

*Ministero della Salute*

**PIANO ITALIANO MULTIFASE D'EMERGENZA  
PER UNA PANDEMIA INFLUENZALE**

**Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 72 del 26 marzo 2002**

## FASI PIANO ITALIANO MULTIFASE D'EMERGENZA PER UNA PANDEMIA INFLUENZALE

*La comparsa di un nuovo ceppo influenzale, verso cui la maggioranza della popolazione risulta suscettibile, si pensa possa avere conseguenze paragonabili alla pandemia verificatasi nel 1918 (influenza spagnola) con costi senza precedenti, in termini di morbosità e mortalità.*

*La velocizzazione degli spostamenti, e la conseguente riduzione dei tempi necessari per gli interventi, renderebbe inoltre ancora più difficile e pressoché impossibile controllare efficacemente la diffusione del virus. La possibilità di disporre in anticipo di uno specifico piano d'azione nazionale, si ipotizza possa consentire di minimizzare le conseguenze di una eventuale pandemia influenzale. A tale scopo il Comitato istituito ad hoc ha elaborato il presente documento che prevede un apporto multidisciplinare nell'attuazione di interventi, realizzabili in fasi diverse, atti a fronteggiare una pandemia.*

*L'attuazione del Piano Nazionale per una Eventuale Pandemia (PNEP), si propone di perseguire obiettivi diversi: a) ridurre la morbosità e la mortalità della malattia; b) far fronte al numero di soggetti con complicanze da influenza, alle conseguenti ospedalizzazioni e al numero di morti; c) assicurare il mantenimento dei servizi essenziali; d) minimizzare l'interruzione dei servizi sociali e delle perdite economiche; e) stabilire le modalità di diffusione di informazioni aggiornate per gli operatori sanitari e per la popolazione generale.*

*Il PNEP sarà inoltre riesaminato dal Comitato, con scadenza annuale, alla luce dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche nei campi di interesse.*

Il Piano è stato esaminato, con parere favorevole, dal Consiglio Superiore di Sanità e dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano.

## **A) Introduzione**

### **A.1 Il virus influenzale**

L'influenza è un'infezione virale causata da tre tipi di virus, A, B e C, l'ultimo dei quali di scarsa importanza per l'uomo. Le epidemie influenzali sono normalmente causate da virus di tipo A. In Italia, l'attività dell'influenza di tipo A aumenta durante quasi tutte le stagioni invernali, anche se non sempre con caratteristiche epidemiche. L'influenza B predomina ad intervalli di alcuni anni e di solito colpisce sia giovani che anziani.

I virus influenzali di tipo A e B sono antigenicamente labili, vale a dire che vanno incontro a frequenti cambiamenti antigenici di minore entità ("drift antigenico"). Cambiamenti di maggiore entità ("shifts antigenici") si verificano periodicamente solo per i virus di tipo A. Sono responsabili della comparsa di nuovi sottotipi di virus influenzali con caratteristiche antigeniche molto diverse rispetto ai virus precedenti e possono causare pandemie. Nella maggior parte dei casi i nuovi sottotipi insorgono per fenomeni di ricombinazione genetica fra virus influenzali dell'uomo e virus influenzali di altre specie animali

### **A.2 La malattia ed il periodo di incubazione**

L'influenza è caratterizzata da un periodo di incubazione di 48-72 ore. Nei pazienti adulti, i titoli virali nei lavaggi nasofaringei scendono di solito a livelli minimi a partire dal quinto giorno, perciò gli adulti possono trasmettere l'infezione per 4-5 giorni. La replicazione virale è di solito più prolungata nei bambini.

L'influenza si presenta di solito come una malattia febbrile non-specifica, accompagnata da sintomi che interessano le vie respiratorie superiori e sintomi generici (faringite, tosse secca, mal di testa, dolori muscolari ecc.). Nei casi non complicati i sintomi si risolvono in 3-5 giorni, anche se può seguire un periodo di affaticamento e di depressione. Non sempre inoltre l'infezione provoca dei sintomi. E' stato ad esempio osservato che infezioni da virus influenzale di tipo A/H1N1 in bambini che non avevano precedente esperienza di questo sottotipo, non hanno indotto comparsa di febbre in circa la metà dei soggetti infettati.

Nel caso in cui si verificano complicanze queste includono otite media (nei bambini), bronchite o polmonite. Quest'ultima può essere causata direttamente dal virus influenzale, ma più frequentemente da superinfezione batterica da Stafilococco aureo, Streptococco o Emofilo dell'influenza. La malattia è più severa e soggetta a complicanze in coloro che hanno malattie croniche pregresse, negli immunodepressi e negli anziani.

Può verificarsi il decesso del paziente precocemente (24-36 ore dall'infezione), apparentemente a causa di una infezione virale fulminante, o dopo alcuni giorni, in conseguenza di complicazioni quali polmonite o per la riacutizzazione di una malattia cronica.

### **A.3 Epidemiologia**

Durante i periodi di "drift" virale, le varianti di un ceppo già circolante possono causare epidemie, ma più frequentemente danno luogo ad un complessivo incremento della incidenza e a piccoli focolai localizzati. Ciò accade perché persone con una esperienza pregressa di infezione con varie versioni del sottotipo correntemente circolante hanno un certo grado di immunità verso di esso, riducendo pertanto il numero di persone suscettibili. Le fasce di età più suscettibili sono rappresentate dai nuovi nati e dai giovani.

La comparsa di un nuovo sottotipo (cambiamento antigenico maggiore o "shift") è caratterizzata dalla assenza di reattività crociata con i sottotipi precedenti. Un nuovo ceppo o sottotipo di influenza A, verso cui la maggioranza della popolazione è quindi suscettibile, è potenzialmente in grado di diffondersi ampiamente e causare la malattia.

*Una situazione del genere si ipotizza si sia verificata nel secolo precedente nel caso della l'influenza spagnola del 1918, ed in minor misura nel 1957 e 1968.*

*Una situazione differente è quella verificatasi nel 1977/78, con la ricomparsa di un ceppo molto simile ai virus H1N1 circolanti negli anni '50. In questo caso, tutti i nati prima del 1957 erano protetti verso l'infezione o una forma grave della malattia. Il principale gruppo bersaglio sono stati i bambini e i giovani nati dopo il 1956, con alte percentuali di incidenza nelle scuole e università. Questo profilo si è poi spostato a tutti i gruppi di età negli anni successivi. Altra peculiarità è che la riemergenza del sottotipo H1N1 non ha determinato la scomparsa del sottotipo H3N2 precedentemente circolante, così che a tutt'oggi entrambi i sottotipi continuano a circolare, andando incontro a drift antigenico.*

*I due più importanti casi di comparsa di virus di nuovo sottotipo, che però non hanno causato pandemie (New Jersey 1976 e Hong Kong 1997), indicano tuttavia un fatto importante: le mutate caratteristiche antigeniche di un virus, anche quando lo siano in modo drastico, non sono di per sé sufficienti a determinarne la capacità di diffondersi da uomo a uomo. Altre proprietà del virus a tutt'oggi sconosciute, sono evidentemente necessarie perché ciò avvenga.*

Altri dati che ci derivano dalla esperienza passata sono quelli che indicano che la comparsa nell'uomo di ceppi con una mutata proteina di superficie di per sé non sono sufficiente a determinare una pandemia. Le ricerche future dovranno essere indirizzate anche alla individuazione dei determinanti genetici della virulenza, in modo da poter sia identificare i ceppi antigenicamente mutati con maggiore rischio di pandemia, sia sfruttare queste conoscenze per la messa a punto di un vaccino vivo attenuato.

Negli ultimi 23 anni si sono verificati inoltre svariati casi di “falsi allarmi” (vedi tab.1), con virus influenzali trasmessi all'uomo direttamente da un'altra specie animale. Non si è però assistito ad una diffusione dei virus nella popolazione. La relativa frequenza di questi episodi, rispetto a quella delle pandemie precedenti, riflette da una parte il miglioramento dell'attività di sorveglianza e il suo allargamento anche ad alcune specie animali, dall'altra probabilmente rappresenta solo la punta dell'iceberg della variabilità naturale dei virus influenzali. L'identificazione precoce di un ceppo insolito o inatteso è fondamentale per poter iniziare a predisporre un piano di pre-allerta (anche quando non è ancora noto il suo potenziale di trasmissibilità), e deve poter contare su un efficiente sistema di sorveglianza sia umana che veterinaria.

