche se si crede che possa essere legato alle differenti condizioni climatiche e al periodo di vacanza dalle scuole. In Europa e negli USA, per esempio, l'epidemia comparve in coincidenza con l'apertura delle scuole a settembre, ma rapidamente raggiunse anche il picco. Entro dicembre, il peggio era passato, almeno per la prima ondata.

Una volta cominciata l'epidemia, i pattern di morbilità risultavano notevolmente simili in tutto il mondo. Come nel caso dell'ondata iniziale del 1918, fu registrato un gran numero di casi ed i focolai risultavano spesso esplosivi, ma gli eventi fatali erano molto meno frequenti. La mortalità mostrò un pattern caratteristico, più simile a quello osservato nelle epidemie stagionali, con incremento dei decessi limitato ai bambini e agli anziani. Durante la prima ondata, i casi di malattia furono concentrati soprattutto nelle scuole materne ed elementari; ciò fu attribuito agli stretti contatti che più frequentemente si stabiliscono in luoghi affollati come questi, piuttosto che ad una specifica vulnerabilità età-dipendente. In generale, i contatti e l'affollamento, come osservato anche nelle caserme, favorivano l'espansione dell'infezione. Nella maggior parte dei Paesi, dopo un periodo di 1-3 mesi dalla scomparsa della prima ondata, seguì l'esplosione di una seconda ondata che causò tassi altissimi di malattia e aumento notevole della mortalità. Diversamente dalla prima, che colpì soprattutto bambini in età scolare, quest'ondata si concentrò prevalentemente sugli anziani, il che aiuta a spiegare l'incremento della mortalità. Secondo le stime, l'aumento totale della mortalità corrisponde globalmente a più di 2 milioni di morti.

Come nel 1918, molti Paesi denunciarono un aumento, anche se minore rispetto ad allora, di casi fatali di polmonite senza evidenza di infezione batterica. All'autopsia, l'esame del tessuto polmonare indicava che la morte era avvenuta per effetto di una polmonite virale primaria e i reperti risultavano simili a quelli osservati nel 1918. Nel 1957, tuttavia, la maggior parte di questi decessi interessarono persone con malattie sottostanti e non soggetti precedentemente sani.

I vaccini furono disponibili ad agosto negli USA, ad ottobre nel Regno Unito e a novembre in Giappone. Le quantità, però, erano insufficienti per un uso su scala mondiale. Inoltre, dato che la malattia si dimostrò molto più mite di quella del 1918, le autorità sanitarie presero decisioni contro un ulteriore incremento della produzione del vaccino rispetto alla quantità necessaria per una copertura globa-

**Durante la prima ondata, i casi si concentrarono tra i bambini in età scolare. Ciò fu attribuito agli stretti contatti nei luoghi affollati come le scuole, piuttosto che ad una specifica vulnerabilità.**

**Le misure di quarantena furono applicate in diversi Paesi senza dimostrare in genere grossa efficacia, riuscendo al massimo a ritardare l'inizio di una epidemia di un periodo variabile da poche settimane a due mesi.**

#### **Virus responsabili delle pandemie passate**

1889-1891	H3N8
1918-1919	H1N1
1957-1958	H2N2
1968-1969	H3N2

#### **Perché la pandemia del 1968 fu così mite?**

La mitezza della pandemia del 1968, causata dal ceppo H3N2, potrebbe essere, in parte, il risultato di una parziale protezione contro la forma severa della malattia conferita dalla pandemia del 1957.

Dal momento che quella pandemia fu causata – appena 11 anni prima – dal ceppo H2N2, il sottotipo N2 era lo stesso. Il breve tempo intercorso tra le due pandemie spiega perché larga parte delle popolazioni esposte nel 1957 sarebbe rimasta viva e risultata protetta dalla malattia grave per effetto della precedente esposizione. Si aggiunga il fatto che la pandemia del 1889, causata dal ceppo H3N8, condivideva lo stesso sottotipo HA (H3), che potrebbe aver protetto un sottogruppo di anziani dall'infezione.

le. Allora, come adesso, il problema maggiore era rappresentato dall'inadeguata capacità di preparazione. Paesi con particolari capacità di gestione furono in grado di produrre quantità di vaccino appena sufficienti a proteggere perlomeno i gruppi più a rischio. Nessun Paese aveva capacità di produzione tali da coprire la sua intera popolazione, tanto meno da esportare il vaccino stesso altrove.

Le misure di quarantena furono applicate in diversi Paesi senza dimostrare in genere una grossa efficacia, riuscendo al massimo a ritardare l'inizio di un'epidemia di un periodo variabile da poche settimane a due mesi. Gli esperti dell'OMS scoprirono che la diffusione in determinati Paesi spesso avveniva in seguito a convegni pubblici, come conferenze e festival, dopo i quali l'infezione si diffondeva man mano che i partecipanti tornavano a casa. Il divieto di convegni e la chiusura delle scuole erano considerate le sole misure che avrebbero potuto evitare l'espansione della pandemia di influenza. Anche il rimedio più estremo – la restrizione severa dei viaggi e del commercio internazionale – fu considerato in grado di ottenere niente di più che poche settimane di libertà da una malattia la cui diffusione mondiale potrebbe essere prevenuta, ma mai fermata.

Per le autorità sanitarie, la sfida più grande presentata dalla pandemia del 1957 fu assicurare l'approvvigionamento di adeguati servizi medici ed ospedalieri. I provvedimenti per rallentare la velocità di espansione e quindi ridimensionare il picco d'incidenza dei casi erano considerati giustificati solo se consentivano di assicurare comunque le cure mediche e gli altri servizi essenziali.

## **1968-1969**

La pandemia iniziata nel 1968 fu ancora più lieve di quella del 1957, ma portò con sé una serie di particolari sorprese epidemiologiche. Il primo cenno di un'imminente pandemia venne da un articolo di giornale, pubblicato a metà luglio nel Regno Unito, in cui si descriveva un diffuso focolaio di malattia respiratoria acuta nel sud-est della Cina. Nello stesso mese, la malattia si estese all'Hong Kong SAR, dove raggiunse la sua massima intensità nell'arco di due settimane, causando mezzo milione di casi. Entro pochi giorni, gli scienziati dell'Hong Kong SAR isolarono il virus e lo distribuirono alla rete di laboratori perché lo analizzassero. Il virus venne rapidamente identificato come un nuovo sottotipo e, il 16 agosto, l'OMS lanciò un allarme di possibile espansione mondiale, prevedendo un pattern simile a quello osservato nel 1957, quando il virus si diffuse analogamente a partire da un'area nel territorio della Cina.

E in effetti l'iniziale espansione internazionale somigliava a quella osservata durante il 1957, ma le similitudini finivano qui. Quasi ovunque, i sintomi clinici erano lievi e la mortalità bassa. Nella maggior parte dei Paesi, la malattia si espandeva lentamente rispetto al vistoso pattern di focolai esplosivi visti nelle precedenti pandemie. In alcuni Paesi, l'impatto sull'assenteismo e sui tassi di morte fu scarso o completamente nullo. Gli USA furono un'eccezione notevole, e l'epidemiologia della malattia in quei Paesi fu una delle più interessanti caratteristiche della pandemia.

L'epidemia negli USA iniziò a settembre in California, dove fu portata dalle truppe di ritorno dal Vietnam, e si diffuse verso est infettando l'intera nazione entro la fine di dicembre. Durante le prime due settimane di gennaio, si verificò un incremento significativo dei decessi per polmonite correlata all'influenza, soprattutto nei soggetti anziani. In totale, negli USA si ebbero 34.000 morti in più, in particolare proprio tra gli anziani. In netto contrasto, il Canada fece fronte ad un incremento relativamente contenuto dell'incidenza di malattia e praticamente non subì aumenti significativi della mortalità. Un quadro simile fu osservato in buona parte dell'Europa, dove i sintomi risultavano lievi e l'aumento della mortalità trascurabile. Nel Regno Unito, per esempio, l'epidemia cominciò a dicembre del 1968, progredì a ritmo lento fino all'inizio di aprile del 1969 e non fu associata all'incremento improvviso o significativo delle richieste di assistenza medica o di servizi ospedalieri. Le morti per malattie simil-influenzali e polmonite furono in quel periodo meno dell'anno precedente.

**Ancora una volta, il vaccino arrivò troppo tardi. Sebbene la produzione del vaccino fosse cominciata entro due mesi dall'isolamento del virus, solo 20 milioni di dosi erano pronte quando l'epidemia raggiunse il picco negli USA.**

Sebbene non siano disponibili stime affidabili sulla mortalità, l'eccesso globale di mortalità fu probabilmente di circa un milione. Molti sforzi sono stati compiuti per interpretare la relativa mitezza di questa pandemia. Dato che il virus risultava geneticamente simile ai virus delle precedenti pandemie, compreso quello più recente del 1957, almeno una parte della popolazione mondiale probabilmente aveva una protezione parziale o contro l'infezione o contro la forma grave della malattia. La comparsa di grosse epidemie in periodi differenti in diverse parti del mondo fu un'altra fortunata, ma curiosa caratteristica. Molti Paesi tropicali affrontarono l'epidemia solo all'inizio del 1969. Per ragioni sconosciute, il Giappone fece fronte a numerosi casi importati all'inizio della pandemia, ma fu risparmiato da un'epidemia di grossa entità fino a metà gennaio del 1969. Ancora una volta, però, quantità insufficienti di vaccino arrivarono troppo tardi. Nonostante la preparazione del vaccino fosse iniziata entro due mesi dall'isolamento del virus, solo 20 milioni di dosi erano pronte quando l'epidemia raggiunse il picco negli USA.

## **Insegnamenti dalle tre pandemie del secolo scorso**

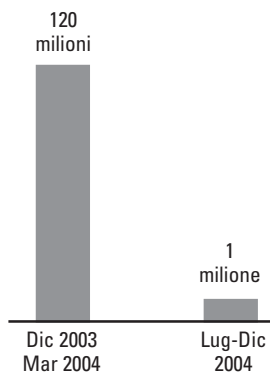
1. Le pandemie si comportano in maniera tanto imprevedibile quanto i virus che le causano. Durante il secolo scorso, sono state osservate molte variazioni nella mortalità, nella gravità della malattia e nei pattern di diffusione.
2. Un'interessante caratteristica, importante per l'elaborazione di piani di prevenzione, è la rapida insorgenza dei casi ed il loro incremento esponenziale in un periodo di tempo molto breve, spesso misurato in settimane. La gravità della malattia causata dal virus, che non è nota in anticipo, avrà influenza sulla capacità dei servizi sanitari, compresi gli ospedali, di farcela, anche se un improvviso aumento delle richieste di cure mediche avrà sempre luogo.
3. Indipendentemente dalla letalità intrinseca del virus, la sua capacità di provocare malattie severe in gruppi d'età non tradizionali, vale a dire giovani adulti, è un aspetto determinante dell'impatto complessivo di una pandemia. Le pandemie più miti sono caratterizzate da malattia grave ed aumento dei decessi nelle fasce estreme della vita (bambini ed anziani).
4. Il potenziale epidemiologico di un virus tende a distribuirsi attraverso una serie di ondate. Gruppi di età ed aree geografiche risparmiate inizialmente, probabilmente si dimostrano vulnerabili durante la seconda ondata. Le ondate successive hanno la tendenza ad essere più severe, ma per motivi differenti. Nel 1918, il virus mutò, nell'arco di pochi mesi, in una forma molto più virulenta. Nel 1957, i bambini in età scolare furono i vettori primari per l'espansione nella comunità generale durante la prima ondata. La seconda ondata raggiunse gli anziani, gruppo tradizionalmente a rischio di malattia severa con complicanze mortali.
5. La sorveglianza virologica, condotta dal network di laboratori dell'OMS, ha giocato un ruolo vitale nell'assicurare una tempestiva conferma dell'esordio di una pandemia, nel lanciare l'allarme ai servizi sanitari, nell'isolare e caratterizzare il virus, e nel renderlo disponibile per la produzione di un vaccino.
6. Nel corso dei secoli, la maggior parte delle pandemie hanno avuto origine in zone dell'Asia densamente popolate dove gli uomini vivono a stretto contatto con anatre e suini. In questa parte del mondo, sia la sorveglianza per l'influenza animale che quella per i cluster di malattie respiratorie inconsuete nell'uomo svolgono un'importante funzione di precoce segnale d'allarme.
7. Alcuni interventi di salute pubblica possono aver ritardato la diffusione internazionale delle pandemie passate, senza però poterle fermare del tutto. La quarantena e le restrizioni sui viaggi hanno infatti mostrato scarsi effetti. Dal momento che l'espansione dell'infezione nell'ambito di un Paese è stata associata ai contatti stretti e all'affollamento, il divieto temporaneo di riunioni pubbliche e la chiusura delle scuole sono considerate misure potenzialmente efficaci. La velocità con cui la pandemia di influenza raggiun-

ge il picco e poi scomparire indica che non è necessario imporre tali misure per periodi prolungati.

