



Prof. Giorgio Palù, Presidente

Padova, 19 dicembre 2005

Caro Socio,

ti invio il documento redatto dalle Prof.sse Alberta Azzi e Anna Iorio riguardante il rischio dell'insorgenza di una nuova pandemia influenzale. Questo documento rientra nell'ambito delle attività delle Commissioni Scientifiche permanenti della SIV finalizzate a promuovere le attività della Società in diversi ambiti della Virologia.

Per prese di posizione ufficiali sull'argomento, a livello nazionale, si prega di visitare il sito del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute (<http://www.ccm.ministerosalute.it>). Ulteriori informazioni sono disponibili nel sito dell'OMS (<http://www.who.int>) e del CDC europeo (<http://www.ecdc.eu.int/>).

La SIV è impegnata, assieme all'AMCLI, nella stesura di linee guida per la diagnosi differenziale di agenti virali e non virali coinvolti in sindromi respiratorie-polmonari. Ha organizzato seminari di approfondimento su agenti virali di estrema attualità, come nel caso dell'influenza aviaria, che saranno ripresi nel prossimo Congresso Nazionale SIV di Orvieto, che si terrà nel settembre 2006, congiuntamente con il Virus Group della General Society for Microbiology britannica.

Con l'occasione Vi invio, anche a nome del Consiglio Direttivo, i miei più sinceri auguri per le imminenti festività.

Giorgio Palù

IL RISCHIO DI UNA PANDEMIA DA VIRUS INFLUENZALE: SITUAZIONE AL NOVEMBRE 2005

L'ipotesi che in tempi relativamente brevi (qualche mese? un anno? due anni?) si possa sviluppare una nuova pandemia di influenza, la prima di questo secolo e di questo millennio, si basa su diversi fatti e diverse considerazioni, di seguito brevemente riassunte.

1. L'estensione e la durata senza precedenti dell'epidemia di influenza aviaria da virus H5N1 nel sud est asiatico.

Almeno 16 differenti sottotipi di virus della influenza aviaria di tipo A sono in grado di infettare, in genere in modo asintomatico, gli uccelli selvatici. Da questi, saltuariamente, i virus aviari possono essere trasmessi al pollame di allevamento inducendo o una lieve malattia ("low pathogenic avian influenza viruses" o LPAI) o una malattia molto grave e altamente contagiosa con tassi di mortalità vicini al 100% ("high pathogenic avian influenza viruses" o HPAI). L'esistenza di ceppi LP (low pathogenic) e HP (high pathogenic) è stata finora documentata solo per i virus aviari con emoagglutinina (H) di tipo 5 e di tipo 7 ed è stato anche osservato che uno stesso virus può inizialmente comportarsi come virus LP e trasformarsi successivamente in virus HP. Una delle principali differenze fra LPAI e HPAI riguarda il cosiddetto sito di clivaggio della emoagglutinina, cioè quella sequenza che deve andare incontro a scissione enzimatica per fare acquisire al virus capacità infettiva. I virus LP hanno un sito sensibile a enzimi proteolitici presenti solo in un limitato numero di tessuti (tratto respiratorio e intestinale degli uccelli). I virus HP presentano invece nel sito una serie di aminoacidi basici, che lo rendono sensibile a enzimi presenti in un numero molto più ampio di tessuti con la conseguente possibilità di dare infezioni molto diffuse e altamente letali. Nel 1997 sono state per la prima volta riscontrate in Asia negli allevamenti di pollame epidemie sostenute da un virus della influenza aviaria H5N1 HP (induzione di morte del 100% degli ospiti nel giro di 48 h), che, molto probabilmente, già prima del 1997 circolava in Asia con comportamento LP. Dopo un periodo di apparente contenimento (ma non eradicazione) HPAI virus del sottotipo H5N1 hanno ricominciato a dare in Asia epidemie di influenza nel pollame a partire dalla fine del 2003. Centocinquanta milioni di uccelli sono morti a causa dell'infezione o sono stati sacrificati nel tentativo di arginare l'epidemia, che all'inizio della estate del 2005 ha invece esteso la sua diffusione geografica anche agli allevamenti di pollame in Russia, in Kazakistan, in Romania, in Turchia e in Croazia, nonostante l'intervento di istituzioni mondiali, quali l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), la OIE (Organizzazione Internazionale Epizootie) e la FAO (Food and Agriculture Organization). L'infezione si ritiene venga trasmessa agli uccelli domestici dagli uccelli selvatici migratori, in grado quindi potenzialmente di diffondere il virus al pollame in paesi anche lontani, lungo le loro rotte migratorie. La densità degli allevamenti di pollame e le loro condizioni igienico-sanitarie non ottimali sembrano potere favorire la diffusione dell'infezione tra gli uccelli di allevamento o rendere più difficoltosa l'eradicazione. Il riscontro in Russia e Kazakistan di virus H5N1 in uccelli migratori morti conferma questa ipotesi e apre il problema della possibilità per il virus H5N1 di dare malattia grave anche negli ospiti naturali e, per la prima volta, che un ceppo HP possa persistere endemicamente negli uccelli domestici. Il passaggio dagli uccelli migratori, in primo luogo le anatre selvatiche, a quelli di allevamento e da questi agli uccelli selvatici (ping-pong) sembra possa avvenire o per passaggio diretto (es. condivisione delle stesse fonti idriche), o per passaggio indiretto (es. distribuzione di guano infettante da parte degli uccelli migratori sui terreni di allevamento del pollame domestico).