A causa della importanza dei virus influenzali degli animali (fenomeni di ricombinazione genetica e/o diretto passaggio di virus dagli animali all'uomo) va sottolineato il ruolo delle Istituzioni competenti per la Medicina Veterinaria. Tali Istituzioni programmano e sovrintendono alla sorveglianza epidemiologica dell'influenza nelle diverse specie animali, il controllo dell'andamento dei focolai di influenza e infezioni similari di origine virale nelle specie animali recettive, in particolare aviarie e nei suini; studiano e sviluppano prodotti immunizzanti sperimentali in grado di garantire un'adeguata copertura immunitaria in situazioni di emergenza e accertano le caratteristiche di qualità, innocuità, efficacia dei prodotti immunizzanti utilizzati per la profilassi dell'influenza nelle varie specie animali; curano la stesura dei piani di emergenza in ambito veterinario.

*Il caso più recente, nel 1997 ad Hong Kong, ricade nel gruppo dei “falsi allarmi” pandemici, dal momento che ricerche approfondite non hanno evidenziato una efficiente trasmissione inter-umana dei virus del sottotipo H5N1 passati dai polli all'uomo e le infezioni umane sono terminate con la distruzione di massa del pollame domestico in tutta la regione. Tuttavia, la elevata mortalità associata ai pochi casi di infezione verificatisi (6 casi su 18 persone infettate), così come la forte tossicità dei virus in questione per le uova embrionate di pollo, il substrato elettivo per la crescita di virus a scopo vaccinale, ha posto dei problemi tecnici nuovi. La manipolazione in laboratorio dei virus ha richiesto l'utilizzo di strutture ad alto contenimento e con un livello di biosicurezza più alto di quelle normalmente utilizzate; la messa a punto dei ceppi riassortanti ad alta crescita per la produzione vaccinale ha richiesto tempi relativamente lunghi a causa dei problemi incontrati nei processi di selezione in uovo (più di 12 mesi sono intercorsi dal caso indice di Maggio 1997 alla disponibilità dei reagenti per un vaccino sperimentale).*

E' possibile ipotizzare che in caso di pandemia non meno del 70% della popolazione italiana di ogni età, a varie ondate, verrebbe infettata, e da 6 a 16 milioni di persone, di tutte le età, potrebbero ammalarsi di influenza.

In questi casi, quindi, la messa a punto rapida di un vaccino efficace contro un ceppo pandemico può non essere fattibile e quindi misure di controllo alternative devono essere prese in considerazione in anticipo.

Da ciò deriva la necessità di attuare un complesso di azioni organizzate in un Piano pandemico, capace di rispondere efficacemente alla minaccia di una pandemia e che deve essere flessibile, per poter rispondere ai diversi scenari possibili.

## **A.5 Un possibile scenario basato sulle conoscenze desunte dalle precedenti pandemie di questo secolo.**

Non è possibile prevedere né il momento né il preciso impatto di una futura pandemia.

La severità della malattia causata da un nuovo ceppo virale, la rapidità della sua diffusione e i gruppi maggiormente suscettibili nella popolazione sono tutti fattori ignoti.

Tuttavia, ai fini della pianificazione, l'analisi delle precedenti pandemie può fornire informazioni preziose sulle probabili dimensioni dell'impatto.

### A.5.1 Quando avrà luogo la prossima pandemia?

Gli intervalli di tempo intercorsi tra le precedenti pandemie hanno oscillato tra 11 e 42 anni, senza un andamento definito. L'ultima pandemia è avvenuta nel 1968/69.

### A.5.2 Possibili ceppi virali

Le precedenti pandemie sono state causate da virus influenzali di tipo A. In anni recenti ceppi di entrambi i sottotipi A(H1N1) e A(H3N2) hanno co-circolato. La ricomparsa di una componente H2 o N7 è stata prevista come un probabile evento responsabile di una nuova pandemia. Tuttavia, l'evento che ha suscitato e suscita tuttora la maggiore preoccupazione, anche per il suo carattere di novità inattesa, è il passaggio di un virus del sottotipo H5N1 direttamente da aviari domestici all'uomo (Hong Kong 1997). Infatti, ciò rende più probabile l'eventualità della emergenza di altre emagglutinine, finora sconosciute all'uomo, o per trasmissione diretta dagli uccelli o, più pericolosamente, per riassortimento con virus influenzali umani direttamente nell'uomo.

### A.5.3 Previsioni sulla diffusione dell'epidemia

Le modalità di disseminazione geografica di una pandemia seguono l'evoluzione dei mezzi di comunicazione. Questo spiega perché le pandemie più recenti hanno fatto il giro del mondo più rapidamente delle precedenti. In anni inter-pandemici, la diffusione di una nuova variante di un ceppo esistente impiega circa 18 mesi, così da permettere l'incorporazione del nuovo ceppo nel vaccino annuale prima che la malattia si diffonda. I ceppi pandemici del passato si sono diffusi in tutto il mondo in circa sei mesi. La rapidità di tale disseminazione potrebbe far credere che in caso di pandemia influenzale non ci sarà il tempo necessario per prendere le necessarie misure preventive, e in particolare per l'allestimento di un vaccino monovalente "ad hoc". Tuttavia, la storia delle pandemie passate ci dice che esse si sono diffuse a ondate successive, con un intervallo di 12-18 mesi tra la scoperta del primo caso e l'estinzione della variante pandemica. Inoltre, la disseminazione geografica di una pandemia può essere variabile, potendosi presentare come casi isolati, sporadici, localizzati o disseminati. E' possibile quindi prevedere che in caso di pandemia, il vaccino non potrà essere allestito per la prima ondata, ma sarà possibile ricorrere farmaci anti-virali e ad altre misure di prevenzione non specifiche.

Tipicamente, i nuovi virus influenzali sono comparsi in Estremo Oriente e da lì si sono diffusi nel resto del mondo.

#### A.5.4 Periodo dell'anno

L'influenza pandemica può fare la sua comparsa in qualunque momento dell'anno e non necessariamente durante la normale stagione influenzale (Novembre- Marzo):

<b>Anno</b>		<b>Picco della malattia (dati UK)</b>
1889-'90		Gennaio
1918/'19	1 <sup>a</sup> ondata	Luglio
	2 <sup>a</sup> ondata (la più severa)	Novembre
	3 <sup>a</sup> ondata	Febbraio
1957/'58		Settembre/Ottobre
1968/'69	1 <sup>a</sup> ondata	Marzo/Aprile
	2 <sup>a</sup> ondata	Gennaio 1970

#### A.5.5 Durata dell'attività

Nella maggior parte dei casi, le epidemie stagionali hanno una durata di circa 6-8 settimane. Lo stesso si può dire dell'attività influenzale di tipo pandemico (ad es. in UK dove tuttavia nel 1968/69 più bassi livelli di attività sono continuati per 3-4 mesi). Tale considerazione porta alla conclusione che l'intensità dell'epidemia si concentra in un ristretto arco di tempo e, in caso di pandemia, il diffondersi della malattia sarà presumibilmente in "ondate" epidemiche.

### **B) SCENARI E STIME IMPATTO IN ITALIA - ANDAMENTO EPIDEMIE**

Di seguito viene riportata la schematizzazione dell'impatto di un'epidemia o di una pandemia, facendo riferimento a quanto si è verificato in passato.

Impatto secondo il tipo di epidemia o di pandemia influenzale.

	Emergenza di un ceppo potenzialmente pandemico (scenario 1)	Epidemia di influenza interpandemica (scenario 2)	Pandemia di influenza moderata o grave (scenario 3)	Pandemia di influenza gravissima (scenario 4)
Anno di riferimento	1976	1970 - 1995	1957 e 1968	1918
Incidenza	500 casi (Hilleman 1996)	Francia 1989: 8.6 % popolazione totale (Costagnola 1991)	Europa 1968 27% della popolazione totale (Ghedon 1994, Stuarth Harris 1970)	Francia 40 % popolazione attiva (Hannoun 1995) Mondo da ¼ a ½ Popolazione totale (Ghedon 1994)
Assenteismo scolastico	Nessuno	< 10 % (Hannoun 1977)	50 % (Stuarth Harris 1970)	Non disponibile
Consumo di cure	Nessuno	Belgio 1989 40 % delle consultazioni medicina generale (Snacken 1992)	Non disponibile	Non disponibile

Consumo di farmaci	Nessuno	Belgio 1993: 26 % di aumento	Non disponibile	Non disponibile
Mortalità diretta e indiretta	1 (Seneca, 1980)	Gran Bretagna 1989: 30.000 (Ashley 1991) Belgio 1989: 4900 (Snacken 1992)	Europa 70.000 1957 e 30.000 1968 (Nicholson 1992)  Mondo 1968 1 milione (Maillard, 1968)	Mondo: 20 – 40 milioni (Ghedon 1994)
Impatto globale	Nessuno	Francia 1989 Ospedalizzazioni 7.500 Giornate di lavoro perdute: 17.000.000 Giornate di scuola perdute 7.000.000 costo per la società: 17 miliardi di FF	USA 1857 3,9 miliardi US\$ (Ghendon 1994)	Non disponibile

Le raccomandazioni dell'OMS invitano ad elaborare un piano d'azione che si basi su di un tasso di attacco del 25%, ma poiché le conseguenze della comparsa di un nuovo ceppo influenzale sono del tutto imprevedibili, sembra ragionevole individuare alcune situazioni alternative plausibili:

**Scenario 1.** Un ceppo pandemico è stato individuato ma non è stata segnalata nessuna diffusione pandemica (stato di allerta pandemico), si hanno unicamente casi isolati, limitati ad uno stesso distretto geografico.