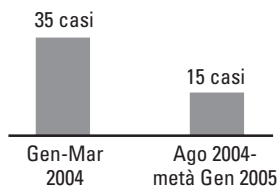
8. Riuscire a rallentare la diffusione è auspicabile, dato che ciò può ridimensionare il picco epidemiologico, spalmando così i casi in periodi di tempo più lunghi. Avendo un minor numero di malati in un determinato momento, aumenta la probabilità che gli interventi medici e gli altri servizi essenziali continuino ad essere assicurati, migliorando così la capacità di affrontare uneventuale incremento delle richieste di assistenza.
9. L' impatto dei vaccini su una pandemia, sebbene potenzialmente notevole, resta da dimostrare. Nel 1957 e nel 1968, i produttori farmaceutici risposero rapidamente, ma le limitate capacità di produzione portarono alla distribuzione, in ritardo, di quantità inadeguate ad avere un impatto sufficiente.
10. Paesi con possibilità di autoproduzione saranno i primi a ricevere il vaccino.
11. La tendenza delle pandemie ad essere più severe nelle ondate tardive può prolungare il tempo prima che grosse quantità di rifornimento del vaccino siano necessarie per prevenire la forma grave della malattia nelle popolazioni ad alto rischio. L'intervallo tra ondate successive, tuttavia, potrebbe essere solo di un mese.
12. Nel miglior scenario immaginabile, una pandemia causerà un aumento della mortalità nelle età estreme della vita e in persone con malattie croniche sottostanti. Dato che questi gruppi a rischio sono gli stessi anche durante le epidemie stagionali, i Paesi con buoni programmi di vaccinazione annuale avranno esperienza nella logistica di amministrazione del vaccino almeno rispetto a questi gruppi, che richiederebbero una protezione prioritaria in caso di pandemia. Benché una simile strategia sia in grado di ridurre l'eccesso di mortalità, l'aumento notevole ed improvviso di morbilità e di una conseguente richiesta elevata di cure mediche, dovrebbe nondimeno essere anticipata.

# Capire l'epidemia nel pollame

## Epidemie nel pollame



## Casi umani, Thailandia e Vietnam insieme



## Precedenti epidemie di influenza aviaria altamente patogena in tutto il mondo

1959	Scozia	H5N1
1963	Inghilterra	H7N3
1966	Ontario (Canada)	H5N9
1976	Victoria (Australia)	H7N7
1979	Germania	H7N7
1979	Inghilterra	H7N7
1983-1985	Pennsylvania (USA) <sup>a</sup>	H5N2
1983	Irlanda	H5N8
1985	Victoria (Australia)	H7N7
1991	Inghilterra	H5N1
1992	Victoria (Australia)	H7N3
1994	Queensland (Australia)	H7N3

Le possibilità che si verifichino ulteriori casi umani o che emerga un virus pandemico sono strettamente legate alla presenza del virus H5N1 nel pollame. La speranza che una situazione potenzialmente esplosiva venga bloccata dall'eliminazione del virus – come è successo per la SAR a Hong Kong nel 1997 – si è notevolmente affievolita. Nel corso del 2004, sono aumentate le evidenze che il virus sia diventato endemico in Asia. Con il passare del tempo, diversi Paesi sul punto di dichiarare finita l'epidemia sono tornati indietro per la scoperta della malattia in un'altra fattoria.

Anche se solo pochissime epidemie, che colpivano ancor meno uccelli, sono state definite nella seconda metà dell'anno, la minaccia per l'uomo è diventata ancora maggiore. Il virus non sta più provocando grandi e importanti epidemie nelle fattorie commerciali. Né i lavoratori del pollame o i macellai sono diventati un gruppo ad alto rischio, un possibile bersaglio per misure preventive. Piuttosto, il virus è diventato silente: i casi umani si stanno verificando attualmente senza un'esposizione riconoscibile all'H5N1 attraverso il contatto con uccelli malati o morti. Questo cambiamento ha creato un aumento di rischio per la comunità soprattutto per le numerose casalinghe rurali e – per ragioni ancora non chiare – anche per i bambini e i giovani adulti. La reale importanza della minaccia può essere mascherata nelle aree rurali dove la sorveglianza è scarsa e le malattie respiratorie, comprese le polmoniti, sono frequenti.

Come tutti i virus dell'influenza A, l'H5N1 muta continuamente, anche se la direzione di questi cambiamenti non può essere prevista. Se il virus continua ad espandere il suo spettro di ospiti uccelli e mammiferi, le prospettive per eliminare la malattia negli animali diventeranno sempre più misere. La comprensione dell'epidemia da H5N1 nel pollame, e delle sue particolari caratteristiche rispetto alle precedenti epidemie, si aggiungerebbe al totale delle informazioni utili per la valutazione della severità della situazione attuale e delle sue implicazioni per la salute pubblica.

## La malattia negli uccelli: dalle caratteristiche piume arruffate al pollo "Ebola"

L'influenza aviaria, precedentemente nota come piaga dei polli, è stata riconosciuta per la prima volta come malattia severa dei polli in Italia nel 1878. Decenni più tardi, nel 1955, diversi studi hanno dimostrato che la malattia era provocata da virus dell'influenza A. Da allora, i virus dell'influenza A di tutti i sottotipi sono stati riconosciuti in più di 90 specie di uccelli selvatici apparentemente sani.

Gli uccelli acquatici selvatici, per la maggior parte anatre, sono i più frequenti portatori di una grande varietà di virus. È oggi noto che gli uccelli selvatici acquatici, gabbiani, uccelli costieri sono il serbatoio naturale di tutti i virus dell'influenza A. Questi uccelli portano il virus senza sviluppare sintomi – presumibilmente da centinaia di anni – in una relazione che rappresenta l'ottimale adattamento di un virus al suo ospite. Questo enorme, stabile, benigno e perenne serbatoio di virus è anche molto mobile. Gli uccelli migratori possono portare virus attraverso grandi distanze ed eliminarne grandi quantità nelle loro feci, restando sempre in perfetta salute.

Altre specie di uccelli, compreso il pollame domestico, sono meno fortunate. Nel pollame l'influenza aviaria provoca due distinte forme di malattia – una frequente

1994-1995	Messico <sup>a</sup>	H5N2
1994	Pakistan <sup>a</sup>	H7N3
1997	Nuovo Galles (Australia)	H7N4
1997	Hong Kong SAR <sup>a</sup>	H5N1
1997	Italia	H5N2
1999-2000	Italia <sup>a</sup>	H7N1
2002	Hong Kong SAR	H5N1
2002	Cile	H7N3
2003	Olanda <sup>a</sup>	H7N7
2004	Pakistan	H7N3
2004	Texas (USA)	H5N2
2004	British Col. (Canada) <sup>a</sup>	H7N3
2004	South Africa	H5N2

<sup>a</sup>Epidemie con diffusione significativa in numerose fattorie, che hanno provocato grandi perdite economiche.

### Test per influenza aviaria altamente patogena

Il metodo standard utilizzato per determinare se un virus dell'influenza aviaria sia altamente patogeno richiede tempo. Il metodo comprende l'inoculazione di virus infettante in almeno otto polli di 4-8 settimane di età, suscettibili. Se il 75% dei polli (sei su otto) muore entro 8 giorni, il ceppo virale è considerato altamente patogeno. Poiché si tratta di un lavoro a contatto con un virus altamente letale, l'esame va effettuato in laboratori ad alta sicurezza.

Alcuni virus di influenza aviaria uccideranno sei o più polli entro 48 ore o meno. In questo caso, i risultati dei test saranno disponibili più rapidamente.

Un test addizionale comprende il sequenziamento del virus. Tutti i virus dell'influenza aviaria altamente patogeni mostrano una sequenza di aminoacidi distintiva, localizzata al cosiddetto "sito di clivaggio", nota per l'associazione con alta letalità.

e lieve, l'altra rara e altamente letale. Considerevoli evidenze circostanziali indicano che i virus, nella loro forma meno patogena, vengono a contatto con il pollame portati dagli uccelli selvatici. Questa evidenza è stata ulteriormente confermata dal fatto che le epidemie sono state osservate più spesso nel pollame che aveva avuto contatto diretto con uccelli selvatici, spesso attraverso la condivisione delle stesse fonti di acqua.

Nella forma lieve dell'influenza aviaria, i segni di malattia variano dalle sole penne arruffate e ridotta produzione di uova, ai tipici sintomi respiratori. L'epidemia può essere così lieve da non essere diagnosticata a meno che non si fanno test specifici per il virus. Al contrario, la seconda forma molto meno frequente è difficilmente sottovalutata, poiché è caratterizzata da un esordio improvviso di malattia severa, contagio rapido e da una mortalità che può arrivare al 100% in 48 ore. In questa forma, il virus non solo colpisce il tratto respiratorio, come nella forma lieve, ma invade anche diversi organi e tessuti, provocando massive emorragie interne che gli hanno fruttato il nome di "Ebola" dei polli.

## Virus H5 e H7: sempre causa di allarme

I virus che possono provocare influenza aviaria altamente patogena sono di solito limitati ai sottotipi H5 e H7. Alcune varianti tra questi due sottotipi sono capaci di provocare una malattia fortemente letale, ma non tutti lo fanno, poiché è necessario un passaggio intermedio. I virus altamente patogeni non hanno un serbatoio naturale. Piuttosto, emergono per mutazione, quando un virus, trasportato nella sua forma mite da un uccello, viene a contatto con il pollame. Una volta arrivato nel pollame, il virus precedentemente stabile inizia a replicarsi rapidamente, e può mutare, in un periodo di tempo imprevedibile, in una versione altamente letale dello stesso ceppo inizialmente mite. È questa capacità di rapida mutazione, da una forma lieve ad una estremamente letale, che rende il ritrovamento di un'infezione da H5 o H7 nel pollame, sempre preoccupante. Se la malattia viene diagnosticata abbastanza precocemente, e vengono attuate misure aggressive di controllo, il virus lieve può essere eliminato prima che abbia l'opportunità di trasformarsi nella forma altamente patogena.

Le epidemie di influenza aviaria poco patogena sono state descritte in tutto il mondo, ma la frequenza e la dimensione delle epidemie varia nei diversi Paesi, nelle diverse regioni e tra i diversi sistemi agricoli. Prima del 2004, le epidemie di influenza aviaria altamente patogena erano considerate rare. Anche se l'epidemia del 1878 in Italia, che provocò un'altissima mortalità nei polli, era quasi certamente dovuta a una forma altamente patogena, la prima conferma ufficiale di epidemia di influenza aviaria altamente patogena è stata riportata nel 1959. Da allora, 24 epidemie sono state riconosciute in tutto il mondo, di cui 14 negli ultimi 10 anni. La maggioranza ha mostrato una limitata diffusione geografica, poche sono rimaste confinate ad una singola fattoria o a un singolo allevamento, e solo una si è diffusa a livello internazionale. Tutte le epidemie più grandi hanno provocato grosse difficoltà di controllo, richiedendo tipicamente due-tre anni per l'eliminazione del virus. Dal 1959, nessuna epidemia ha avuto le stesse dimensioni di quella da H5N1 del 2004 in Asia.

Le più importanti misure di controllo sono la rapida uccisione di tutti gli uccelli esposti o infetti, il trattamento appropriato delle carcasse e la quarantena e la rigorosa disinfezione delle fattorie. Le restrizioni dei movimenti del pollame vivo, sia all'interno di un Paese che tra un Paese e l'altro, sono un'altra importante misura di controllo. La rigida applicazione di queste misure, anche se possibile nelle fattorie commerciali, è virtualmente impossibile nelle aree rurali dove polli e anatre girano liberamente e si mischiano agli uccelli selvatici o bevono dalla stessa acqua. La contaminazione fecale delle scorte di acqua è considerata una delle forme più efficienti di trasmissione del virus da parte degli uccelli selvatici. Inoltre, le anatre domestiche attraggono le anatre selvatiche e rappresentano un legame significativo nella catena di trasmissione tra uccelli selvatici e allevamenti domestici.