2. I casi di trasmissione di virus influenzali aviari all'uomo.

I virus dell'influenza aviaria infettano le cellule dell'epitelio intestinale e respiratorio degli uccelli legandosi ad un recettore specifico presente sulla membrana di queste cellule, rappresentato da

residui di acido sialico con legame α 2,3-galattosio. Nelle cellule degli uccelli i virus trovano poi le condizioni ottimali per moltiplicarsi. La membrana delle cellule epiteliali della mucosa respiratoria dell'uomo ha invece prevalentemente residui di acido sialico con legame α 2,6-galattosio, ai quali i virus aviari non sono in grado di legarsi. E' questo il primo grosso ostacolo (ma non il solo) alla trasmissione all'uomo dei virus influenzali aviari. Tra i mammiferi, i suini, che hanno sulla membrana delle loro cellule entrambi i tipi di recettore, hanno qualche possibilità in più, rispetto all'uomo, di essere infettati da virus aviari, evento che, comunque, si verifica raramente.

Ciononostante, molto raramente, in via, si potrebbe dire, eccezionale, si sono verificati casi di infezione nell'uomo da parte di virus aviari. In anni abbastanza recenti ciò è avvenuto ad opera di virus H7N7, H9N2 e H5N1, in aree geografiche diverse, molto distanti tra loro.

La possibilità per il virus aviario di tipo H5N1 di infettare l'uomo è stata accertata per la prima volta nel 1997 a Hong Kong ed ha destato molta preoccupazione. Sono stati infatti documentati, con accertamento di laboratorio, 18 casi di trasmissione del virus all'uomo e 6 di questi sono stati fatali. Dopo l'episodio del 1997 non sono più stati segnalati casi di trasmissione del virus H5N1 all'uomo fino al 2003. Dal dicembre del 2003 ad oggi, in 4 paesi del sud est asiatico (Cambogia, Indonesia, Thailandia, Vietnam), sono stati accertati, tramite diagnosi di laboratorio, più di 100 casi di malattia con una letalità del 50% circa e quindi notevolmente superiore rispetto a quella dell'episodio del 1997. Il numero dei casi di infezione e dei morti nel sud-est asiatico sta però lentamente, ma continuamente, aumentando.

Benchè queste notizie, ampiamente diffuse attraverso i più comuni mezzi di comunicazione, abbiano creato un notevole stato di allarme fra la popolazione mondiale, le informazioni raccolte indicano che i casi di infezione umana con il virus aviario H5N1 si sono fin qui verificati quasi esclusivamente in zone rurali e solo in seguito a una diretta esposizione dei soggetti a pollame infettato, in presenza, probabilmente di dosi molto elevate di virus. Solo in qualche caso è stata ipotizzata una trasmissione interumana, da un malato a un contatto (trasmissione secondaria), senza però possibilità di ulteriore trasmissione interumana.

Desto preoccupazione la gravità della malattia indotta dal virus aviario nell'uomo, ma non bisogna dimenticare che i casi riportati di infezione umana e di morte dovuti al virus aviario H5N1 dal dicembre 2003 ad oggi sono pochi e limitati soltanto ad alcuni dei paesi colpiti dall'epidemia di influenza aviaria mentre nelle epidemie da virus influenzali umani praticamente ogni anno i casi di infezione sono milioni e centinaia di migliaia i morti.