**Scenario 2.** Ci sono segni di diffusione pandemica il cui impatto sarà confrontabile con una epidemia grave ma non con una pandemia; si verificherà un aumento dell'assenteismo scolastico e lavorativo e del numero di visite mediche per infezioni respiratorie acute di almeno il 10 %.

**Scenario 3.** A partire dallo scenario precedente, l'incremento percentuale delle consultazioni del medico di famiglia oscilla tra il 30 e il 50 %; si registra un aumento di almeno il 50% della domanda di ricovero ospedaliero totale.

**Scenario 4.** Tutti gli indicatori superano largamente le cifre che delineano lo scenario precedente e implicano la necessità di utilizzare delle misure eccezionali.

### **B.1 Incidenza nella stagione influenzale 2000-2001**

In Italia l'influenza è una malattia a notifica obbligatoria in classe I solo se il caso viene confermato con l'isolamento virale. Tuttavia la notifica viene effettuata raramente in quanto

l'influenza è diagnosticata per lo più su base clinica e raramente confermata con indagini di laboratorio.

Pertanto le notifiche rappresentano solo una piccolissima parte dei casi di influenza che si verificano annualmente e non forniscono stime realistiche sull'incidenza della malattia e sulle caratteristiche delle persone che si ammalano.

Per stimare l'incidenza, a partire dalla stagione 1999-2000, è stata istituita una rete di sorveglianza sentinella epidemiologica e virologica dell'influenza, estesa a tutto il territorio nazionale e basata sui medici di medicina generale e su pediatri di libera scelta (medici sentinella) che, settimanalmente, raccolgono dati sul numero di casi di influenza e forme simil-influenzali osservati nella popolazione generale e li inviano alle Istituzioni di competenza.

I dati forniti dal sistema di sorveglianza nel periodo 42<sup>^</sup>/2000 – 17<sup>^</sup>/2001 hanno consentito di stimare che si sono verificati circa 2.650.000 casi di influenza, pari ad un'incidenza di 46 casi/1000 abitanti; nella precedente stagione 1999-2000 la stima è stata di 5.200.000, per un'incidenza di 90 casi /1000 abitanti.

La classe d'età maggiormente colpita è stata, come atteso, quella 0-14 anni.

L'incidenza totale è stata molto bassa nel periodo compreso fra la 42<sup>^</sup> settimana del 2000 e la 3<sup>^</sup> settimana del 2001, con valori inferiori a 2 casi per 1000 assistiti.

Dalla 4<sup>^</sup> settimana l'incidenza è aumentata fino a raggiungere il picco epidemico nella 6<sup>^</sup> settimana del 2001, con un'incidenza di 5,5 casi per 1000 assistiti.

Dalla 7<sup>^</sup> settimana del 2001 si è osservato un decremento dell'incidenza.

Complessivamente si è registrata un'incidenza media dimezzata rispetto all'anno precedente.

Anche l'incidenza per classi d'età ha mostrato valori inferiori rispetto alla stagione 1999/2000, con l'eccezione rappresentata dalla classe d'età 0-14 anni, in cui nelle due settimane di picco (6<sup>^</sup> e 7<sup>^</sup> del 2001), è stata registrata un'incidenza media rispettivamente di 21,6 e 20,7 casi per 1000 contro un'incidenza di 18,47 casi per 1000 durante la settimana di picco epidemico del 1999/2000.

Nella classe d'età bersaglio degli interventi vaccinali sono state registrate incidenze costantemente più basse: nelle settimane di picco si sono registrati 1,4 ed 1,2 casi per 1000 mentre nelle settimane di picco della stagione precedente si sono registrate incidenze di 10,9 e 8,6 casi per 1000.

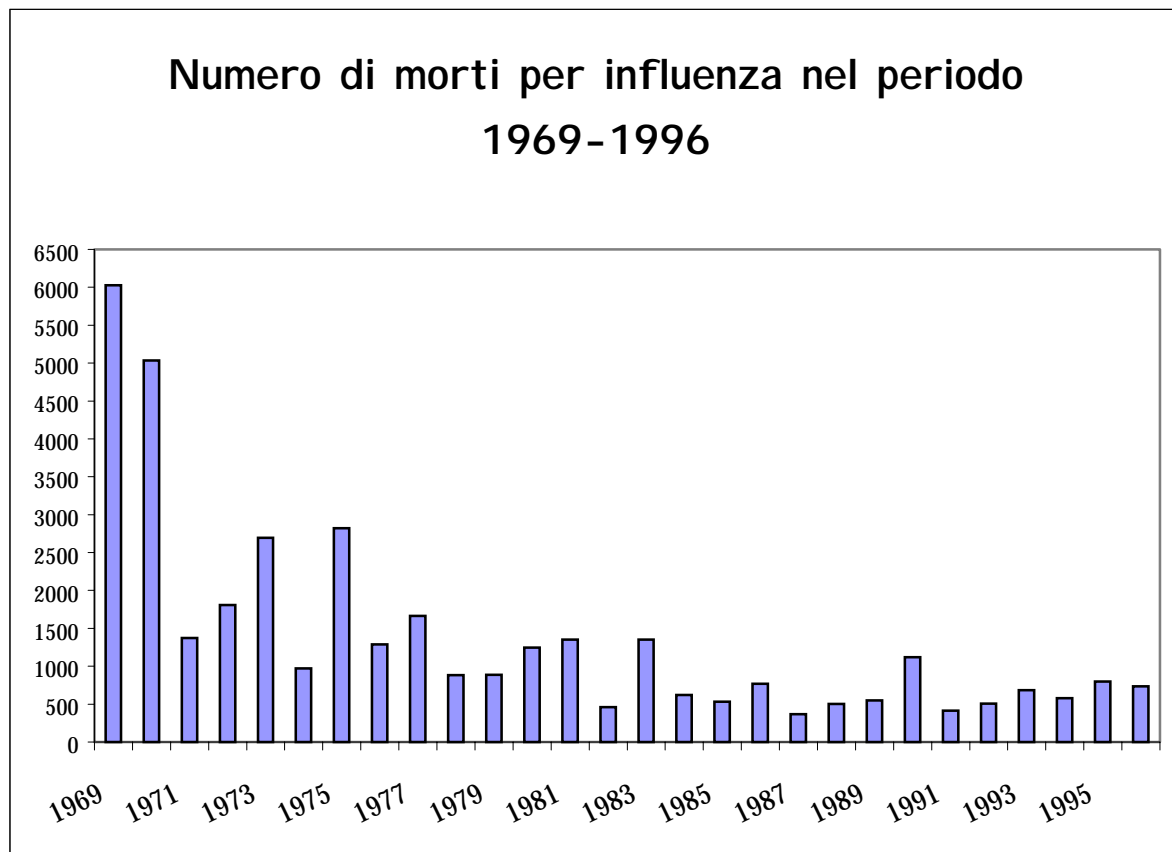
## **B.2 Mortalità (dati italiani)**

La mortalità per influenza, pur rappresentando solo una parte del fenomeno, è sicuramente l'indicatore più robusto della severità della malattia ed è correlata, in generale, alla mortalità per cause respiratorie nei soggetti anziani. L'aumento di mortalità per influenza è associato ad un aumento di mortalità per bronchite, per polmonite e per cause cardiovascolari.