I virus dell'influenza aviaria altamente patogeni erano probabilmente endemici in Europa e Asia nei primi del 1900, fino alla metà degli anni '30. L'endemicità di

**I virus dei sottotipi H5 e H7 possono rapidamente mutare da una forma mite ad una altamente letale. Il loro ritrovamento nel pollame desta sempre grande preoccupazione.**

**L'H5N1 oggi appare strettamente confinato ad alcune regioni dell'Asia. Altre caratteristiche uniche dell'epidemia suggeriscono che il virus stia cambiando in maniera pericolosa.**

questi virus non è stata più descritta da allora. Anche nelle aree dove le epidemie avevano la tendenza a ricorrere, le differenze nei virus causali ne hanno suggerito l'introduzione indipendente da parte di uccelli selvatici, anche perché molte aree sono localizzate lungo le principali vie di volo degli uccelli migratori.

## L'epidemia del 2004: la più grande – e la più pericolosa – registrata

Confrontate con il passato, le epidemie del 2004 del virus dell'influenza aviaria altamente patogeno H5N1 in Asia, sono chiaramente senza precedenti per quanto riguarda la scala geografica e l'endemicità dei virus, che ora sembrano strettamente localizzati in alcune regioni dell'Asia. Altre caratteristiche uniche dell'epidemia suggeriscono che la complessa ecologia dei virus influenzali stia cambiando in maniera pericolosa. Le anatre domestiche sono note per l'escrezione di H5N1 nella sua forma più patogena anche se – come le anatre selvatiche – restano del tutto sane. Possono così perpetuare la trasmissione del virus in maniera silente, ai polli o ad altro tipo di uccelli e potenzialmente anche agli uomini. La recente diagnosi di H5N1 altamente patogeno in uccelli migratori morti – a lungo considerati portatori asintomatici — può suggerire cambiamenti pericolosi, ma sono necessarie ulteriori ricerche prima di poter raggiungere qualunque conclusione.

La storia di tutte le infezioni umane note da virus dell'influenza aviaria rivela la significatività delle epidemie del 2004 per la salute dell'uomo (Tabella 3). Questa ha provocato il maggior numero di casi severi nell'uomo, mai registrato. Rispetto all'epidemia di Hong Kong SAR del 1997, l'epidemia di H5N1 del 2004 nell'uomo è stata molto più letale.

**Tabella 3. Infezioni umane documentate con virus dell'influenza aviaria**

Data	Paese/area	Ceppo	Casi	Decessi	Sintomi	Fonte
1959	USA	H7N7 <sup>a</sup>	1 (uomo di 46 anni)	0	Respiratori	Viaggi oltreoceano
1995	Regno Unito	H7N7	1 (donna di 43 anni)	0	Congiuntivite	Anatre domestiche (dividevano il lago con uccelli migratori)
1997	Hong Kong SAR	H5N1 <sup>a</sup>	18	6	Respiratori, polmonite	Pollame
1998	Cina (Guangdong)	H9N2	5	0	Sconosciuti	Sconosciuta
1999	Hong Kong SAR	H9N2	2 bambine (4 anni e 13 mesi)	0	Respiratori	Pollame per la bambina di 4 anni; sconosciuta per quella di 13 mesi
2003 (Feb)	Hong Kong SAR <sup>b</sup>	H5N1 <sup>a</sup>	2 (ragazzo di 9 anni e suo padre di 33)	1	Respiratori	Sconosciuta
2003 (Mar)	Olanda	H7N7 <sup>a</sup>	89	1 (veterinario di 57 anni)	Congiuntivite (polmonite, insufficienza respiratoria in un caso fatale)	Pollame
2003 (Dic)	Hong Kong SAR	H9N2	1 bambino (5 anni)	0	Respiratori	Sconosciuta
2004	Vietnam	H5N1 <sup>a</sup>	33	25	Respiratori	Pollame
2004	Thailandia	H5N1 <sup>a</sup>	17	12	Respiratori	Pollame
2004	Canada	H7N3 <sup>a</sup>	2	0	Congiuntivite	Pollame

<sup>a</sup>Altamente patogeno per il pollame.

<sup>b</sup>Possibile infezione in Cina.

**L'OMS ha dato alcuni consigli per la preparazione di pollame per il consumo**

**1. Evitare la contaminazione**

Separare la carne cruda da quella cotta o pronta per essere mangiata. Non usare lo stesso bancone o lo stesso coltello per preparare carne cruda e quella da mangiare. Non maneggiare sia carne cruda che cotta senza lavarsi le mani nel frattempo, e non mettere la carne sullo stesso piatto o sulla stessa superficie su cui era prima di essere cucinata.

**2. Cuocere a fondo**

La cottura completa inattiverà il virus. Assicurarsi che la carne di pollo raggiunga i 70°C o che la carne non sia rosa e che non ci siano succhi rosa.

**3. Stare attenti con le uova**

Anche le uova possono trasportare patogeni, come i virus dell'influenza aviaria, sul guscio o al loro interno. Bisogna fare attenzione nel maneggiare uova crude e i loro gusci. Lavare i gusci in acqua e sapone e lavarsi poi le mani. L'albume d'uovo non dovrebbe essere crudo o liquido. Non utilizzare uova crude o poco cotte in cibi che non saranno cotti successivamente.

**4. Tenere pulito**

Dopo aver maneggiato o trattato uova o pollame crudo, lavare a fondo le mani e tutte le superfici e gli utensili utilizzati, con acqua e sapone.

## Uova e polli: c'è rischio per i prodotti del pollame?

Come regola generale, l'OMS raccomanda che tutte le carni, comprese quelle derivate dal pollame, siano completamente cotte, in modo che tutte le parti raggiungano una temperatura interna di 70°C. Questa temperatura ucciderà il virus influenzale e renderà sicura qualunque tipo di carne cruda eventualmente contaminata da H5N1.

Nei Paesi colpiti da epidemie di H5N1, anche le uova andrebbero cotte completamente, poiché alcuni studi hanno rilevato la presenza di virus nelle uova crude.

Fino ad oggi, le ricerche epidemiologiche non hanno correlato nessun caso umano al consumo di prodotti del pollame. Forti evidenze, comunque, indicano un rischio maggiore per l'esposizione al virus durante la macellazione di carni infette e durante la loro preparazione per la cottura. Il rischio è aumentato dalla pratica, comune tra i contadini rurali, di uccidere e mangiare tutto il pollame – anche quello che mostra chiari segni di malattia – una volta che gli uccelli di un allevamento iniziano a morire. In tali circostanze, la persona che macella o prepara un uccello malato sviluppa una forma fatale di malattia, mentre gli altri membri della famiglia che hanno partecipato solo al pasto, no.

Si pensa che la grande epidemia in tigri in cattività, che si è verificata a ottobre in Thailandia, sia legata alla contaminazione del cibo con carcasse di pollo intero. Se questa ipotesi viene confermata, fornirà ulteriori evidenze che il contatto con la carne cruda delle carcasse di pollo possa essere una fonte significativa di esposizione al virus.

# Azione contro una minaccia incerta

## Paesi con epidemie da H5N1 nel pollame, 2004

Cambogia
Cina
Indonesia
Giappone <sup>a</sup>
Repubblica Democratica del Lao
Malesia <sup>a</sup>
Repubblica di Corea <sup>a</sup>
Thailandia
Vietnam

<sup>a</sup>Paesi considerati liberi da malattia (Gennaio 2005) secondo i criteri OIE.

Quando sono stati rivisti gli eventi che riguardavano l'infezione da H5N1 del 2004, gli esperti hanno potuto definire solo alcune conclusioni. Il virus H5N1 ha un potenziale pandemico considerevole. Il mondo non ha più affrontato una pandemia dal 1968. L'ecologia dei virus è cambiata in modo da aumentarne le capacità di determinare una possibile pandemia. Sulla base dei pattern ricorrenti delle precedenti pandemie, la prossima sarebbe in ritardo. Qui finiscono le certezze. Non si può sapere se l'H5N1 migliorerà la sua trasmissibilità, e quando questo possa accadere. I virus dell'influenza sono sopravvissuti per migliaia di anni a causa della loro intrinseca capacità di cambiare e nascondersi. Queste proprietà definiscono anche le possibilità di nuove sorprese che un virus altamente mutevole e labile potrebbe portare.

Gli epidemiologi possono oggi indicare almeno tre condizioni, non definite all'inizio del 2004, in seguito diventate chiare. Primo, il virus è ora fermamente legato al pollame di alcune zone dell'Asia. Anche se la maggior parte dei Paesi affetti ha intrapreso campagne massive per eliminare la malattia nel pollame, solo pochi ci sono del tutto riusciti. Anche in questi pochi casi, il rischio che la malattia possa essere re-introdotta resta sempre presente.

Secondo, non esiste alcun gruppo ad alto rischio definito, possibile bersaglio di misure protettive. In maniera sorprendente, nessun caso di infezione da H5N1 si è verificato nei lavoratori del pollame, nei macellai, nei veterinari, o nei laboratoristi. Né ci sono stati casi in operatori sanitari, nonostante le varie occasioni di contatto ravvicinato non protetto con pazienti severamente malati. Al contrario, la popolazione più colpita è costituita da contadini e dalle loro famiglie, queste persone costituiscono realmente il gruppo a più alto rischio.

Terzo, la minaccia di salute per questo gruppo si è unita alla crescente presenza di casi umani in assenza di epidemie documentate nel pollame. Senza l'allarme dato dalla presenza di pollame malato o morto, le popolazioni rurali – che ne dipendono per la sopravvivenza – non saranno consapevoli della necessità di precauzioni particolari nel maneggiare, nel macellare, e nel preparare il pollame stesso. I medici, anche, potrebbero sottovalutare la possibilità di un'infezione da H5N1 quando non sia evidente un'esposizione al virus.

Anche se l'H5N1 ha un grande potenziale pandemico, ulteriori casi sporadici e di cluster familiari occasionali possono verificarsi in qualunque momento nelle aree rurali dove il virus adesso è endemico. Ogni nuovo virus emergente che colpisce in maniera sproporzionata i giovani e i soggetti sani e causa una malattia estremamente severa con mortalità molto alta, deve destare il massimo interesse pubblico. Una stretta sorveglianza dei casi di malattia è essenziale, come anche il tentativo di adeguare i mezzi di prevenzione alla situazione presente e alla ricerca di trattamenti efficaci. Nello stesso tempo, comunque, le conseguenze di una pandemia sono potenzialmente così devastanti che il monitoraggio del rischio – dalle caratteristiche epidemiologiche a quelle molecolari del virus – deve comunque restare una priorità.

## Previsioni e dilemmi

Anche se non può essere prevista la prossima pandemia, sono stati fatti diversi sforzi per stimarne le conseguenze, misurate principalmente come numero atteso

**Indipendentemente dalla minaccia della pandemia, ogni nuovo virus emergente che provoca una malattia fatale in giovani e in soggetti sani deve essere considerato con grande attenzione.**

**GPHIN: intelligenza artificiale per la diagnosi di malattia**

Nel 1996, l'OMS ha iniziato a costruire un sistema operativo, supportato da un'architettura "virtuale", per migliorare le capacità di riconoscere e rispondere a malattie nuove e ri-emergenti. L'infezione di Ebola del 1995, che ha colto impreparata la comunità internazionale, ha reso di primaria importanza la diagnosi precoce di un'epidemia.

Per migliorare le acquisizioni dell'intelligenza epidemica, l'OMS ha introdotto il Global Public Health Intelligence Network (GPHIN) nel 1997. Questo nuovo strumento, sviluppato e supportato per l'OMS dall'Health Canada, è un motore di ricerca che continuamente analizza le comunicazioni su Internet per quanto riguarda report di possibili malattie sospette.

Operando come un sistema di allarme sensibile in tempo reale, il GPHIN ha determinato un grande vantaggio in termini di tempo rispetto ai sistemi tradizionali in cui l'allarme veniva dato solo dopo la descrizione di casi a livello locale, filtrata poi progressivamente a livello nazionale e notificata all'OMS. Il GPHIN ha anche compensato la riluttanza, dovuta a problemi economici, di molte autorità nazionali a definire le epidemie in maniera chiara e precoce.

di decessi. È utile conoscere le possibili evoluzioni di una pandemia per la preparazione di piani, ma le reali conseguenze saranno enormemente influenzate dalle proprietà del virus, che non possono essere conosciute anzitempo.