3. La variabilità dei ceppi H5N1, la tendenza all'aumento della patogenicità sia per le specie aviarie che per l'uomo e la possibilità di una pandemia.

L'attenzione per le infezioni umane da parte del virus aviario H5N1 è aumentata con il trascorrere del tempo in quanto si è constatato che tale virus non solo è altamente patogeno per l'uomo, ma va anche incontro a frequenti cambiamenti genetici e antigenici.

La caratterizzazione genetica dei virus H5N1 responsabili dei vari episodi epidemici dal 1997 ad oggi ha evidenziato che i virus sono andati incontro a notevoli cambiamenti con la possibilità di identificare almeno 14 differenti genotipi. Il genotipo Z è il genotipo diventato dominante e più frequentemente responsabile delle recenti infezioni nell'uomo. L'analisi genetica e antigenica dei virus H5N1 isolati nel 2004/05 mostra, rispetto ai virus isolati inizialmente, la presenza di parecchi nuovi aminoacidi in grado di modulare la antigenicità e forse altre caratteristiche biologiche. I virus del genotipo Z presentano infatti caratteri di particolare virulenza e una maggiore patogenicità in diversi modelli animali rispetto ai loro predecessori.

La plasticità dei virus influenzali aviari H5N1 potrebbe facilitare l'acquisizione da parte degli stessi virus della capacità di trasmissione interumana, proprietà indispensabile per conferire ai virus H5N1 la capacità di dare una pandemia nell'uomo.

Differenti ipotesi vengono fatte circa le possibili modalità di acquisizione della capacità di trasmissione interumana da parte dei virus H5N1:

- a) in modo simile a quanto ipotizzato per le ultime due pandemie del 1900 (1957, 1968), per il virus H5N1 si potrebbe pensare a una contemporanea replicazione nel maiale sia del virus aviario H5N1 che di virus influenzali umani. Il maiale sarebbe così in grado di comportarsi come “mixing vessel”, permettendo cioè la formazione di virus riassortanti, presentanti geni aviari e geni umani e potenzialità pandemiche. Questa ipotesi è stata oggi molto ridimensionata per l’H5N1;
- b) il virus H5N1 potrebbe acquisire la capacità di circolare e diffondersi nella popolazione umana in seguito a una coinfezione nell’uomo con un virus umano. In pratica se una persona si infettasse con un virus H5N1 e anche con un virus umano (H3N2 o H1N1) potrebbe avere luogo uno scambio di geni da cui potrebbe avere origine un virus H5N1 (o anche H5N2), cioè con l’emoagglutinina del ceppo aviario e con gli altri geni del virus umano, in grado di trasmettersi da uomo a uomo. In questo caso l’uomo stesso si comporterebbe come “mixing vessel”. Fin qui comunque i virus aviari isolati dall’uomo non hanno mai presentato geni di tipo non aviario;
- c) il virus H5N1 potrebbe acquisire la capacità di circolare nella popolazione umana non andando incontro a fenomeni di riassortimento genico, ma modificando attraverso un certo numero di mutazioni la sua struttura genetica e le sue caratteristiche biologiche. Nei virus di più recente isolamento sono state trovate sostituzioni di aminoacidi vicino al sito recettoriale della emoagglutinina. Cambiamenti in questa regione potrebbero essere in grado di influenzare l’efficienza di trasmissione.

Qualunque sia l’eventuale meccanismo adottato, il nuovo virus, avendo una emoagglutinina H5, completamente nuova rispetto ai virus circolati in tempi storici fra gli umani, troverebbe la popolazione umana priva di difese immunitarie nei suoi confronti con la possibilità di dare luogo alla temuta pandemia.

La constatata espansione geografica del virus H5N1 deve essere tenuta sotto controllo in quanto crea ulteriori opportunità per le esposizioni umane con un aumento della possibilità per il virus di migliorare la sua trasmissibilità sia attraverso mutazioni adattative che attraverso il meccanismo della ricombinazione.

4. *La prevenzione e il controllo*

Sulle conoscenze e sulle considerazioni riportate si basano le misure di prevenzione e di controllo dell’infezione che oggi si stanno approntando e che si devono o si dovranno applicare in caso di pandemia.