Dal 1969 al 1991, picchi di mortalità attribuibili all'influenza sono osservabili soprattutto negli anni 1969, 1970, 1972, 1973, 1975 e 1977. Nel periodo successivo, dal 1978 al 1991 si sono invece verificate epidemie influenzali più moderate con dei picchi di mortalità negli anni 1980, 1981, 1983.

Nel periodo 1969-91, l'epidemia di maggior entità è stata quella verificatasi nell'inverno del 1969-70, dopo l'introduzione del virus A H3N2 Hong Kong che ha provocato oltre 6.000 morti nel 1969 e oltre 5.000 morti nel 1970. Anche negli anni 1972, 1973, 1975, 1977, la mortalità per influenza è stata piuttosto elevata, superando i 1.500 morti l'anno. Negli anni 1971, 1976, 1980, 1981, 1983 e 1990 la mortalità si è invece mantenuta su livelli più bassi, compresi tra i 1.000 e i 1.500 l'anno. Negli anni rimanenti, non si sono verificate vere e proprie epidemie e la mortalità ha oscillato mediamente tra i 500 e i 600 morti l'anno. Nello stesso periodo i tassi grezzi di mortalità per influenza hanno oscillato tra 0,4 e 8/10.000, per la bronchite tra 21,4 e 31,9 /10.000, per la polmonite tra 7,5 e il 25,8/10.000, per le malattie cardiovascolari tra il 91,5 e 133,7/10.000. (Vedi figura)





### **C) Messa in atto delle misure di prevenzione e controllo per mitigare gli effetti e ridurre morbosità, morbilità e mortalità da influenza**

E' verosimile che, in una situazione pandemica, la prevenzione dell'influenza per mezzo della vaccinazione e/o dell'uso di agenti antivirali possa essere possibile solo in misura limitata. E perciò importante considerare anche i possibili mezzi con cui ridurre la trasmissione dell'infezione.

La riduzione di morbilità e mortalità da influenza si ottiene con la prevenzione, per quanto possibile, e con una ottimizzazione del trattamento dei casi.

#### **C.1 Vaccinazione influenzale**

##### **C.1.1 Vaccini antinfluenzali da utilizzare nelle stagioni epidemiche correnti**

I vaccini influenzali attualmente in uso sono vaccini trivalenti che contengono antigeni virali derivati da ceppi di virus circolanti sul campo o da loro riassortanti genetici correlati alle più recenti varianti del tipo B e dei sottotipi A/H3N2 e A/H1N1.

Ai fini della produzione dei vaccini, i virus vengono fatti replicare in uova embrionate di pollo, da cui viene raccolto il fluido allantoideo. Le particelle virali sono successivamente purificate, inattivate con mezzi chimici e ulteriormente trattate e purificate in modo da fornire, come prodotto finale, un vaccino che contiene degli antigeni di superficie neuroaminidasi ed emoagglutinina.

In situazioni ordinarie, il tempo medio per la produzione dei vaccini antinfluenzali va da 3 a 6 mesi e dipende dalla disponibilità di uova embrionate.

Sono inoltre disponibili vaccini antinfluenzali adiuvati, e sono in corso ricerche per aumentare la resa in produzione mediante l'impiego di particolari linee cellulari per colture virali, che consentano di superare, almeno in parte, i fattori limitanti nella produzione di vaccini.

### C.1.2 Vaccino influenzale da utilizzare in situazione pandemica

Nel caso della comparsa di un ceppo di influenza con potenziale pandemico, mentre le modalità di preparazione del vaccino sono essenzialmente le stesse (allestimento su uova embrionate di pollo), il vaccino da produrre è monovalente, contenente cioè gli antigeni emoagglutinina e neuroaminidasi di un solo ceppo virale, (a meno che la comparsa del ceppo con potenziale pandemico coincida con un ciclo epidemico influenzale stagionale e possa quindi essere incorporato nel vaccino trivalente).

### C.1.3 Possibili modi per incrementare la disponibilità di vaccini influenzali

Il numero delle dosi di vaccino influenzale, in caso di pandemia, potrebbe essere triplicato se la produzione potesse essere limitata al solo ceppo pandemico (vaccino monovalente) piuttosto che ai tre ceppi abitualmente richiesti per le campagne annuali di vaccinazione. Il periodo di produzione, inoltre, potrebbe essere prolungato nel tempo.

### C.1.4 Dosi di vaccino per soggetto

Nei periodi interpandemici, la protezione negli adulti contro l'infezione da parte di varianti prodotte per "drift", è ottenuta con una dose contenente 15 µg di emoagglutinina per ciascun ceppo vaccinale, e la copertura immunitaria è raggiunta entro pochi giorni dalla vaccinazione. I bambini non colpiti dall'influenza in precedenza hanno bisogno di due dosi, a distanza di un mese l'una dall'altra.

L'esperienza passata ha mostrato che in una popolazione che non ha mai incontrato un determinato virus influenzale e le sue varianti, sono necessarie due dosi, somministrate a distanza di almeno due settimane, per conferire un buon livello di protezione. Una copertura efficace può aversi pochi giorni dopo la seconda dose, ma potrebbe richiedere anche 4-6 settimane dopo il completamento della vaccinazione. La protezione conferita dalla vaccinazione dovrebbe durare per circa 9 mesi.

In caso di carenza di vaccino e di necessità di ottimizzare le risorse disponibili la priorità va data alla somministrazione di una sola dose di vaccino, ritenendo che essa possa conferire una parziale immunità e ridurre l'incidenza delle complicanze.

### C.1.5 Raccomandazioni per la vaccinazione influenzale

Nei periodi interpandemici, la vaccinazione è fortemente raccomandata per la parte più anziana della popolazione (persone di età superiore o uguale a **65 anni**, secondo le indicazioni del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000) e per gli individui di ogni età che, a causa di condizioni patologiche pregresse, potrebbero andare incontro a serie conseguenze per la loro salute qualora contraggano l'influenza.

Durante una pandemia, le priorità di immunizzazione dovranno essere decise in base a diverse considerazioni, compresa la necessità di preservare la funzionalità dei servizi essenziali e il fatto che in questo caso i più alti tassi di morbosità e mortalità potrebbero aversi in gruppi di età diversi da quelli dei periodi interpandemici. **La necessità di mantenere in funzione i servizi sanitari e quelli essenziali in genere significa che questi gruppi avranno la precedenza per il vaccino rispetto ai gruppi a rischio a cui è raccomandata la vaccinazione durante i periodi interpandemici.**

**L'opinione pubblica dovrà essere educata riguardo alle ragioni per cui il vaccino non potrà essere immediatamente disponibile per tutti.**

Bisognerà comunque informare l'opinione pubblica e il personale sanitario circa la non totale possibilità di prevenire la malattia della vaccinazione (80 % per i ceppi intrapandemici e 36-52% in caso di nuovo ceppo virale), e della disponibilità ridotta degli antivirali, della crescente farmacoresistenza, degli effetti secondari dei farmaci antivirali così come del loro alto costo.

#### C.1.6 Controindicazioni alla vaccinazione influenzale

La vaccinazione influenzale è controindicata nei casi di ipersensibilità verso i componenti del vaccino specificamente indicati per ogni prodotto presente in commercio.

L'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con affezioni febbrili o infezione acuta.

#### C.2- Acquisto dei vaccini

Livello Regionale

(coordinamento assicurato dallo Stato ai sensi dell'art. 114, punto 4 del D.L.vo 31.3.98 n° 112)

#### C.3- Acquisto farmaci antivirali

Livello Statale - Regionale

(coordinamento secondo D.L.vo 112/98)

**Nella stesura dei Piani Pandemici Regionali, vanno considerati: censimento strutture, capacità, flessibilità ai fini di una programmazione e gestione del ricorso al ricovero ospedaliero.**

#### C.4 Categorie da vaccinare prioritariamente

Durante una pandemia la disponibilità del vaccino, specialmente nelle prime fasi, è limitata.

Ciò obbliga a determinare una graduatoria di priorità sulla base della quale procedere alla vaccinazione della popolazione colpita.

L'ordine delle categorie da vaccinare prioritariamente è riportato di seguito.

Nel periodo iniziale di indisponibilità del vaccino e, comunque, per i soggetti che non potranno essere vaccinati, sarà possibile fare ricorso ai farmaci antivirali ed adottare misure di prevenzione non specifica.