La mortalità nelle tre precedenti pandemie dello scorso secolo variava enormemente, da meno di un milione a più di 40 milioni di morti. Il migliore scenario, ricostruito sulla base delle caratteristiche della pandemia del 1968, prevede un numero di morti compreso tra 2 e 7.4 milioni. Altre stime che considerano un virus più virulento, simile a quello responsabile della pandemia mortale del 1918, prevedono un maggior numero di morti. Entrambi gli scenari sono scientificamente validi. Le differenze nascono dalle assunzioni sulla letalità del virus, che le esperienze passate hanno dimostrato estremamente variabili. Come analisi finale, è impossibile predire con accuratezza l'impatto che la prossima pandemia avrà.

Rispetto alle passate pandemie, il mondo è attualmente più popolato, e la proporzione di anziani, più vulnerabili, è maggiore. Lo stato nutrizionale generale è migliore, e i trattamenti medici, specialmente per la gestione delle complicanze severe associate alle infezioni batteriche, sono enormemente migliorati. La comunicazione elettronica ha portato una conoscenza della malattia più rapida e completa, e la sorveglianza all'interno dei Paesi è migliorata. I meccanismi internazionali si sono sviluppati – e sono stati severamente testati durante l'infezione della SARS – per garantire una rapida risposta alle minacce emergenti per la salute pubblica.

Le disparità nell'accesso ai servizi sanitari sono, comunque, oggi maggiori di quelle degli inizi del secolo scorso. Né si sa come la pandemia da influenza possa comportarsi in un mondo in cui si pensa che circa 49 milioni di persone siano infetti da HIV; le persone con un sistema immunitario compromesso sono state considerate a lungo a maggiore rischio di serie complicanze da influenza durante le normali epidemie stagionali. Limitati dati epidemiologici delle passate pandemie suggeriscono che i Paesi dove la malaria è endemica possono avere una più alta mortalità durante una pandemia da influenza. Non è noto, comunque, se l'eccesso di mortalità osservata sia provocato da interazioni tra malattie o – più verosimilmente – si verifichi perché l'infezione di una delle due malattie aumenta la suscettibilità alle più severe complicanze dell'altra.

Tra tutte queste incertezze, un evento epidemiologico è certo: i sistemi sanitari di tutto il mondo si troverebbero ad affrontare un improvviso e rapido aumento della domanda di assistenza sanitaria. La rapida diffusione mondiale che ha storicamente caratterizzato la pandemia oggi sarebbe certamente accelerata per i frequenti spostamenti. Anche se la velocità della diffusione internazionale non ha effetti diretti sulla morbilità e mortalità, può compromettere la capacità di risposta se grandi popolazioni entro un Paese o una regione geografica sono infettate quasi simultaneamente. Questa situazione precluderebbe la generosa assistenza così spesso fornita durante le crisi umanitarie, in cui solo un singolo Paese o una sola regione geografica è colpito e il resto del mondo è risparmiato. Sulla base delle passate esperienze, buoni sistemi sanitari e standard di assistenza, alti livelli di qualità sanitaria e igiene, e adeguate risorse, possono ridurre la mortalità durante una pandemia, ma non possono proteggere i Paesi dall'arrivo e dalla rapida diffusione di una malattia altamente contagiosa causata da un virus interamente o in gran parte sconosciuto al sistema immunitario umano.

Questo insieme di dubbi e certezze crea un dilemma per la salute pubblica, noto, ma difficile da risolvere: quale priorità si dovrebbe dare alla prevenzione di un evento ricorrente inevitabilmente imprevedibile e con una possibile evoluzione catastrofica? I ministri della salute pubblica in diversi Paesi, che si trovano a dover gestire fondi limitati, devono spesso considerare la prevenzione di alcune emergenze future un lusso rispetto alle immediate necessità e alle malattie infettive urgenti che competono per le stesse risorse.

Molti esperti sono convinti che le priorità aumenteranno in maniera drammatica, e le soluzioni a molti problemi attuali saranno trovate, una volta che una pandemia sia stata annunciata e che il suo potenziale epidemiologico inizi a mostrarsi.

**Tutti gli interventi che possono mitigare l'impatto di una pandemia e che possono essere organizzati in anticipo andrebbero intrapresi ora, piuttosto che durante il caos di una pandemia.**

### **Il caso particolare di un vaccino pandemico**

#### **1. Effetti avversi**

Un vaccino pandemico, che è necessario per fornire una protezione a tutta la popolazione, è prodotto dalla somministrazione ad un gran numero di persone in tutti i gruppi di età. Gli effetti collaterali si verificheranno inevitabilmente, sia provocati dal vaccino, sia casuali. Possono sorgere anche problemi di legalità se un vaccino non conferisce un'adeguata protezione.

#### **2. Test di sicurezza**

Teoricamente i test di sicurezza dovrebbero essere eccezionalmente estesi, ma la pressione per una produzione rapida durante un periodo di emergenza di salute pubblica probabilmente abbrevierà il tempo disponibile per queste valutazioni.

#### **3. Domanda**

La domanda di un vaccino pandemico sarà molto maggiore di quella per un vaccino stagionale. Le capacità produttive attuali sono limitate e inadeguate e non possono essere aumentate rapidamente.

#### **4. Costi**

I passaggi necessari a sviluppare e produrre un vaccino pandemico sono costosi. Le industrie non hanno incentivi da investire in un prodotto che potrebbe non raggiungere mai il mercato e perciò non avere un tornaconto economico.

Nello stesso tempo, la pianificazione di interventi di prevenzione non può attendere, specialmente quando alcune attività chiave – miglioramento nei sistemi di sorveglianza, sviluppo di vaccini per la pandemia- inizieranno. Tutte le misure che potrebbero mitigare l'impatto di una pandemia e che possono essere organizzate in anticipo dovrebbero essere attuate adesso, piuttosto che durante il caos di una pandemia. Tali interventi vengono classificati in tre grandi categorie: avviso in anticipo che il virus sta migliorando la trasmissibilità, intervento precoce per impedire l'ulteriore adattamento o la diffusione internazionale, e sviluppo urgente di un vaccino per la pandemia.

Una volta che la pandemia è iniziata, i governi degli stati singoli saranno verosimilmente occupati dalle necessità di assistenza dei propri cittadini. Questo attuale è chiaramente il momento migliore per una collaborazione internazionale. Di fronte ad una minaccia di malattia infettiva che inevitabilmente sarà condivisa da tutti, la comunità internazionale deve curare i sistemi di sorveglianza all'interno dei Paesi affetti per diagnosticare e riportare i casi umani, con particolare attenzione ai cluster di casi che possono indicare i primi segni di una efficiente trasmissione da uomo a uomo. Nello stesso tempo, la comunità internazionale deve spingere i Paesi indenni a sviluppare vaccini contro un virus pandemico – un compito complesso e costoso.

## **Vaccini: la prima linea di difesa**

I vaccini sono universalmente considerati il più importante intervento medico per prevenire l'influenza e ridurre le conseguenze durante una pandemia. Nel passato, comunque, i vaccini non sono mai stati disponibili tanto precocemente e in quantità sufficienti, da avere un effetto sulla morbilità e mortalità di una pandemia. Le difficoltà del passato, legate alla natura specifica dei vaccini pandemici e all'inadeguatezza delle capacità di produzione, continuano ad esistere.

Dall'11 al 12 novembre 2004, l'OMS ha organizzato un meeting per valutare il modo di accelerare lo sviluppo di vaccini contro un virus pandemico. Tutti i principali produttori di vaccini contro l'influenza erano presenti. Il meeting ha considerato in maniera specifica le necessità da affrontare, da parte delle industrie, delle autorità regolatorie, dei governi e dell'OMS, per rendere i vaccini disponibili rapidamente e nella maggiore quantità possibile.

L'industria è stata allertata dall'iniziale allarme per H5N1 del gennaio 2004. Diversi produttori sono stati pienamente impegnati nello sviluppo di un vaccino, e sono state intraprese varie strategie sia a breve termine che a lungo termine. Poiché quasi ogni anno viene prodotto un nuovo vaccino per l'influenza stagionale, i passaggi necessari allo sviluppo del vaccino, alla licenza e alla produzione sono noti sia all'industria che alle agenzie di controllo. Ciononostante, lo sviluppo e la produzione di un vaccino contro ogni virus pandemico, deve affrontare problemi unici e difficili da risolvere, poiché tutti questi passaggi andrebbero effettuati in condizioni di emergenza.

I problemi sono anche maggiori per un virus altamente letale come l'H5N1 aviario. Anche se poche compagnie si stanno impegnando nello sviluppo di tecnologie per la produzione di colture di cellule, attualmente le uova fecondate di pollo sono il mezzo standard per la crescita del virus per la produzione di vaccini per l'influenza, e lo resteranno per il prossimo futuro. L'H5N1 altamente patogeno uccide gli embrioni di pollo e deve perciò essere modificato. Il metodo preferito è l'utilizzo della genetica inversa per rimuovere i geni letali.

La genetica inversa comprende tecnologie registrate, e questo crea problemi per i diritti di proprietà. L'industria conosce come gestire questi problemi, ma le conseguenze possono riflettersi sul costo del vaccino. In Europa, un vaccino prodotto utilizzando la tecnologia della genetica inversa è considerato un "organismo geneticamente modificato"; e i conseguenti problemi di sicurezza implicano

### **Guadagnare tempo con un vaccino "prova"**

Un vaccino "prova" contiene un virus dell'influenza di un sottotipo, come H5, noto per il suo potenziale pandemico. Il vaccino "prova" viene sottoposto a tutte le prove di sicurezza e efficacia richieste per la registrazione e per ottenere la licenza da parte delle agenzie nazionali.

Un dossier per questo vaccino pandemico-simile, compresi i risultati sul contenuto antigenico, l'immunogenicità, la sicurezza, e l'efficacia, è sottoposto ad approvazione prima dell'inizio della pandemia.

Quando compare il reale virus responsabile della pandemia, una variazione del dossier, con dati tecnici specifici del virus pandemico, viene sottoposto all'autorizzazione finale alla produzione, che è quindi rapidamente garantita seguendo una procedura rapida.

**Per guadagnare tempo, diverse attività possono essere iniziate adesso per preparare il terreno ad una rapida produzione di vaccini una volta che la pandemia viene dichiarata.**

**Durante una pandemia, le forme più severe di malattia si verificano con la seconda ondata. Se questo dovesse accadere, sarebbero disponibili solo pochi mesi in più per aumentare le scorte di vaccino. Ogni giorno guadagnato significa 5 milioni di dosi di vaccino in più.**

la necessità di ulteriori garanzie di biosicurezza da parte dei produttori. Tali garanzie possono essere fornite, ma richiedono spese ulteriori e non possono essere risolte rapidamente.

Come garantito durante il meeting, tutti questi problemi possono essere risolti attraverso uno sforzo collaborativo che coinvolge governi, industrie e università. Alcune soluzioni dipendono dai fondi pubblici; altre richiedono un supporto della ricerca; altre ancora beneficerebbero della coordinazione internazionale da parte dell'OMS. Per guadagnare tempo, diverse attività possono essere affrontate oggi per preparare il terreno per una rapida autorizzazione del mercato e per la produzione di vaccini, una volta che sia dichiarata la pandemia. Tra queste sono fondamentali i "clinical trial" per stabilire la formulazione ottimale del vaccino e la registrazione immediata di un vaccino "prova". L'antigene, protettivo contro il sottotipo H5 del virus, può essere prodotto e conservato in anticipo. La preparazione in anticipo del vaccino non è possibile, poiché il vaccino deve rappresentare le caratteristiche del virus al momento della pandemia, e si deve quindi aspettarne lo scoppio.

Il principale problema è l'inadeguata capacità di produzione. La domanda certamente supererà l'offerta, in particolare all'inizio della pandemia. Un utilizzo ottimale dei vaccini stagionali aumenterebbe la capacità di produzione dei vaccini pandemici. Mitigherebbe anche l'impatto sulla salute pubblica delle epidemie stagionali di influenza – che provocano tra 250000 e 500000 decessi in tutto il mondo ogni anno – e renderebbe le scorte di vaccino più sicure. Anche se questo approccio è considerato la migliore strategia a lungo termine per espandere la produzione di tutti i vaccini di base contro l'influenza, sono necessarie soluzioni più immediate.