La possibilità di disporre in anticipo di specifici piani di azione che possano consentire di affrontare con successo, minimizzandone le conseguenze, una eventuale pandemia ha spinto l’OMS a mettere a punto un “Piano Pandemico” su base mondiale e a sollecitare i vari paesi a definire dei piani a livello nazionale. Il nostro paese in modo simile a quello fatto da altri paesi e dalla comunità europea ha allestito nel 2002 un Piano Pandemico, attualmente in fase di aggiornamento.

Il piano pandemico prevede vari periodi suddivisi in fasi ed attualmente ci troviamo nel periodo di allerta pandemica, periodo nel quale misure di profilassi veterinaria si intrecciano a misure di profilassi sull’uomo.

Ad esempio

- 1) nei paesi che presentano epidemie da virus aviari nel pollame di allevamento deve essere data priorità all’impegno di cercare di evitare ulteriori diffusioni delle epidemie. Questa strategia riduce notevolmente il rischio di infezione per l’uomo e la possibilità di insorgenza di virus aviari con caratteristiche pandemiche. Deve inoltre essere aumentata sorveglianza per casi di malattie respiratorie in persone con storia di esposizione a pollame infetto nei paesi in cui ci sono epidemie del pollame;

- 2) sorveglianza della comparsa di virus della influenza aviaria lungo le rotte seguite dagli uccelli migratori e della circolazione di virus influenzali negli allevamenti. Può essere consigliato di

effettuare gli allevamenti in posti coperti in modo da evitare la eventuale infezione del pollame di allevamento da guano disperso da uccelli migratori infettati. Gli eventuali virus isolati devono essere caratterizzati dal punto di vista genetico e antigenico per evidenziare eventuali cambiamenti correlabili con l'acquisizione di caratteristiche pandemiche. Il controllo invece dell'infezione influenzale aviaria nelle popolazioni di uccelli selvatici viene considerato non fattibile;

3) nei paesi ancora indenni è consigliabile prendere in considerazione il blocco delle importazioni di pollame o altri uccelli dai paesi coinvolti nelle epidemie;

4) importanza notevole deve essere data alla corretta informazione dei cittadini relativamente alla possibilità di trasmissione all'uomo di virus della influenza aviaria, sottolineando che, nella attuale fase, il virus può essere trasmesso all'uomo solo attraverso un diretto contatto fra pollame infettato e uomo, in condizioni di promiscuità e di scadenti condizioni igienico-sanitarie. Non c'è quindi possibilità di trasmissione all'uomo del virus aviario H5N1 nei paesi, quale l'Italia, che non presentano epidemie da H5N1 negli allevamenti di polli. Bisogna inoltre tenere presente che la trasmissione avviene per via respiratoria e non per via alimentare e che, comunque, il virus anche se fosse presente nelle carni macellate è inattivato con la cottura delle stesse.

La prevenzione e il controllo dell'influenza nell'uomo e anche negli animali è normalmente un sistema molto articolato, a cui contribuiscono competenze diverse, ed il sistema diventerà ancora più complesso nel caso di insorgenza di un nuovo ceppo pandemico.

Considerando aspetti più strettamente virologici si possono sottolineare quali punti chiave, presi in considerazione anche dal Piano Pandemico:

1. vaccini antinfluenzali
2. farmaci antivirali
3. la disponibilità di metodologie e di protocolli diagnostici adeguati.

Vaccini antinfluenzali

A) Deve essere incentivata la vaccinazione con i vaccini influenzali stagionali normalmente prodotti ogni anno nei confronti dei virus influenzali umani attualmente in circolazione per differenti motivi, fra i quali particolarmente importanti sono:

- 1) controllare l'influenza da virus umani nei soggetti a rischio (classi a rischio: anziani, soggetti con malattie croniche di vario tipo e soprattutto di tipo cardiocircolatorio e respiratorio, ecc. Soggetti che hanno alta probabilità di trasmettere i virus alle classi a rischio);
- 2) minimizzare la possibilità di coinfezioni con virus influenzali umani e aviari e quindi possibilità di sviluppo di ceppi ricombinanti con possibili caratteristiche pandemiche. In questa ottica la vaccinazione viene consigliata a tutte le persone che hanno la possibilità di venire a contatto con i virus della influenza aviaria (veterinari, allevatori di pollame, persone che per vari motivi si devono recare nei paesi asiatici, ecc.);
- 3) incrementare i livelli di capacità produttiva di vaccino influenzale da parte delle ditte farmaceutiche in modo tale che tutto l'apparato sia già predisposto nella eventualità di una richiesta rapida di notevoli quantità di vaccino verso un eventuale ceppo pandemico. Almeno il 33% della popolazione di un paese dovrebbe essere vaccinato con i vaccini stagionali trivalenti perché le ditte possano essere pronte per produrre un eventuale vaccino pandemico monovalente in quantità sufficiente per l'intera popolazione. Per cercare di raggiungere gradualmente questo obiettivo, in Italia nel 2004/05 si è vaccinato il 17% della popolazione, l'OMS suggerisce di cercare intanto di vaccinare almeno il 75% di tutti i gruppi target per i quali si consiglia la vaccinazione.