### IDENTIFICAZIONE DELLE CATEGORIE

#### 1. Persone addette a servizi essenziali

<b>Personale sanitario di assistenza ai pazienti.</b>
Personale sanitario addetto ai servizi di diagnosi e cura, dipendenti dal SSN e da case di cura private
Medici di medicina generale e pediatri

<b>Personale della sicurezza addetto ai servizi di vigilanza.</b>
Polizia
Carabinieri
Finanza
Polizia penitenziaria
Polizia municipale
TOTALE

## 2. Personale addetto a servizi di pubblica utilità.

<b>Personale di assistenza case di riposo</b>
<b>Trasporti</b>
Ferrovie
Altri trasporti pubblici ( autobus – metropolitane)
Personale addetto ai servizi cimiteriali
<b>Risorse ed energia</b>
Enel produzione
<b>Volontari servizi sanitari ed emergenza.</b>
<b>Produzione e/o distribuzione prodotti prima necessità.</b>
<b>Industrie a rischio di incidente rilevante</b>
TOTALE

## 3. Gruppi di popolazione da tutelare

Persone età >65 anni
Infezioni croniche età inferiore 65 anni
Diabetici età inferiore 65 anni
HIV positivi
Donne in gravidanza
Persone da 0 a 14 anni
TOTALE

**4. soggetti in età pediatrica (6 mesi-14 anni):** questi soggetti sono considerati a rischio non solo perché sono particolarmente vulnerabili, ma costituiscono anche dei propagatori importanti della malattia considerando la loro più lunga contagiosità e l'impossibilità di controllare tosse/starnuti.

**5. persone a rischio (gruppo 3):** a seconda della disponibilità dei vaccini, questa tappa sarà simultanea o successiva alla vaccinazione delle persone prioritarie.

**5. altre persone:** se il quantitativo di vaccino disponibile è sufficiente, la vaccinazione delle persone in buona salute, permetterà di evitare le reazioni di panico e limitare il tasso di attacco in queste persone. Questo dovrebbe essere iniziato a partire dallo scenario 3. In caso di produzione insufficiente verrà effettuata la sola vaccinazione selettiva.

Anche se la vaccinazione potrà non costituire la prima misura da attuare, la vaccinazione resta comunque la misura più importante per efficacia protettiva e capacità di limitare la circolazione dell'infezione.

In caso di epidemia moderata (**scenario 2**), la vaccinazione potrebbe essere limitata alle sole persone a elevato rischio di malattia e addetta ai servizi essenziali , come già avviene annualmente nelle situazioni intraepidemiche.

In caso di epidemia grave (**scenario 3**) o di situazione catastrofica (**scenario 4**) la vaccinazione dovrebbe essere resa disponibile a tutte le persone, per cui devono essere individuate le modalità organizzative che consentano la vaccinazione di un elevatissimo numero di persone in un breve periodo di tempo dalla disponibilità del vaccino.

Se la disponibilità di vaccino impedisse di poter proteggere tutta la popolazione, e ci si debba orientare verso la vaccinazione selettiva, fermo restando la necessità di privilegiare la vaccinazione del personale addetto allo svolgimento dei servizi essenziali, l'ordine di vaccinazione che porterà al migliore utilizzo del vaccino disponibile sarà definito anche alla luce delle informazioni disponibili sulle caratteristiche della epidemia.

In caso di risorgenza (riemergenza di un ceppo che circolato in passato, la scelta delle persone da vaccinare potrà basarsi sulla età delle persone in funzione dell'anno di scomparsa del virus.

La distribuzione del vaccino e la gestione della vaccinazioni sarà di esclusiva competenza delle strutture pubbliche del SSN o delle altre Amministrazioni direttamente interessate, a garanzia del rispetto delle priorità e dell'equità.

### **C.5 Farmaci antivirali**

Per la profilassi ed il trattamento delle infezioni da virus influenzali è possibile l'impiego di farmaci ad azione antivirali, appartenenti a due diverse classi, raramente usati a questo scopo a causa dei severi effetti collaterali, e non tutti commercializzati in Italia. E' probabile che anche tali farmaci siano insufficienti (rimantadina e oseltamivir a tutt'oggi non sono registrati in Italia, ma sono citati per completezza di informazione). I medici saranno informati della politica nazionale riguardo al loro uso in alternativa o come complemento alla vaccinazione.

Amantadina e rimantadina appartengono agli *Inibitori della M2*, attivi esclusivamente nei confronti dei virus influenzali appartenenti al tipo A, ma soltanto la prima è commercializzata in Italia, con specifiche autorizzazioni per l'impiego per la profilassi e la terapia dell'influenza.

Zanamivir ed oseltamivir appartengono agli *inibitori della neuraminidasi*; tali farmaci, di cui solo lo zanamivir è commercializzato in Italia, sono efficaci nei confronti sia dei virus di tipo A che di quelli del tipo B, ma sono stati autorizzati all'immissione in commercio esclusivamente per la terapia dell'influenza negli adulti e nei ragazzi di età superiore a 12 anni, che presentino sintomi tipici della malattia. Non sono stati invece autorizzati per il trattamento profilattico, anche se ne è stato segnalato un certo grado di efficacia a scopo preventivo.

I farmaci antivirali in questione riducono di circa un terzo la durata dell'influenza non complicata ma, ai fini della riuscita del trattamento, questo deve essere iniziato al più presto possibile, e comunque entro due giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Non è stata dimostrata l'efficacia dei farmaci antivirali a base di zanamivir, così come degli altri antivirali (amantadina compresa) nella riduzione delle complicanze maggiori dell'influenza, quali le polmoniti batteriche o virali o l'esacerbazione delle patologie croniche di base, nei soggetti a rischio.

E' stata notata l'emergenza di ceppi influenzali mutanti resistenti in pazienti trattati con farmaci appartenenti ad entrambe le classi di antivirali; anche se questo non costituisce,

attualmente, un problema di sanità pubblica, potrebbe diventarlo in seguito ad un uso non appropriato e su larga scala dei farmaci antivirali.

Tali farmaci non devono essere considerati un'alternativa alla vaccinazione, ma possono comunque risultare utili nei casi di controindicazione alla vaccinazione influenzale e nelle persone che non si sono vaccinate per tempo, contribuendo essenzialmente a ridurre la durata della malattia e in una certa misura anche a ridurre la diffusione di virus influenzali da malati a sani.

La amantadina non interferisce con la risposta anticorpale, essa può essere consigliata anche a persone ad alto rischio di complicazioni che non abbiano ancora ricevuto il vaccino al momento dell'inizio dell'epidemia influenzale; la chemioprolifassi fornisce in questi casi una protezione passiva nel tempo necessario per la produzione di anticorpi.

La somministrazione deve iniziare prima o immediatamente dopo l'esposizione a contagio e protrarsi per non meno di 6-7 giorni, ma non oltre.

### C.5.1 Indicazioni e precauzioni per l'uso della amantadina

L'impiego dell'amantadina è controindicato in caso di ipersensibilità nota al prodotto, in caso di gravidanza accertata o presunta, in caso di età inferiore a 1 anno.

Nei pazienti con insufficienza renale è opportuno procedere ad una riduzione del dosaggio dell'amantadina in caso di clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min, con sospensione immediata del trattamento in caso di manifestazioni di fenomeni di accumulo o altri eventi avversi.

A causa del declino della funzione renale con il progredire dell'età, il quantitativo giornaliero di amantadina nelle persone di età superiore a 65 anni non deve superare i 100 mg.

La somministrazione di amantadina deve essere accompagnata da un attento monitoraggio per l'individuazione di eventuali eventi avversi in persone con precedenti di episodi convulsivi, con insufficienza epatica, insufficienza cardiaca, ipotensione. La somministrazione contemporanea di antistaminici ed anticolinergici può aumentare l'incidenza di reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale.

### C.5.2 Confronto tra diversi farmaci antivirali per il trattamento dell'influenza

	Amantadina	Rimantadina*	Zanamivir	Oseltamivir*
Tipo Virus Influenza inibiti	A	A e B	A e B	A e B
via di somministrazione	orale (comprese)	orale (comprese, sciroppo)	inalatoria (aspirazione)	orale (capsule)
età minima per cui è autorizzato il trattamento	≥ 1 anno	≥ 14 anni	≥ 12 anni	≥ 18 anni
età minima per cui è autorizzata la profilassi	≥ 1 anno	≥ 1 anno	non approvato per profilassi	non approvato per profilassi

\* farmaci non commercializzati in Italia

## **C.6 Vaccino pneumococcico**

La polmonite da pneumococco è una complicanza frequente dell'infezione da virus influenzale ed è stata responsabile, almeno in alcune epidemie, di circa la metà dei decessi correlati all'influenza.