È stata data grande importanza alla ricerca di strategie che risparmino l'uso di antigene. L'inclusione di un adiuvante nella formulazione del vaccino potrebbe rafforzare l'efficacia di basse dosi di antigene, minimizzando così la necessità di produzione di quest'ultimo. La vaccinazione intradermica può migliorare di molte volte le capacità del vaccino. Tali strategie attualmente rappresentano la migliore speranza per i Paesi con basse capacità produttive. All'inizio di una pandemia, i produttori bloccheranno la produzione di vaccino trivalente (protettivo contro tre ceppi) e inizieranno la produzione di un vaccino monovalente protettivo contro il solo virus responsabile della pandemia, aumentando così enormemente il numero di dosi prodotte in un dato momento. Due dosi possono, comunque, essere necessarie a stimolare una soddisfacente risposta immunitaria in popolazioni immunologicamente "naive".

I laboratori dell'OMS hanno sviluppato un virus prototipo, da utilizzare come base per la produzione di vaccino, reso disponibile a partire da aprile 2004. Pochi campioni sperimentali di vaccino H5N1 sono stati prodotti in Giappone e negli USA per utilizzo nei trial clinici, programmati a partire dal 2005. Questi trial forniranno dati clinici sull'efficacia e la sicurezza, e risponderanno ad alcune domande iniziali sul contenuto antigenico e sulla dose ottimale. Saranno necessari ulteriori trial per valutare l'ampio spettro delle possibili formulazioni. La formulazione del vaccino finale sarà guidata dai risultati di questi studi; la produzione commerciale di un vaccino protettivo contro un virus pandemico H5N1- simile potrebbe quindi seguire rapidamente.

La capacità di produzione dei vaccini per l'influenza è concentrata in Australia, Europa, Giappone, e Nord America, ma la necessità di un vaccino sarà globale. Quando inizia una pandemia, i Paesi con capacità produttiva interna avranno un vantaggio rispetto agli altri, si pensa riusciranno a rispondere alle necessità dei loro cittadini. Una volta soddisfatte le necessità interne, la capacità surplus potrebbe essere utilizzata per esportare i vaccini e rispondere alle esigenze internazionali. Anche così, l'offerta sarà inadeguata e i costi limiteranno l'ulteriore produzione.

In passato, la seconda ondata della pandemia è stata più severa. Se questo dovesse accadere, sarebbero disponibili solo pochi mesi per aumentare la produzione

di vaccino. Grandi quantità di vaccino, supportato da strategie di distribuzione ben pianificate, salveranno molte vite. In ogni pandemia, tutti i Paesi devono intraprendere lo sforzo difficile di definire i gruppi a rischio che dovrebbero essere vaccinati per primi, in caso di scarse risorse.

## Farmaci antivirali: ruoli differenti in fasi differenti

I farmaci antivirali giocano due ruoli principali nella gestione dell'influenza stagionale: profilassi, mirata a diminuire la possibilità della diffusione, e trattamento, mirato a ridurre la severità e la durata dell'influenza. La ricerca ha dimostrato la loro efficacia per entrambi gli scopi. Quando utilizzati come trattamento, questi farmaci devono essere somministrati poco dopo l'esordio dei sintomi. Alcuni farmaci disponibili attualmente sono considerati efficaci nel trattamento della malattia umana provocata all'influenza aviaria.

Delle due classi di farmaci antivirali specifici per l'influenza, i più vecchi e più affidabili sono i cosiddetti "M2 inibitori", amantadina e rimantadina. Al di là del prezzo vantaggioso, questi farmaci garantiscono una lunga protezione – almeno due decenni e forse di più. Il loro utilizzo, comunque, incontra diversi problemi. Durante la terapia si può sviluppare molto rapidamente farmaco-resistenza. La sicurezza nelle donne gravide è discutibile. La dose negli anziani deve essere ridotta e in alcuni pazienti è necessario uno stretto monitoraggio clinico. Durante una pandemia, quando i servizi sanitari sono sovraccaricati da un improvviso aumento delle richieste, tale accurato monitoraggio di singoli pazienti non sarebbe possibile. Di maggiore importanza è il fatto che diversi studi hanno già dimostrato che il virus H5N1 è resistente a questi farmaci; questa resistenza potrebbe essere conservata da un virus pandemico.

I farmaci della seconda classe, più nuovi, inibitori della neuroaminidasi (oseltamivir e zanamivir), hanno un migliore profilo di sicurezza e sono meno frequentemente oggetto di farmaco-resistenza. Per questo tipo di farmaci, i principali problemi riguardano il prezzo e le scorte. Sono molto più costosi degli inibitori M2 e le scorte sono molto limitate. Anche la capacità di produzione è limitata.

Nonostante questi problemi, i farmaci antivirali hanno importanti ruoli da svolgere, sia adesso che all'inizio di una pandemia. In condizioni di pandemia, sono fondamentali durante la prima ondata di infezione, quando i vaccini – sicuramente lo strumento medico più utile per ridurre morbilità e mortalità – non sono ancora disponibili. In assenza di vaccini, i farmaci antivirali sono l'unico intervento medico che possa garantire sia la prevenzione che la terapia in persone malate.

Le priorità di salute pubblica cambieranno man mano che la situazione evolverà dalla situazione iniziale, attraverso le fasi di contagio uomo-uomo quando la trasmissione diventerà più efficiente, all'esordio di una pandemia generale caratterizzata da un rapido aumento del numero di casi e dall'inizio della diffusione internazionale. I farmaci antivirali hanno ruoli chiari, ma differenti, da giocare in ognuna di queste fasi. L'effetto del loro utilizzo, comunque, non è uguale in ogni fase e, almeno a breve termine, può essere limitato dalle disponibilità delle scorte e dalle risorse economiche.

Tutti i sottotipi di influenza aviaria sono considerati suscettibili ai nuovi farmaci. Nella situazione attuale, uno di questi farmaci, l'oseltamivir, è utilizzato per trattare i casi in Thailandia e Vietnam. Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che l'oseltamivir è efficace nel trattamento delle infezioni umane da H5N1. Poiché l'oseltamivir deve essere somministrato entro due giorni dall'esordio dei sintomi, un problema cruciale è la tendenza a diagnosticare i casi in ritardo. Molti pazienti non sono trattati abbastanza precocemente perché il potenziale ruolo salvavita dell'oseltamivir possa avere un effetto apprezzabile sulla mortalità. Ciononostante, i pazienti con infezione da H5N1 manifestatasi tardi nel corso della malattia, andrebbero trattati con questo farmaco: potrebbe essere la loro ultima chance.

**Per i farmaci più nuovi, i principali limiti sono i costi e le scorte ridotte. La capacità di produzione di emergenza è estremamente bassa.**

### Alcuni confronti di costi in Vietnam

---

Spese di salute pro capite

**US \$ 8**

---

Test rapido per diagnosticare influenza A

**US \$ 8**

---

Test per diagnosticare sottotipo H5

**US \$ 30**

---

Trattamento, farmaci antivirali

**US \$ 30-40**

---

### Può la diffusione di una pandemia essere ritardata?

Per la prima volta nella storia, la situazione dell'H5N1 in Asia ha dato un allarme mondiale di una imminente pandemia. Questo allarme ha inevitabilmente sollevato questioni su quali fossero le giuste misure da prendere, quale fosse il momento giusto, su cosa si potesse fare per alterare in qualche modo il pattern storico di una rapida diffusione internazionale.

Tale approccio, che mira a bloccare la diffusione internazionale e così a guadagnare tempo per aumentare le scorte di vaccino, è legato all'assunzione che la prima catena di trasmissione uomo a uomo possa non raggiungere l'efficienza necessaria per iniziare e sostenere una diffusione internazionale. Se questo dovesse accadere, la diagnosi precoce di cluster di casi, seguiti da misure aggressive di contenimento, compreso l'uso profilattico di farmaci antivirali, potrebbe contenere la malattia alla base, guadagnando così tempo per aumentare la capacità di prevenzione.

Se il contenimento precoce dovesse fallire, una volta che un certo livello di trasmissione efficiente è raggiunto, nessun intervento riuscirà a impedire la trasmissione internazionale, e le priorità diventeranno ridurre la morbilità e la mortalità della pandemia.

### **Opportunità per l'utilizzo di farmaci antivirali**

#### **1. Situazione attuale**

I farmaci sono utilizzati per trattare i pazienti e prevenire le infezioni nei contatti stretti, compresi gli operatori sanitari e i familiari.

#### **2. Inizio di una trasmissione efficiente uomo a uomo**

La somministrazione dei farmaci all'intera comunità in cui cluster di casi si stanno verificando dovrebbe impedire il miglioramento della trasmissibilità del virus o ritardarne la diffusione internazionale.

#### **3. Inizio di una pandemia completa**

Gli antivirali avranno grande importanza poiché rappresentano il solo intervento medico specifico anti-influenza che possa ridurre morbilità e mortalità.

L'oseltamivir ha un secondo utilizzo nella situazione attuale: proteggere i gruppi ad alto rischio. Il farmaco è attualmente somministrato, per scopi profilattici, a operatori sanitari, familiari di soggetti affetti, e contatti stretti di pazienti, e questo approccio è giustificato anche in caso di scorte limitate. Quando si verifica un caso di infezione in un uomo, vanno intraprese ricerche per definire le persone con cui è venuto a contatto, che vanno sottoposte a profilassi. Nello stesso tempo, a volte queste ricerche non riescono a trovare un legame diretto tra infezione umana e esposizione a pollame morto o malato, suggerendo che il rischio di esposizione potrebbe essere diffuso all'interno di una comunità o che può dipendere da una fonte non evidente. In queste situazioni, i ministri della sanità avranno una storia non chiara di esposizione a guidare le loro decisioni su quali siano le persone da trattare per profilassi antivirale. Può essere perciò molto difficile provare ad espandere la protezione conferita dai farmaci antivirali ai gruppi di persone a rischio, al di là di quelle poche persone che hanno avuto uno stretto contatto con il malato.

La seconda opportunità di utilizzare i farmaci antivirali, nasce quando la sorveglianza indica che il virus sta iniziando a migliorare la sua trasmissibilità – l'innescano epidemiologico per un più alto livello di allarme. Questo cambiamento sarà espresso dall'evidenza che la trasmissione da una persona ad un'altra provoca una catena di trasmissione. Questo sarà probabilmente più evidente osservando cluster di casi strettamente correlati nel tempo e nello spazio. Molti esperti vedono questo evento come l'unica opportunità di intervenire con una somministrazione di farmaci antivirali di massa, per proteggere dall'influenza l'intera area in cui si sono verificati i casi di infezione. Gli obiettivi di questa strategia sono due. Primo, la somministrazione a tutta la comunità di farmaci antivirali, mirata a ridurre il numero di infezioni umane, potrebbe dare al virus meno opportunità di migliorare ulteriormente la sua trasmissibilità, sia attraverso mutazioni adattative durante le infezioni umane che seguendo lo scambio di geni durante la coinfezione con altri virus umani o aviari. In una situazione teorica, tale intervento preverrebbe l'inizio di una pandemia. Se dovesse fallire, il secondo obiettivo sarebbe ritardare l'inizio della diffusione internazionale, tenendo così limitata la malattia e guadagnando tempo per aumentare le scorte di vaccino. Con le attuali capacità produttive, ogni giorno guadagnato permetterebbe una produzione di 5 milioni di dosi di vaccino in più.

La capacità di utilizzare questa opportunità dipende effettivamente da diversi fattori non prevedibili. Il problema se un rapido intervento possa bloccare l'emergenza di un virus pandemico o almeno ritardarne la diffusione internazionale, non può essere risolto con certezza. Poiché questo approccio preventivo non è mai stato tentato, non ci sono esperienze su cui basarsi per valutarne l'efficacia. Un rapido intervento dipende anche da una sorveglianza altamente sensibile, orientata verso la rilevazione di cluster di casi, e la capacità ad acquisire e amministrare rapidamente una scorta di farmaci. Diversi eventi epidemiologici chiariranno se questi problemi possano essere risolti. L'emergenza di un virus pandemico si annuncerà con piccoli e gestibili cluster di soggetti infetti o inizierà con l'esplosione di una trasmissione rapida uomo a uomo? I casi più precoci rimarranno confinati in un'area geografica confinata o l'esordio di una pandemia sarà riconosciuto solo dopo che diverse aree saranno colpite? Nessuna di queste cruciali domande può avere una risposta certa. La ricerca di casi recenti indica che i residenti rurali, diversamente da quelli di città, sono ad alto rischio. Se solo una piccola area con una popolazione sparsa fosse colpita all'inizio, l'intervento con farmaci antivirali potrebbe avere una realistica possibilità di successo, specialmente quando si considerano le risorse limitate disponibili e i problemi logistici legati al rapido raggiungimento di un gran numero di persone. In Vietnam, per esempio, gli ufficiali sanitari ritengono di grande importanza l'accumulo di oseltamivir in quantità sufficienti a coprire un intero villaggio, pronte per una rapida mobilitazione.