B) Nelle attuali condizioni nelle quali molte osservazioni suggeriscono che il virus aviario H5N1 ha varie possibilità di trasformarsi in un virus influenzale umano con caratteristiche pandemiche, è stata presa in considerazione la preparazione di un vaccino nei confronti di virus H5N1. L'impegno in questo campo ha notevoli aspetti positivi, va però tenuta presente, prima di prendere qualsiasi decisione, la precedente esperienza fatta a Fort Dix, New Jersey, nel 1976, quando in presenza di un limitato numero di casi di infezione umana con un virus influenzale di tipo H1N1 di probabile origine suina e sospettato, a torto, di potere acquisire caratteristiche pandemiche, sono precipitosamente stati vaccinati milioni di americani. Per i possibili vaccini nei confronti di virus H5N1 si stanno seguendo due differenti indirizzi:

- 1) è stata sollecitata e incentivata la messa a punto della metodologia per la preparazione di un vaccino specifico per il virus H5N1 da parte delle ditte produttrici. E' stato preparato un possibile prototipo per l'allestimento di un vaccino pandemico utilizzando un virus H5N1 geneticamente modificato (sono stati eliminati gli aminoacidi basici presenti nel sito di clivaggio della H e conferenti al virus aviario H5N1 il carattere HP) e utilizzando la tecnica della "reverse genetics" (trasformazione dell'RNA virale in DNA) per ottenere in modo rapido dei virus ricombinanti in grado di crescere bene in uova embrionate. In questa fase non è però possibile pensare alla produzione di un vaccino pandemico in quanto tale vaccino deve essere prodotto, sfruttando la tecnica messa a punto, utilizzando il ceppo di virus che ha acquisito caratteristiche pandemiche nell'uomo e che potrebbe avere caratteristiche antigeniche diverse rispetto ai ceppi attualmente isolati dall'uomo. Comunque in base al fatto che i tempi di preparazione del vaccino antinfluenzale, nonostante la disponibilità dei prototipi potrebbero richiedere pur sempre alcuni mesi e la predisposizione di uova embrionate, e che il numero di ditte produttrici è limitato e quindi inizialmente il vaccino potrebbe essere disponibile in quantità ridotte, il Ministero della Salute ha preso accordi con le ditte produttrici per cui, nella eventualità si arrivasse alla decisione di produrre il nuovo vaccino 35 milioni di dosi dovrebbero essere destinate all'Italia;
- 2) è in fase avanzata di studio la preparazione di vaccini anti-virus aviario H5N1. Il vaccino dovrebbe essere in grado da un lato di proteggere le persone più esposte alla infezione contratta per passaggio diretto del virus aviario dagli uccelli all'uomo e dall'altro si pensa che potrebbe fornire una protezione almeno parziale anche nei confronti di un eventuale virus umano pandemico H5N1 pur non in presenza di una completa corrispondenza antigenica.

C) Devono in genere essere incentivati gli studi sulla preparazione di vaccini antinfluenzali, dato che non sempre i risultati ottenibili con gli attuali vaccini sono completamente soddisfacenti, soprattutto nelle classi a rischio. Dal punto di vista pratico, di particolare interesse e in fase oramai avanzata di sperimentazione sono i vaccini preparati con virus coltivati in colture cellulari, substrati più flessibili e disponibili rispetto alle uova embrionate. Nuove prospettive potrebbero aprirsi con lo sviluppo degli studi su un vaccino a base di proteina M2, una proteina altamente conservata tra tutti i virus di tipo A (aviari e umani, di tutti i diversi sottotipi).