L'emergenza e l'aumento di fenomeni di chemioantibioticoresistenza di ceppi di pneumococco, rende opportuna l'implementazione della vaccinazione pneumococcica, non solo nelle fasi pandemiche ma anche in quelle interpandemiche.

Il vaccino pneumococcico dovrebbe essere reso disponibile per i soggetti a maggior rischio di complicanze, insieme al vaccino influenzale.

## **D) TRATTAMENTO DEI CASI**

La terapia di base dell'influenza è essenzialmente sintomatica. E' consigliabile il riposo nella fase acuta della malattia, e per 24-48 h dopo la scomparsa della febbre

Antipiretici, analgesici e decongestionanti nasali per favorire la respirazione possono essere utili nelle forme di influenza non complicate ma con sintomatologia più importante.

Le infezioni batteriche che possono complicare il quadro primario devono essere trattate con idonea terapia antibiotica, tenendo nella debita considerazione i fattori di resistenza antimicrobica.

A tale scopo sono utili protocolli, per il trattamento e l'assistenza di pazienti con complicanze quali polmoniti, per ridurre la morbosità e la mortalità.

Gli antivirali amantadina e rimantadina, oltre a potere essere impiegati per la prevenzione dell'influenza da virus di tipo A in persone che non possono essere sottoposte a vaccinazione, sono attivi, se somministrati molto precocemente (entro 24-48 ore dall'inizio dei sintomi), su febbre e sintomi respiratori riducendone l'intensità e la durata.

A causa dei frequenti effetti collaterali, la somministrazione di tali farmaci richiede cautela ed attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Anche in questo caso bisogna tener presente la possibilità di insorgenza di forme resistenti.

Altri farmaci antivirali utili per il trattamento delle infezioni da virus influenzali di tipo A e di tipo B sono gli inibitori della neuraminidasi: se somministrati entro un massimo di 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, riducono di circa un terzo (un giorno e mezzo) la durata delle forme non complicate di influenza. In Italia, il loro uso è autorizzato, al momento attuale, soltanto negli adulti e negli adolescenti al di sopra dei 12 anni di età.

## **E) INFORMAZIONE**

E' prioritario nella redazione del Piano il ritorno delle informazioni e la gestione delle informazioni, che deve essere stabilita nelle modalità dei Piani regionali.

Si dovrà provvedere, per gli operatori sanitari sul territorio, alla diramazione continua di bollettini sull'evoluzione della pandemia e sulle misure intraprese, nonché sulle informazioni da fornire alla popolazione.

## **F) MEDICI DI FAMIGLIA**

I Medici di Famiglia (Medici di Medicina Generale o Pediatri di famiglia) – MDF – costituiscono uno degli elementi fondamentali della rete assistenziale che dovrà costituirsi per garantire una efficace assistenza alla popolazione. E' impensabile, d'altra parte, che le strutture pubbliche o private possano garantire da sole una efficace assistenza.

Ad essi compete, con la rete dei medici sentinella che si sta costituendo in tutte le Regioni, l'identificazione precoce dei primi focolai di infezione, al fine di consentire l'attuazione tempestiva delle misure di intervento previste nelle prime fasi della pandemia. Sarà loro cura, inoltre, di identificare preventivamente i soggetti a rischio di maggiori complicanze sui quali si dovrà

intervenire, con la vaccinazione influenzale ed eventualmente pneumococcica o con specifici chemioterapici antinfluenzali, anche se vaccinati, in presenza di virus ad alta virulenza.

Agli stessi Medici di Famiglia, infine, spetterà il compito di contribuire a ridurre l'allarme nella popolazione consigliando i pazienti ed adottando tutti gli interventi sanitari che permettano di ridurre al minimo i ricoveri ospedalieri, che dovranno essere riservati soltanto ai casi più gravi.

## **G) PIANO NAZIONALE DI AZIONE**

Il piano d'azione è elaborato in funzione di due criteri principali:

- a) la progressione della pandemia nel tempo e nello spazio;
- b) la virulenza e capacità di diffusione del virus.

La scelta di uno scenario non è mai definitiva e dipende dalla evoluzione degli indicatori utilizzati.

Questi ultimi devono essere tali da fornire, in tempi sufficientemente rapidi, dati che permettano di adottare le misure necessarie in tempo utile.

### **G.1 Definizione delle fasi identificabili nella emergenza di una pandemia** **(vedi Allegato 1: Schede Fasi Piano Pandemico)**

Fase 0	Periodo interpandemico
Fase 1	Comparsa di un virus influenzale con una nuova emoagglutinina e/o neuraminidasi (nuovo virus) fuori dall'Italia (Allerta pandemico).
Fase 2	Focolai di influenza causati dal nuovo virus fuori dall'Italia
Fase 3	Nuovo virus influenzale isolato in Italia: pandemia imminente
Fase 4	Influenza pandemica in Italia
Fase 5	Fine della pandemia

L'intervallo tra le fasi 1 e 4 è impossibile da prevedere. La minaccia di una pandemia può non andare oltre la fase 1, come è accaduto con l'influenza suina negli Stati Uniti nel 1976 e con l'influenza H5N1 ad Hong Kong nel 1997. L'intervallo di tempo critico è quello tra le fasi 2 e 3, dal quale dipenderà, per l'Italia, la disponibilità o meno di un vaccino in tempo utile. Nell'eventualità che il nuovo virus compaia per la prima volta in Italia, il piano d'azione partirà direttamente dalla fase 3.

Le fasi 1 e 2 corrispondono alla Fase 0, livelli di preparazione 1-2-3 del Piano pandemico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Le fasi 3-4-5 corrispondono alle fasi 1-2-3-4-5 del Piano OMS. (vedi Allegato 3).

### **G.2 Principali istituzioni e strutture coinvolte**

#### **Ministero della Sanità**

- Direzione Generale della Prevenzione
- Direzione Generale per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza)
- Direzione Generale degli Alimenti e Nutrizione e della Sanità Pubblica Veterinaria

#### **Istituto Superiore di Sanità**

- Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
- Laboratorio di Virologia
- Laboratorio di Medicina Veterinaria
- Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica



**Regioni**

- Assessorati alla Sanità

**Autorità Sanitarie Locali (AASSLL)**

- Direzione Generale di Prevenzione
- Ospedali

**Medici di Medicina Generale – Pediatri di Famiglia****Università**

**Allegato 1**

# Fasi Piano Pandemico

Fase	Caratterizzata da:	Azioni da intraprendere da parte di:
<p><b>Fase 0</b></p> <p><b>Periodo inter-pandemico</b></p>	<p>Circolazione epidemica o sub-epidemica di virus influenzali nella popolazione</p> <p>Riunione annuale del Comitato</p>	<p><b>MINISTERO DELLA SANITA'</b></p> <p><b>DGP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorveglianza epidemiologica dell'influenza e delle forme simil-influenzali</li> <li>- Emanazione della Circolare annuale contenente indicazioni sui ceppi che verranno utilizzati nella costituzione dei vaccini impiegati nella stagione seguente e le raccomandazioni per l'esecuzione della vaccinazione a categorie particolari ed a soggetti di età superiore ai 64 anni</li> <li>- Registrazione reazioni avverse a vaccino</li> <li>- Contatti con Paesi dell'UE con l'OMS</li> <li>- Discussione con i produttori e con l'ISS e verifica della immunogenicità dei vaccini sulla base degli studi previsti</li> </ul> <p><b>DGANSPV</b></p> <p>Sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili nella comunità animali</p> <p>Realizzazione di una rete informatica fra servizi veterinari e osservatori epidemiologici periferici</p> <p>Programmi di formazione e addestramento degli operatori sanitari</p> <p>Elaborazione di norme nazionali ed internazionali per import-export animali e prodotti, controlli, etc.</p> <p>Collegamenti con associazioni di categoria (ANAS, UNA, UNIRE), con le organizzazioni e le autorità locali, nazionali, internazionali, con i dipartimenti dei servizi sociali, etc.</p> <p>Supervisione dell'operatività delle strutture centrali e periferiche e degli interventi coordinati con le strutture di sanità pubblica nazionale ed internazionale (OIE/OMS/UE)</p> <p><b>DGVMF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Individuazione di un gruppo di lavoro operativo ad hoc da attivare (in <b>Fase 1</b>) in caso di pandemia</li> <li>- Collaborazione con le Autorità sanitarie internazionali, dell'UE e degli Stati membri</li> <li>- Discussione delle problematiche attinenti alla produzione e all'immissione in commercio del vaccino influenzale, nella formulazione annuale, con l'ISS e con le aziende farmaceutiche</li> <li>- Valutazione della immunogenicità e tollerabilità (efficacia e sicurezza) della formulazione annuale del vaccino influenzale per ciascun singolo prodotto medicinale e relativa autorizzazione all'immissione in commercio con procedura nazionale od europea (autorizzazione della variazione di composizione)</li> <li>- Valutazione della immunogenicità e tollerabilità (efficacia e sicurezza) del vaccino influenzale per eventuali nuovi prodotti medicinali e relativa autorizzazione all'immissione in commercio con procedura nazionale od europea (autorizzazione di nuovi prodotti)</li> <li>- Valutazione dell'efficacia e sicurezza di eventuali nuovi farmaci antivirali e relativa autorizzazione all'immissione in commercio</li> <li>- Valutazione dell'efficacia e sicurezza di eventuali nuovi farmaci utilizzabili nel trattamento delle complicanze dell'influenza e relativa autorizzazione all'immissione in commercio</li> <li>- Monitoraggio della capacità produttiva e distributiva di vaccino influenzale, farmaci antivirali, farmaci utilizzabili nel trattamento delle complicanze dell'influenza</li> <li>- Individuazione, in ambito nazionale ed europeo, dei possibili meccanismi di accelerazione delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino influenzale e di semplificazione delle procedure di controllo di Stato attivabili in caso di pandemia</li> </ul>