La terza opportunità nasce una volta che la pandemia è stata dichiarata, e in questo caso il ruolo dei farmaci antivirali non è discutibile. Riducendosi la disponibilità dei vaccini, i farmaci antivirali diventeranno il principale intervento me-

**L'oseltamivir è efficace nel trattamento delle infezioni umane da H5N1. Poiché il farmaco deve essere somministrato entro due giorni dall'esordio dei sintomi, un problema cruciale è dato dalla diagnosi tardiva dei casi di infezione.**

#### **GOARN: un gruppo di esperti**

Il Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) è stato istituito nel 2000 per assicurare la presenza di un gruppo di esperti e di risorse tecniche, che potesse rapidamente riunirsi e lavorare in caso di emergenza sanitaria.

Questo network, attualmente si interfaccia in tempo reale, con 120 network preesistenti e con diversi istituti che insieme posseggono la maggioranza dei dati, delle capacità di laboratorio, delle abilità specialistiche e del personale esperto necessari ad agire rapidamente, su diversi fronti, nel caso un'infezione dovesse richiedere un sostegno internazionale.

L'istituzione del GOARN ha risolto molti vecchi problemi. Traendo le risorse e il personale da un'ampia gamma di partner tecnici, il network ha ovviato alla necessità- e alle spese correlate- di mantenere uno staff permanente di esperti dedicati per una condizione che si verifica solo in maniera sporadica e imprevedibile.

Nel caso l'infezione presenti una richiesta enorme e differenziata, il GOARN dispone di una grande flessibilità e capacità di adeguarsi all'emergenza che possono rispondere alle necessità dell'epidemia. Permette anche agli esperti di ogni singolo Paese di esercitare e raffinare le proprie abilità tecniche, durante un'emergenza internazionale.

dico per ridurre la morbilità e mortalità, che diventa la principale priorità una volta instauratasi la pandemia. Diversi Paesi stanno oggi accumulando farmaci antivirali, e questi ordini in anticipo si pensa faranno aumentare le capacità produttive nel futuro. Questo, a sua volta, metterà il mondo in una posizione migliore per rispondere a qualsiasi pandemia futura provocata da qualsiasi virus influenzale.

## **Interventi non medici: equilibrio tra costi economici e sociali**

Dati le inadeguate scorte di vaccino e l'incerto ruolo dei farmaci antivirali, diversi sforzi sono stati fatti per definire se interventi non medici potessero mitigare l'impatto iniziale di una pandemia. Nel marzo 2004, l'OMS ha riunito un consulto di esperti per valutare le priorità di salute pubblica, compresi gli interventi non medici, da intraprendere prima e durante una pandemia. Alcune principali conclusioni sono riassunte di seguito.

Un'ampia gamma di interventi non medici – dall'igiene del personale alle maschere di quarantena, al rintracciare i contatti, e allo screening dei viaggiatori- può ridurre le opportunità di trasmissione all'inizio di una pandemia e rallentare la diffusione internazionale (Tabella 4 e 5). La considerazione di questi presidi durante una pandemia è particolarmente importante, poiché gli interventi non medici saranno i principali strumenti protettivi in attesa del rifornimento delle scorte di vaccino. In caso di risorse limitate, gli interventi non medici possono rappresentare la prima linea di difesa per tutta la prima ondata di infezione di una pandemia. L'efficacia della maggior parte di questi interventi non è stata, comunque, testata nelle condizioni particolari di una pandemia.

Una pandemia di influenza è un'emergenza pubblica che rapidamente assume dimensioni politiche, economiche e sociali importanti. Come per altre malattie infettive emergenti, il corso della sua evoluzione è regolato da fattori – compresa la presenza di un nuovo agente causale- che non possono essere conosciuti in anticipo e che richiedono tempo per essere capiti. Le autorità sanitarie avranno bisogno di prendere una serie di decisioni di emergenza in un'atmosfera di considerevole incertezza scientifica e di scarsa fiducia pubblica.

L'efficacia di molti interventi dipenderà dal comportamento del virus determinato dalla sua patogenicità, dalla principale via di trasmissione (goccioline o aerosol), dalla concentrazione in differenti gruppi di età, dalla durata del cambiamento del virus, e suscettibilità ai farmaci antivirali. Se, per esempio, si chiarisce che i bambini sono i più severamente colpiti, o hanno un ruolo fondamentale nella trasmissione, le autorità sanitarie potranno più facilmente prendere decisioni di chiusura delle scuole, misure di controllo per i viaggi (i bambini viaggiano meno frequentemente degli adulti) e di quarantena (i bambini non possono essere separati dai loro genitori). Al di là dei problemi di efficacia, la selezione delle misure più appropriate sarà guidata dai problemi di attuabilità, che sono strettamente legati ai costi, dalla facilità di integrazione con strutture già presenti, dalla disponibilità del pubblico, e dalle potenziali cause di danno sociale ed economico.

Negli stadi più precoci di una pandemia, quando ancora non si raggiungono grandi numeri di soggetti infetti, interventi quali il semplice lavarsi le mani, l'utilizzo di maschere, e la quarantena volontaria di pazienti, possono aiutare a ridurre la trasmissione. Se solo pochi Paesi sono colpiti, le misure di controllo dei viaggi, come lo screening in uscita delle persone che partono da un'area affetta, possono in qualche modo ritardare la diffusione internazionale, ma non possono bloccarla. Una volta che una efficiente trasmissione uomo a uomo si è stabilita, il contenimento di una pandemia di influenza non è facilmente attuabile.

Quando iniziano a verificarsi molti casi, le priorità devono cambiare, spostandosi dagli sforzi di ridurre la trasmissione e la diffusione internazionale, a quelli per ridurre morbilità e mortalità. Diverse misure, come la definizione e il controllo dei

**Tabella 4. Interventi non medici a livello nazionale (per persone che vivono o viaggiano all'interno di un Paese colpito)<sup>a</sup>**

Misure	Fasi <sup>b</sup>				Commenti
	pre-pandemia				
	0.1	0.2	0.3	1.0	
<b>Informazioni e comunicazioni di salute pubblica</b>					
Informazioni per il pubblico a rischio e su come evitare il rischio (indirizzate a popolazioni specifiche)	S	S	S	S	
Informazioni per i professionisti	S	S	S	S	
Avvertimenti di comportamento igienico universale	S	S	S	S	
Informazioni preparatorie per la fase successiva	S	S	S	S	
<b>Misure che riducono il rischio di trasmettere l'infezione da uomo malato</b>					
Quarantena					
- Quarantena di casi (lievi e severi) a seconda della situazione locale; assistenza medica e sociale	S	S	S	S	Richiede un programma per un gran numero di casi severi.
Maschere <sup>c</sup>					
- Persone sintomatiche	S	S	S	S	Vanno considerate necessità logistiche.
- Persone esposte: valutare il rischio: evidenza di trasmissione uomo a uomo; vicinanza del contatto; frequenza dell'esposizione	C	C	C	C	Raccomandare le maschere sulla base della valutazione del rischio.
- Persone che hanno bisogno di assistenza (malattie respiratorie) in aree a rischio (sala di attesa)	S	S	S	S	Necessità di più dati, in particolare sull'utilizzo in persone sane.
<b>Misure che riducono il rischio di trasmissione dal contatto</b>					
Rintracciare e controllare i contatti	S	S	S	N	Non possibile all'inizio di una pandemia.
Automonitoraggio e autodenuncia in caso di malattia	S	S	N	S	
Quarantena volontaria (in casa) di contatti sani; assistenza medica e sociale	N	N	S	N	La quarantena a casa andrebbe consigliata anche alle persone sottoposte a profilassi antivirale, poiché l'efficacia non è nota.
Avvertire i contatti di ridurre i contatti sociali	N	N	NR	N	Non rilevante per i contatti in quarantena; vedi misure per aumentare la distanza sociale.
Avvertire i contatti di rimandare i viaggi in aree non colpite	N	S	NR	S	Principio precauzionale quando non è chiaro se si verificata la trasmissione da uomo a uomo; vedi anche misure di viaggio.
Fornire ai contatti profilassi antivirale <sup>d</sup>	S	S	S	N	Misura aggressiva precoce per evitare una pandemia.
<b>Misure che aumentano la distanza sociale</b>					
Quarantena volontaria a casa delle persone sintomatiche	S	S	S	S	Misure necessarie per ridurre il rischio di trasmissione ad altri membri della famiglia.
Chiusura delle scuole (compresi gli asili e le scuole superiori) insieme ad altre misure (limitare le attività di doposcuola) per ridurre il contatto tra i bambini	N	N	C	C	Dipende dal contesto epidemiologico: il grado con il quale quegli ambienti contribuiscono alla trasmissione.
Misure di popolazione per ridurre il contatto tra gli adulti (giustificata per i lavoratori non essenziali, chiusura dei luoghi di lavoro, scoraggiare avvenimenti di massa) <sup>e</sup>	N	N	C	C	Da considerare in certe circostanze: il grado con il quale si verificano trasmissioni non correlate alla comunità e trasmissioni in luoghi di lavoro.
Maschere in luoghi pubblici	N	N	N	N	Non si sa se efficace; permessa ma non incoraggiata.

**Misure che riducono l'intervallo tra esordio dei sintomi e isolamento del paziente**

Campagne pubbliche di incoraggiamento dell'autodiagnosi	S	S	S	S	
Valutazione dell'intera popolazione (dell'area affetta) per valutare la presenza di febbre almeno una volta al giorno	N	N	N	N	
Stabilire linee telefoniche con attivazione ambulanze	N	N	C	N	
Creare cliniche appropriate per il controllo dell'infezione	N	N	C	N	
Introdurre scanner termici nei luoghi pubblici	N	N	N	N	Non efficaci sulla base dell'esperienza; richiedono anche un'azione pubblica e individuale per identificare le persone con la febbre.

**Misure di disinfezione**

Lavaggio delle mani	S	S	S	S	
Disinfezione domestica delle superfici potenzialmente contaminate	S	S	S	S	
Disinfezione ambientale ampia	N	N	N	N	
Disinfezione aerea	N	N	N	N	

**Misure per il controllo delle persone che entrano o escono da un'area infetta**

Avvertire di evitare i contatti con ambienti ad alto rischio (fattorie con pollame infetto, mercati di pollame vivo)	S	S	S	S	
Raccomandare di evitare viaggi non necessari in aree infette	N	N	S	S	Se aree significative del Paese restano non infette.
Restringere i viaggi verso e da zone infette	N	N	N	N	La restrizione dei viaggi è considerata impraticabile nella maggior parte dei Paesi, ma è verosimile che si verifichi spontaneamente quando il pubblico avverte il rischio.
Cordone sanitario	N	N	N	N	Rafforzamento impraticabile.
Disinfezione di vestiti, scarpe o altri oggetti di persone che escono da aree infette	N	N	N	N	Non raccomandata per propositi di salute pubblica, ma può essere necessaria per le autorità veterinarie per prevenire la diffusione dell'infezione negli animali.

S=si, andrebbe fatto in questa fase; N=no, non necessario in questa fase; C=andrebbe considerato; NR=non rilevante.

<sup>a</sup>Questa tabella è stata rivista secondo le raccomandazioni fatte durante la consultazione di esperti dell'OMS del dicembre 2004.

<sup>b</sup>Fasi

0.1=un nuovo sottotipo virale è isolato da un singolo caso umano. Non ci sono evidenze di ulteriore diffusione o attività infettiva.

0.2=due o più infezioni umane con il nuovo sottotipo virale sono confermate. Non ci sono evidenze di trasmissione uomo a uomo.

0.3=trasmissione uomo a uomo confermata.