Farmaci antivirali

- 1) all'inizio di una pandemia si può prevedere che la difesa dall'infezione si dovrà basare prevalentemente sull'uso di farmaci antivirali, in mancanza di una istantanea disponibilità di vaccino influenzale verso il ceppo pandemico. I Piani Pandemici considerano e regolamentano questo aspetto;
- 2) gli inibitori dei virus influenzali di prima generazione (amantadina e rimantidina) non risultano attivi contro i virus aviari H5N1 responsabili delle epidemie nel sud est asiatico. Contro questi

stessi virus sono invece efficaci farmaci di seconda generazione costituiti dagli inibitori della neuraminidasi virale. Sono disponibili due composti: lo zanamivir, inalabile, e l'oseltamivir somministrabile per via orale. L'attività di tali farmaci è stata dimostrata sia a livello di profilassi che di trattamento precoce di soggetti già infettati;

- 3) per i farmaci antivirali viene ravvisata la necessità di incrementare i livelli di capacità produttiva da parte delle ditte farmaceutiche garantendo contemporaneamente alle ditte l'acquisto della maggiore quantità di farmaci prodotti. In questo caso e in considerazione del fatto che per i farmaci antineuraminidasi si può pensare che possano mantenere la loro attività per almeno 10 anni, l'OMS ha invitato i paesi a fare delle scorte di farmaci per potere affrontare le prime fasi di una possibile pandemia in attesa della disponibilità di un vaccino. Il Ministero della Salute in Italia ha già predisposto l'acquisto di farmaci sufficienti per un elevato numero di cicli di trattamento;
- 4) deve comunque essere predisposta la sorveglianza della comparsa di ceppi resistenti, e si ravvisa l'opportunità di incentivare gli studi per la ricerca di nuovi farmaci in grado di agire nei confronti dei virus influenzali. Altre molecole che agiscono con meccanismo di azione analogo agli attuali farmaci anti-neuraminidasi sono in fase di studio molto avanzata. Vengono poi presi in considerazione altri potenziali bersagli per inibire la moltiplicazione del virus, quali il blocco delle polimerasi virali e l'inibizione della fusione.

Devono essere quindi predisposte scorte adeguate dei farmaci esistenti, devono essere anche incentivati gli studi di nuovi farmaci e deve essere predisposta la sorveglianza della comparsa di ceppi resistenti.

c) la disponibilità di metodologie e di protocolli diagnostici adeguati.

1) un ruolo non secondario per una pronta applicazione delle misure preventive e di intervento giocheranno i laboratori presenti su tutto il territorio italiano (vedi sito CCM: <http://www.ccm.ministerosalute.it>) e già impegnati nei periodi interpandemici nel monitoraggio e individuazione dei virus influenzali umani circolanti, al fine di fornire ogni anno dati utili per fissare la composizione dei vaccini influenzali. E' inoltre auspicabile una stretta collaborazione fra questi laboratori e gli Istituti Zooprofilattici impegnati già ampiamente fin da ora in questo campo per il controllo delle epidemie negli allevamenti di pollame.

2) la conferma dei casi di infezione da eventuale virus pandemico spetterà alla diagnosi di laboratorio. La diagnosi verrà effettuata secondo le linee guida diagnostiche che verranno emesse a tale scopo da parte dei livelli superiori rappresentati dall'OMS (<http://www.who.int>) e dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute (<http://www.ccm.ministerosalute.it>) e che comunque prevedono l'individuazione e l'identificazione del virus tramite RT-PCR real-time, che consenta di ottenere il risultato nel giro di poche ore (possibilmente entro 3 ore). Tali indagini devono essere fatte in laboratori centralizzati ed opportunamente predisposti. A questo scopo i laboratori periferici già impegnati in questo campo (almeno uno per Regione), e quindi con la necessaria e notevole esperienza, dovranno essere adeguati sia per quanto riguarda i livelli di sicurezza, sia avviando, già in periodo interpandemico, delle procedure per il controllo di qualità per consentire ai laboratori coinvolti di ottimizzare le proprie performance diagnostiche.

In conclusione che cosa si fa e cosa sarebbe opportuno fare?

Al fine di ridurre i rischi di sviluppo di una nuova pandemia o di ridurre gli effetti sulla salute umana, risultano di particolare importanza:

- 1) la sorveglianza del virus, i suoi spostamenti geografici e la sua evoluzione genetica;
- 2) il controllo delle importazioni e degli allevamenti così come l'adozione di misure di sicurezza da parte degli allevatori;
- 3) modificare in Asia, dove esiste l'epidemia, le condizioni igieniche e le tecniche degli allevamenti avicoli e di suini come pure le condizioni igieniche dei mercati di uccelli ed altri animali vivi.