<p><b>Fase 0</b></p> <p><b>Periodo inter-pandemico</b></p>	<p>Circolazione epidemica o sub-epidemica dei virus influenzali nella popolazione umana</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Individuazione, in collaborazione con le aziende distributrici, dei possibili meccanismi di accelerazione della distribuzione del vaccino influenzale, di farmaci antivirali e di farmaci utilizzabili nel trattamento delle complicanze dell'influenza attivabili in caso di pandemia</li> <li>- Individuazione, in collaborazione con le Regioni, dei possibili meccanismi di accelerazione delle procedure di acquisto del vaccino influenzale attivabili in caso di pandemia</li> <li>- Attività ispettiva sulle officine di produzione (controllo della qualità)</li> <li>- Attività di sorveglianza sul commercio (controllo della qualità)</li> <li>- Attività di farmacovigilanza (controllo della sicurezza)</li> </ul>
<b>ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'</b>		
<b>LEB</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorveglianza degli indicatori della circolazione dei virus influenzali</li> <li>- Indagini ad hoc per la stima delle coperture vaccinali</li> </ul>		
<b>LV</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caratterizzazione dei ceppi di virus influenzali isolati nell'uomo in Italia in collaborazione con i LabPer</li> <li>- Addestramento tecnico del personale operante nei LabPer</li> <li>- Accreditemento qualitativo dei Laboratori Periferici</li> <li>- Standardizzazione tecniche di diagnosi rapida alternative all'isolamento</li> <li>- Collaborazione con il centro mondiale dell'OMS per la definizione della composizione annuale del vaccino</li> <li>- Studio dei virus circolanti negli ospiti animali con particolare riferimento alle specie coinvolte nell'emergenza di pandemie nell'uomo</li> <li>- Controllo di stato dei vaccini antinfluenzali e collaborazione con EMEA, con i laboratori di controllo europei e con le ditte produttrici di vaccini</li> </ul>		
<b>LMV</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoraggio sierologico e virologico dei ceppi isolati nelle diverse specie animali nonché dell'andamento dei focolai di influenza e infezioni similari di origine virale nelle diverse specie recettive, in particolare aviarie e nei suini</li> <li>- Sorveglianza epidemiologica anche promuovendo studi epidemiologici (clinici e molecolari) tesi a favorire l'acquisizione di informazioni utili all'accertamento delle caratteristiche dei virus isolati e della loro diffusione nel corso delle stagioni inter-epidemiche/epidemiche</li> <li>- Controllo e messa a punto di specifici prodotti immunizzanti</li> <li>- Partecipazione alla stesura dei piani di emergenza in ambito veterinario</li> </ul>		
<b>LBMM</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valutazione della sensibilità agli antibiotici degli isolati batterici provenienti da complicanze polmonari da influenza</li> </ul>		
<b>REGIONI e Aziende Sanitarie Locali</b>		
<b>Assessorato alla Sanità</b>		
<p><b>Fase 0</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recepimento circolare ministeriale sulla campagna vaccinale antinfluenzale</li> <li>- Gestione dell'offerta della vaccinazione antinfluenzale alle categorie previste dalla circolare</li> <li>- Organizzazione e gestione di sistemi local, incluse le reti di medici sentinella, per la sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza in campo umano e veterinario</li> <li>- Individuazione dei LabPer di riferimento</li> <li>- Stesura del Piano d'emergenza regionale con particolare riferimento alla parte operativa locale</li> <li>- Rilevazione copertura vaccinale</li> </ul>

<p><b>Periodo inter-pandemico</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rilevazione ricoveri/decessi stagione influenzale</li> </ul> <p><b>AUSL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Notifica dei casi di influenza (secondo criteri classe I o V - D.M. 15/12/90)</li> <li>- Esecuzione delle vaccinazioni</li> <li>- Attuazione misure di profilassi</li> <li>- Raccolta e trasmissione dati sui casi di reazioni avverse a vaccino</li> </ul> <p><b>LabPer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoraggio della malattia influenzale sul territorio</li> <li>- Isolamento dei ceppi di virus influenzale da inviare al LV</li> </ul>
<p><b>Fase 1</b></p>	<p>Comparsa di un nuovo ceppo virale influenzale nell'uomo fuori dall'Italia</p> <p>Riunioni del Comitato</p> <p>Quando un nuovo virus <b>influenzale con un potenziale pandemico</b> è isolato in un altro Paese, l'OMS informa il Centro Nazionale per l'Influenza presso il LV dell'ISS ed il MINSAN affinché vengano prese le misure di emergenza utili a facilitare l'attivazione del Piano pandemico nazionale</p>	<p><b>MINISTERO DELLA SANITA'</b></p> <p><b>DGP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorveglianza epidemiologica</li> <li>- Riunione Comitato per informazioni e consigli sulle modalità di risposta all'emergenza</li> <li>- Contatti con produttori di vaccini, farmaci antibiotici, antivirali ed altri farmaci essenziali (attività integrata con DGVMF) per definire le modalità di acquisto e distribuzione</li> <li>- Preparazione con le Regioni delle modalità di coordinamento per l'acquisto e la distribuzione dei vaccini ai sensi del D.L.vo 112/98</li> <li>- Produzione di materiale informativo destinato alle Regioni per gli operatori sanitari</li> <li>- Preparazione e gestione della campagna informativa</li> </ul> <p><b>DGANSPV</b> (Come in fase 0)</p> <p><b>DGVMF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Attivazione del gruppo di lavoro operativo ad hoc</li> <li>- Collaborazione con le Autorità sanitarie internazionali, dell'UE e degli Stati membri</li> <li>- Predisposizione, in ambito nazionale ed europeo, dei possibili meccanismi di accelerazione delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino influenzale attivabili in caso di pandemia</li> <li>- Predisposizione, in collaborazione con l'ISS e le aziende produttrici, dei possibili meccanismi di accelerazione/incremento della produzione del vaccino influenzale, di farmaci antivirali e di farmaci utilizzabili nel trattamento delle complicanze dell'influenza attivabili in caso di pandemia e relativo monitoraggio della capacità produttiva</li> <li>- Predisposizione, in collaborazione con le aziende distributrici, dei possibili meccanismi di accelerazione della distribuzione del vaccino influenzale, di farmaci antivirali e di farmaci utilizzabili nel trattamento delle complicanze dell'influenza attivabili in caso di pandemia e relativo monitoraggio della capacità distributiva</li> <li>- Predisposizione, in collaborazione con le Regioni, dei possibili meccanismi di accelerazione delle procedure di acquisto del vaccino influenzale attivabili in caso di pandemia</li> <li>- Elaborazione di materiale informativo destinato alle Regioni per gli operatori sanitari attinente agli aspetti farmacoterapeutici maggiormente rilevanti in caso di pandemia</li> <li>- Elaborazione di comunicati stampa attinenti agli aspetti farmacoterapeutici maggiormente rilevanti in caso di pandemia</li> </ul>