1.0=inizio di una pandemia. Il nuovo sottotipo virale provoca diverse epidemie in almeno un Paese, mostra diffusione internazionale, e provoca morbilità e mortalità importanti in almeno un segmento della popolazione.

<sup>c</sup>La qualità e i tipi di maschere dipendono dal gruppo a rischio. Possibilità: maschere chirurgiche, per operatori sanitari: N95 o simili; altre: a seconda del rischio.

<sup>d</sup>L'aumento dipende dalle risorse adeguate e può richiedere uno stoccaggio globale con un bersaglio pre-organizzato e strategie di distribuzione, per assicurarne la disponibilità nelle aree dove emerge una potenziale pandemia. L'utilizzo profilattico dipenderà dall'evidenza di efficacia. L'utilizzo mirato è preferibile per la possibilità di farmaco-resistenza, effetti collaterali e per le risorse limitate. L'uso mirato considera: la prevenzione pubblica, la protezione dei lavoratori sanitari; la protezione di altri operatori nel campo sanitario; il trattamento individuale.

<sup>e</sup>Quando emerge un ceppo pandemico che causa morbilità e mortalità significative in tutti i gruppi di età e quando non si ha un vaccino disponibile, le autorità dovrebbero seriamente considerare l'introduzione di misure di popolazione per ridurre il numero di casi e di morti. La decisione può essere guidata da modelli matematici ed economici. Se i modelli indicano una riduzione nel numero assoluto di casi e decessi, saranno allora necessarie misure per equilibrare la protezione delle funzioni prioritarie contro il rischio di distruzione sociale ed economica dovuto alla pandemia.

**Tabella 5. Interventi non medici a livello internazionale<sup>a</sup>**

Misure	Fasi <sup>b</sup>				Commenti
	Pre-pandemia				
	0.1	0.2	0.3	1.0	
<b>Informazioni e comunicazioni di salute pubblica</b>					
Informazioni per il pubblico a rischio e su come evitare il rischio (indirizzate a popolazione specifica)	S	S	S	S	
Informazioni per i professionisti	S	S	S	S	
Avvertimenti di comportamento igienico universale	S	S	S	S	
Informazioni preparatorie per la fase successiva	S	S	S	S	
<b>Interventi ai confini per le persone che entrano o escono da un Paese</b>					
Informazioni ai viaggiatori					
- Notizie dell'infezione	S	S	S	S	Il messaggio va adattato alla fase. Anche se il viaggio resta una decisione personale, deve essere assicurata la trasparenza per permettere una decisione informata. Le conseguenze per il viaggiatore possono comprendere il rischio personale.
- Raccomandare ai viaggiatori che vanno in aree che hanno subito l'infezione di influenza aviaria altamente patogena, di evitare il contatto con pollame e mercati con animali vivi	S	S	N	N	
- Raccomandare il rinvio di viaggi internazionali non essenziali verso aree infette	N	N	S	S	
- Raccomandare il rinvio di viaggi internazionali da aree infette non essenziali	Vedi misure di screening				
<b>Interventi ai confini per persone in arrivo o destinate ad aree infette</b>					
Notizie di allarme sanitario ai viaggiatori da e per aree infette	N	N	S	S	L'OMS ha negoziato con IATA <sup>c</sup> per assicurarsi che le linee aeree distribuissero notizie di allarme sanitario; l'OMS promuove la diffusione di materiale informativo tra i Paesi.
Sorveglianza medica					
- Controlli giornalieri per la febbre viaggiatori dalle aree infette					
Viaggiatori da aree infette	N	N	S	S	
Viaggiatori verso le aree infette	N	N	N	S	
- Autodenuncia dei sintomi in viaggiatori provenienti da aree infette	S	S	S	S	I contatti di casi certi dovrebbero essere invitati a controllarsi. La quarantena può essere indicata. Le persone che erano state sullo stesso veicolo dovrebbero essere rintracciate ed avvertite nello stesso modo.
Avviso su come comportarsi in caso di malattia dopo un viaggio in aree infette (cercare un centro sanitario, riportare la storia del viaggio, sottoporsi ai test di laboratorio per influenza); se il virus pandemico viene diagnosticato il paziente dovrebbe essere isolato e notificato ad ufficiali sanitari e all'OMS	S	S	S	S	
<b>Screening in entrata</b> per i viaggiatori in arrivo da aree affette					A causa della mancanza di prove di efficacia, tale pratica andrebbe permessa (per ragioni politiche, per rassicurare l'opinione pubblica) ma non incoraggiata. I viaggiatori dovrebbero ricevere invece notizie sull'allarme sanitario.

- Screening per i sintomi (diagnosi a vista dei sintomi)	N	N	N	N	Uno screening di ingresso dovrebbe essere considerato se un Paese ospite sospettasse che lo screening di uscita (vedi sotto), all'imbarco non sia ottimale.
- Screening per viaggiatori a rischio (dichiarazione di salute, questionario)	N	N	N	N	
- Screening termico	N	N	N	N	
- Esame clinico	N	N	N	N	
Screening di ingresso per aree geograficamente isolate (isole)	N	N	S	S	Possibile, può prevenire l'ingresso di un virus pandemico. Può essere importante anche quando la capacità di sorveglianza di un Paese è limitata.
<b>Screening in uscita</b> per tutti i viaggiatori che partono da un'area colpita	N	N	S	S	Il rilevamento di casi precoci è più facile di quello dello screening in ingresso.
Screening per sintomi (diagnosi a vista)	N	N	N	N	Non attuabile per il numero di passeggeri.
- Screening dei viaggiatori a rischio (dichiarazione di salute, questionario)	N	N	S	S	
Scanning termico o misurazione della temperatura	N	N	S	S	Lo scanning termico è meno sensibile e specifico ma può essere più facile della misurazione della febbre nell'orecchio
Lista delle persone in quarantena	N	N	N	N	Può essere possibile in alcuni Paesi, ma non è incoraggiato.
Raccomandare che le persone malate rimandino il viaggio	S	S	S	S	
Esame clinico per i viaggiatori a rischio, con febbre	N	N	N	N	Non effettuabile ai confini.

**Interventi per i Paesi con confini non controllati (compresi punti di passaggio illegale) vicini a Paesi colpiti**

Stimolare gli operatori sanitari e l'opinione pubblica a migliorare la sorveglianza e gli interventi di prevenzione, come la distanza sociale, la quarantena o l'isolamento	N	N	S	S	L'OMS ha inviato linee guida su siti web per i Paesi in via di sviluppo, messaggi attraverso i mass media e interventi simili. I possibili benefici comprendono il controllo delle voci infondate.
---	---	---	---	---	--

**Misure per i viaggiatori su veicoli internazionali che arrivano da aree colpite**

Raccomandare di riportare i sintomi simil-influenzali	N	N	S	S	
Separare i viaggiatori malati (se possibile)	N	N	S	S	Sui voli dalle aree infette, dovrebbero essere offerte maschere a tutti i passeggeri a bordo.
Avvertire le autorità sanitarie del Paese d'imbarco, di arrivo e di transito della presenza di una persona malata a bordo (la linea aerea è responsabile solo della destinazione)	S	S	S	S	Stabilito per quanto riguarda la destinazione, ma non osservato in maniera uniforme nella pratica.
Condividere le informazioni epidemiologiche per rintracciare i contatti con le autorità pubbliche nazionali	N	N	S	S	I Paesi condividono informazioni tra loro, come più appropriato.

S=si, andrebbe fatto in questa fase; N=no, non necessario in questa fase; C=andrebbe considerato; NR=non rilevante.

<sup>a</sup>Questa tabella è stata rivista secondo le raccomandazioni fatte durante la consultazione di esperti dell'OMS del dicembre 2004.

<sup>b</sup>Fasi

0.1=un nuovo sottotipo virale è isolato da un singolo caso umano. Non ci sono evidenze di ulteriore diffusione o attività infettiva.

0.2=due o più infezioni umane con il nuovo sottotipo virale sono confermate. Non ci sono evidenze di trasmissione uomo a uomo.

0.3=trasmissione uomo a uomo confermata.

1.0=inizio di una pandemia. Il nuovo sottotipo virale provoca diverse epidemie in almeno un Paese, mostra diffusione internazionale, e provoca morbilità e mortalità importanti in almeno un segmento della popolazione.

<sup>c</sup>IATA=International Air Transport Association.

contatti, non saranno a lungo possibili per il gran numero di casi emergenti. Altre misure, come lo screening in entrata agli aeroporti e ai porti, non avrà effetto.

Interventi non medici hanno contenuto efficacemente la SARS nei quattro mesi successivi all'inizio della diffusione internazionale. Per diverse ragioni, comunque, la pandemia di influenza è considerata molto più difficile da controllare rispetto alla SARS. I virus dell'influenza A sono molto più contagiosi dei coronavirus della SARS. Il periodo di incubazione è più breve e il virus può diffondersi prima dell'esordio dei sintomi. Il controllo della febbre e uno screening generale, non riescono a diagnosticare le persone senza sintomi in fase di incubazione, che possono comunque diffondere l'infezione. Mentre la SARS resta largamente confinata ad ambienti ospedalieri, la pandemia da influenza si può diffondere rapidamente e ampiamente nella comunità.

## La risposta ad oggi: un buon investimento – qualunque cosa accadrà

Le autorità di salute pubblica e gli esperti di influenza hanno guardato all'H5N1 con grande interesse fin dal 1997. Diversi Paesi in Asia hanno vissuto sotto l'ombra del virus – con tutte le conseguenze per la salute dell'uomo e degli animali e tutti i costi sociali connessi – per tutto il 2004. La serietà con cui è stata affrontata la minaccia dai governi interessati è lodevole. Nei due soli Paesi con casi umani di infezione, Thailandia e Vietnam, la sorveglianza per infezione aviaria e umana continua. In Vietnam, dove una terza ondata di infezioni umane è iniziata nel dicembre 2004, i medici sono sempre più capaci di riconoscere casi probabili sulla base dei sintomi clinici. I casi vengono ora diagnosticati molto più rapidamente, i test di laboratorio sono più rapidi e affidabili, e i risultati sono ampiamente disponibili all'OMS.

Nello stesso tempo, i cambiamenti nell'epidemiologia del virus hanno reso la sorveglianza molto più difficile, e i casi umani vengono riconosciuti ancora in ritardo. Nella situazione attuale, in cui le epidemie nel pollame sono meno importanti, i medici hanno bisogno di mantenere un alto grado di allarme in caso di infezioni respiratorie gravi, anche quando non è evidente una storia di esposizione. Una continua comunicazione tra servizi sanitari, di salute pubblica e veterinari è un modo molto efficiente di migliorare il sistema di sorveglianza. Nel gennaio 2004, i medici di Hanoi sono stati i primi a dare l'allarme di una possibile nuova malattia – rapidamente comunicata all'OMS – accelerando di molto la risposta internazionale.

Sia in Thailandia che in Vietnam, la scoperta di un nuovo caso umano fa partire una serie di indagini, tra cui la sorveglianza e le analisi sui familiari e i contatti della comunità del soggetto affetto, il campionamento del pollame e lo studio dell'ambiente. Gli epidemiologi dell'OMS che lavorano in entrambi i Paesi sanno bene che qualunque cluster inusuale di malattia respiratoria, che potenzialmente rivela l'inizio di una trasmissione efficiente uomo a uomo, deve essere rapidamente riconosciuto e immediatamente segnalato.

La determinazione della Thailandia nell'organizzare una risposta aggressiva su tutti i fronti è stata esemplificata durante il mese di ottobre 2004. La scoperta per la prima volta di una possibile trasmissione uomo a uomo ha determinato il reclutamento di un milione di volontari che hanno setacciato il Paese, porta a porta, cercando epidemie nel pollame e qualunque malattia influenza-simile nell'uomo. Per una malattia che ha provocato un piccolo numero di casi umani e di decessi, queste azioni indicano un grande senso di responsabilità nazionale verso la comunità internazionale, per un problema di salute interno che potenzialmente rappresenta una minaccia per il mondo intero. È nell'interesse di tutti i Paesi sostenere questi sforzi. Poiché l'H5N1 adesso si è fermamente stabilito in alcune aree dell'Asia, la lotta per la sua eliminazione sarà lunga e le conseguenze – per l'economia e anche per la sanità e l'agricoltura – saranno verosimilmente severe.

**I Paesi restano in allarme. Gli epidemiologi del OMS in Thailandia e Vietnam sono sicuri che cluster inusuali di casi saranno riconosciuti rapidamente e denunciati immediatamente.**

### Stima delle perdite totali di produzione domestica legate alla perdita del pollame nel 2004\*

Thailandia	<b>US \$ 1.2 miliardi</b>
Vietnam	<b>US \$ 0.3 miliardi</b>
Asia	<b>US \$ 10-15 miliardi</b>

\*Fonte: Oxford Economic Forecasting. Le stime della perdita di pollame sono basate sulla presunta perdita di introiti di un trimestre. Le perdite totali GDP stimate comprendono i molteplici effetti legati alle perdite della produzione agricola asiatica. L'importante impatto dei rischi della salute pubblica, dall'influenza aviaria negli uccelli a un problema più generale per gli allevamenti e per il turismo, potrebbe creare una perdita annuale di circa 50-60 miliardi di dollari, anche se i casi di infezione umana restano limitati. L'aumento dei casi umani avrebbe implicazioni ancora più catastrofiche.

**Lo tsunami nel sud est asiatico ha aumentato la minaccia di pandemia?**

Si è creato notevole interesse sul recente tsunami nel sud est asiatico, per il possibile ruolo di incremento di rischio della pandemia da influenza. Il livello di rischio di pandemia dipende da quanto è diffuso l'H5N1 nel pollame domestico, da quanto spesso il virus si trasmette all'uomo, e dalla contemporanea circolazione di virus dell'influenza umana.

Lo tsunami di per sé non aumenta il rischio che un virus pandemico possa emergere, poiché non ha direttamente colpito aree con alta prevalenza di infezione da H5N1 nel pollame. Nello stesso tempo, comunque, qualunque attività che diffonda le epidemie nel pollame aumenta le possibilità di esposizione per l'uomo.

Il rischio di importare l'influenza aviaria in aree colpite dallo tsunami può essere minimizzato dal controllo dei movimenti del pollame da aree dove l'epidemia è già stata riconosciuta. È anche importante assicurarsi che il pollame infetto sia escluso dalla catena alimentare, comprese le scorte di emergenza.

**Il rischio continuo di infezioni umane, insieme all'alta letalità, rende obbligatoria la ricerca di un trattamento efficace.**

L'epidemia del pollame ha colpito la spina dorsale del sostentamento delle popolazioni rurali in gran parte dell'Asia. Sta crescendo la consapevolezza che fondamentali cambiamenti nelle pratiche agricole possono essere l'unica soluzione a lungo termine, e le autorità Thai si stanno muovendo in questa direzione. Al di là dei costi che richiedono, questi cambiamenti interessano pratiche agricole antiche di centinaia di anni. In questo campo, la FAO sta giocando un ruolo centrale nel garantire una guida esperta e un sostegno diretto ai Paesi.

Nel gennaio 2005, il governo vietnamita ha stabilito un gruppo di lavoro interdisciplinare che partecipasse alla risposta contro l'influenza aviaria. I membri comprendono tecnici esperti e precedenti ministri della salute e dell'agricoltura e dello sviluppo rurale. Sia la FAO che l'OMS sono rappresentate. L'istituzione di questo gruppo di lavoro riconosce gli stretti legami tra infezione aviaria e casi umani, e la necessità di una risposta strettamente coordinata. Con questo gruppo di esperti e autorità, il rapido scambio di nuove scoperte sia dal fronte aviario che da quello umano dovrebbe essere più facile, come anche la decisione per le azioni di emergenza necessarie. Le specifiche responsabilità assegnate al gruppo comprendono sorveglianza stretta, ricerche incrociate in caso di infezioni umane, e piani di prevenzione per la pandemia. Il gruppo informerà anche il governo sulle priorità di ricerca, a breve e lungo termine, utili per una migliore comprensione della malattia e delle misure di prevenzione possibili. Una necessità particolarmente urgente è il miglioramento delle informazioni date ai residenti rurali su come evitare l'esposizione.

L'H5N1 provoca una malattia con diverse caratteristiche inusuali e disturbanti, difficili da comprendere. Il virus ha attraversato la barriera di specie due volte nel passato, nel 1997 e nel 2003, ma i casi del 2004 e dell'inizio del 2005 costituiscono l'infezione umana più ampia e più letale finora registrata. Con il virus attualmente endemico in gran parte dell'Asia, i casi sporadici e gli occasionali cluster familiari devono essere prevenuti. Il continuo rischio di un maggior numero di casi, insieme alla letalità estremamente alta, rendono obbligatoria la ricerca di un trattamento efficace. In risposta a queste necessità, l'OMS sta creando un network di medici esperti per accelerare lo scambio di esperienze, per confrontare i risultati con i diversi trattamenti e coordinare le ricerche urgenti sulla patogenicità del virus. I risultati attesi sono: migliori strumenti diagnostici, trattamenti più specifici e un migliore controllo dell'infezione. Come con altre nuove malattie poco conosciute, i medici che trattano direttamente i casi umani trarranno beneficio dalle esperienze collettive.

Il lavoro recente, dell'industria e dell'università, sullo sviluppo di un vaccino pandemico ha preparato meglio il mondo alla prossima pandemia- in qualunque momento si verifichi e qualunque virus la provochi. I progressi effettuati da alcune compagnie nel 2004 accelereranno lo sviluppo di un vaccino per qualunque pandemia si dovesse verificare. Sono stati progettati nuovi piani caratterizzati da una maggiore biosicurezza. Nuove tecnologie produttive con una maggiore flessibilità e velocità sono in fase finale di sviluppo. Diversi produttori di vaccini si stanno muovendo per la registrazione generica e l'ottenimento delle licenze dei vaccini per le pandemie. Le agenzie di regolazione hanno stabilito procedure per l'approvazione anticipata di un vaccino "prova", e la sua successiva rapida autorizzazione da parte del mercato una volta che la pandemia sia stata dichiarata. Il lavoro dell'OMS e del suo network di laboratori rafforza tutte queste attività, dall'isolamento e dalla caratterizzazione del virus alla sua trasformazione in una forma pronta per l'uso industriale.

La prevenzione della pandemia si è mossa anche su altri fronti, secondo vie che migliorano in maniera permanente le capacità produttive. Durante il 2004 l'OMS ha tenuto una serie di corsi di preparazione in Asia e altrove, progettati per fornire ai laboratoristi le abilità necessarie a isolare e a tipizzare in maniera affidabile i virus influenzali. Questi corsi hanno reso più Paesi capaci di monitorare i virus influenzali circolanti e di riconoscere varianti virali inusuali. Anche sotto la pressione di una minaccia di pandemia, i workshop regionali saranno capaci di sostenere lo sviluppo di piani di prevenzione per una pandemia, adeguati alle

## **Ricerche necessarie urgenti**

### **1. Capire il potenziale di ricombinazione dell'H5N1**

Sono stati condotti studi che simulano la ricombinazione, in condizioni di sicurezza, per determinare se l'H5N1 possa rapidamente ricombinare.

### **2. Chiarire il ruolo dell'influenza animale nell'emergenza di un virus pandemico**

Sono necessari dati sulla prevalenza dell'H5N1 nei pesci acquatici e nei maiali. Deve essere studiato il ruolo delle anatre domestiche per determinare se sono serbatoi importanti di H5N1 altamente patogeno.

### **3. Migliorare la conoscenza clinica della malattia**

Le caratteristiche dell'infezione umana da H5N1 importanti per il controllo dell'infezioni, ma ancora poco conosciute, includono il tempo di incubazione, le vie di escrezione del virus, i fattori determinanti l'evoluzione della malattia e l'efficacia di vari trattamenti.

### **4. Trovare il modo di economizzare il contenuto di antigene nei vaccini**

Sono necessarie ulteriori ricerche per guidare la formulazione di vaccini efficaci con la minima quantità di antigene possibile in modo da espandere la capacità produttiva.

capacità e alle risorse disponibili nei Paesi in via di sviluppo. Come ulteriore supporto, l'OMS ha stabilito una checklist generale di azioni e di opzioni da intraprendere in caso di pandemia, per aiutare i Paesi a riconoscere e rispondere alle varie necessità.

Gli eventi correlati al H5N1 durante il 2004 hanno creato un flusso di ricerche. Questo lavoro sta rapidamente migliorando la comprensione delle origini dell'H5N1, dei pattern della sua evoluzione e del suo comportamento nelle specie aviarie e nei mammiferi. Sono iniziati anche studi, in condizioni di alta biosicurezza, per determinare quanto rapidamente l'H5N1 possa scambiare i suoi geni con quelli dei virus dell'influenza umana. I lavori sui virus attualmente circolanti permetteranno ai virologi di riconoscere qualunque possibile cambiamento nella situazione attuale, e così di stabilire precisi suggerimenti se la minaccia della pandemia dovesse aumentare. Una tradizionale collaborazione scientifica che risale al 1947, quando è stato istituito il network dei laboratori, ha continuato ad operare in maniera efficiente in secondo piano. I virus delle infezioni del 2004 sono stati analizzati dal network di laboratori, e i risultati saranno utili a tutti i Paesi, oggi e in futuro.

La natura imprevedibile dei virus dell'influenza rende impossibile sapere se eventi recenti possano portare ad un virus pericoloso, o se saranno il preludio della prima pandemia del 21° secolo. Se quest'ultima ipotesi si dovesse verificare, il mondo sarà avvisato in anticipo, meglio preparato rispetto all'inizio del 2004, anche se ancora molto vulnerabile.

# Recent WHO recommendations and reports on H5N1 and avian influenza available on the Internet

## Information for the general public

- **Avian influenza: frequently asked questions**

<http://www.who.int/csr/disease/avian-influenza/avian-fags/en/>

- **Avian influenza: fact sheet**

[http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/)

## Laboratory procedures

- **WHO reference laboratories for diagnosis of influenza A/H5 infection**

[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/referencelabs/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/referencelabs/en/)

- **WHO guidelines for the collection of human specimens for laboratory diagnosis of influenza A/H5 infection**

[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/humanspecimens/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/humanspecimens/en/)

- **Recommended laboratory tests to identify influenza A/H5 virus in specimens from patients with an influenza-like illness**

[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/labtests/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/labtests/en/)

- **Access to influenza A(H5N1) viruses**

[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/form/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/form/en/index.html)

## Surveillance for H5N1 in humans

- **WHO guidelines for global surveillance of influenza A/H5**

[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/globalsurveillance/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/globalsurveillance/en/)

## Influenza surveillance in animals

- **WHO manual on animal influenza diagnosis and surveillance**

<http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO-CDS-CSRNCs-2002-5/en/>

## Prevention

- **Guidelines for the use of seasonal influenza vaccine in humans at risk of H5N1 infection**

[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/seasonal\\_vaccinogen/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/seasonal_vaccinogen/)

- **WHO interim recommendations for the protection of persons involved in the mass slaughter of animals potentially infected with highly pathogenic influenza viruses**

[http://www.who.int/csr/diseasogavian\\_influenza/guidelines/interim\\_recommendations/en/](http://www.who.int/csr/diseasogavian_influenza/guidelines/interim_recommendations/en/)

- **Advice for people living in an area affected by highly pathogenic avian influenza (DAI) virus**

[http://www.who.int/csr/diseasogavian\\_influenza/guidelines/advice-people-aeration/](http://www.who.int/csr/diseasogavian_influenza/guidelines/advice-people-aeration/)

## Infection control

- **Influenza A (H5N1):WHO interim infection control guidelines for health care facilities**

[http://www.who.int/csr/diseasogavian\\_influenza/guidelines/infectioncontrol](http://www.who.int/csr/diseasogavian_influenza/guidelines/infectioncontrol) Dion/

## Clinical management

- **WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1)**

[http://www.who.int/csr/diseasogavian\\_influenza/guidelines/clinicalmanagogen/](http://www.who.int/csr/diseasogavian_influenza/guidelines/clinicalmanagogen/)

## Recent consultations and meetings

- **WHO consultation on priority public health interventions before and during an influenza pandemic, March 2004**

[http://www.who.int/csr/diseasogavian\\_influenza/consultation/](http://www.who.int/csr/diseasogavian_influenza/consultation/)

- **Vaccines for pandemic influenza: informal meeting of WHO, influenza vaccine manufacturers, national licensing agencies, and government representatives on influenza pandemic vaccines, November 2004**

<http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO-CDS-CSRGP-2004-3/en/>