		<p><b>ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'</b></p> <p><b>LEB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Raccolta, interpretazione e distribuzione dei dati di sorveglianza umana da varie fonti, inclusa l'OMS</li> </ul> <p><b>LV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intensificazione delle attività di sorveglianza virologica per l'isolamento e la caratterizzazione del nuovo sottotipo virale sul territorio nazionale</li> <li>- relazione a livello nazionale (altri laboratori ISS, Ministero della Sanità, Regioni, etc.) sulle informazioni in suo possesso relative alla comparsa del nuovo ceppo influenzale</li> <li>- valutazione con il Ministero della Sanità delle eventuali strategie vaccinali (disponibilità di un idoneo ceppo vaccinale, potenzialità di preparazione di lotti di vaccino a livello nazionale ed internazionale, definizione delle priorità di vaccinazione, procedure abbreviate per il controllo di Stato)</li> <li>- Individuazione delle eventuali strutture laboratoristiche di contenimento per la manipolazione dei nuovi virus</li> <li>- Coordinamento con l'OMS, l'EMEA, le altre Autorità di controllo Nazionali ed i produttori di vaccini</li> </ul> <p><b>LMV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitoraggio sierologico e virologico dell'influenza e di patologie infettive simil-influenzali nelle diverse specie animali recettive con particolare riferimento alle specie eventualmente coinvolte nel caso.</li> </ul> <p><b>REGIONI e UNIVERSITA'</b></p> <p><b>Assessorato alla Sanità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Attuazione del Piano d'emergenza</li> <li>- Diramazione di un protocollo operativo per le AUSL e le AOSP</li> <li>- Individuazione delle strutture, sanitarie e non, per la distribuzione gratuita dei vaccini</li> <li>- Contatto con associazioni mediche ed infermieristiche di categoria per reclutamento di personale da impiegare nell'esecuzione delle vaccinazioni</li> <li>- Individuazione delle figure referenti per flusso informazioni da periferia a centro</li> </ul> <p><b>LabPer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intensificano l'attività di sorveglianza sulla circolazione dei ceppi influenzali</li> <li>- Seguono l'andamento della malattia influenzale, isolano i ceppi, eseguono indagini sieroepidemiologiche, riportano dati d'incidenza al LEB e inviano i virus al LV.</li> </ul>
<p><b>Fase 2</b></p>	<p>Focolai causati dal nuovo virus al di fuori dell'Italia</p>	<p><b>MINISTERO DELLA SANITA'</b></p> <p><b>DGP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorveglianza epidemiologica</li> <li>- Recepimento delle raccomandazioni dell'OMS con emanazione di una circolare per le indicazioni sulla composizione e l'uso dei vaccini, qualora disponibili (dosi, schedule) e per il migliore utilizzo degli antivirali disponibili contro il nuovo virus</li> <li>- Informazioni ai viaggiatori che si rechino o che arrivino da zone già colpite</li> <li>- Richiesta formale ai produttori per lo sviluppo e la produzione di vaccini contenenti il nuovo ceppo, indicando la quantità di vaccino necessaria</li> <li>- Discussione modalità per l'accelerazione della produzione</li> <li>- Produzione linee-guida informative</li> </ul>

L'OMS dichiara ufficialmente l'inizio di una nuova pandemia influenzale.

#### **DGANSPV** (Come in fase 0)

#### **DGVMF**

- Collaborazione con le Autorità sanitarie internazionali, dell'UE e degli Stati membri
- Collaborazione con l'ISS per la messa a punto dei trials pre-clinici e clinici dei vaccini contro il nuovo ceppo
- Attivazione, in ambito nazionale ed europeo, dei possibili meccanismi di accelerazione delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino influenzale
- Valutazione della immunogenicità e tollerabilità (efficacia e sicurezza) del vaccino contro il nuovo virus e relativa autorizzazione all'immissione in commercio con procedura nazionale od europea (autorizzazione della variazione di composizione)
- Richiesta, alle aziende produttrici, di attivazione dei possibili meccanismi di accelerazione/incremento della produzione del vaccino influenzale, di farmaci antivirali e di farmaci utilizzabili nel trattamento delle complicanze dell'influenza e relativo monitoraggio della capacità produttiva
- Richiesta, alle aziende distributrici, di attivazione dei possibili meccanismi di accelerazione della distribuzione del vaccino influenzale, di farmaci antivirali e di farmaci utilizzabili nel trattamento delle complicanze dell'influenza e relativo monitoraggio della capacità distributiva
- Richiesta, alle Regioni, di attivazione dei possibili meccanismi di accelerazione delle procedure di acquisto del vaccino influenzale

#### **ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'**

##### **LEB/LV secondo competenza**

- come in **Fase 1**
- identificazione di eventuali candidati per la produzione di un vaccino contro il nuovo ceppo influenzale
- messa a punto di trials pre-clinici e clinici dei vaccini contro il nuovo ceppo, attraverso l'identificazione dei centri abilitati a svolgere quei trials e di un gruppo tecnico consultivo responsabile del disegno, coordinamento e svolgimento dei trials
- messa a punto di piani per la produzione di vaccino contro il nuovo virus
- Controllo di Stato sui lotti di vaccino monovalente
- Intensificazione dei contatti a livello internazionale ed europeo (OMS ed EMEA) per gli aspetti virologici e di produzione dei vaccini
- Allerta dei propri centri Periferici di Collaborazione
- Identificazione sul territorio nazionale di eventuali altri Laboratori in grado di collaborare all'accertamento diagnostico dei casi di influenza, con particolare riferimento a quelli dotati di strutture di contenimento del rischio biologico (P3)
- Partecipazione ad incontri in ambito sovranazionale per la predisposizione di strategie operative comuni da adottare in ambito internazionale e comunitario

#### **REGIONI e UNIVERSITA'**

##### **Assessorato alla Sanità**

- Stime sul ricorso all'ospedalizzazione ed organizzazione dei ricoveri

##### **LabPer**

- Intensificazione delle indagini di laboratorio sulle sindromi di tipo Influenzale

<b>Fase 3</b>	Primo isolamento del virus in Italia	<p><b>MINISTERO DELLA SANITA'</b></p> <p><b>DGP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorveglianza epidemiologica</li> <li>- Esame dei dati clinici disponibili sui tassi specifici d'attacco per età e sulle complicazioni dell'influenza</li> <li>- Accordo con i produttori di farmaci sulle disponibilità per le forniture degli antibiotici e di altri farmaci essenziali</li> <li>- Emanazione di circolare con informazioni sulla possibilità della pandemia e richiami alle Autorità regionali circa la necessità dell'attuazione del piano pandemico, eventualmente aggiornato</li> <li>- Distribuzione di linee-guida informative per gli operatori sanitari</li> <li>- Conferenze stampa e consigli per la popolazione</li> <li>- Informazioni alla popolazione sui rischi dei viaggi in zone già colpite in Italia</li> </ul> <p><b>DGANSPV (come in fase 0)</b></p> <p><b>DGVMF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intensificazione del monitoraggio della capacità produttiva e distributiva di vaccino influenzale, farmaci antivirali, farmaci utilizzabili nel trattamento delle complicanze dell'influenza</li> <li>- Intensificazione delle attività di controllo della qualità e sicurezza del nuovo vaccino influenzale</li> <li>- Diffusione del materiale informativo destinato alle Regioni per gli operatori sanitari attinente agli aspetti farmacoterapeutici maggiormente rilevanti in caso di pandemia</li> <li>- Diffusione dei comunicati stampa attinenti agli aspetti farmacoterapeutici maggiormente rilevanti in caso di pandemia</li> <li>- Collaborazione con l'ISS e con le aziende farmaceutiche per l'immediata autorizzazione delle modifiche di composizione del vaccino che dovessero essere necessarie a causa di eventuali cambiamenti antigenici</li> </ul> <p><b>ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coordinamento proprie unità interne (LEB, LV, LMV) per fronteggiare la possibile emergenza</li> <li>- Contatto stretto con il Centro per l'influenza dell'OMS e di Ginevra, di Londra e con l'EMEA: <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnosi dei casi, informazioni sull'andamento epidemico, sulla diffusione e sulla gravità</li> <li>- discussione delle iniziative a livello comune europeo</li> <li>- definizione di linee-guida per la gestione della pandemia, con particolare riguardo a tipi di sorveglianza in grado di documentare meglio la diffusione e l'impatto del nuovo virus</li> <li>- definizione dei gruppi a più alto rischio di contrarre l'infezione o di sperimentare un quadro clinico severo</li> <li>- valutare il miglior trattamento dei casi</li> </ul> </li> </ul> <p><b>LV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intensificazione delle attività di sorveglianza virologica, con particolare riferimento all'identificazione di ceppi virali pandemici sul territorio nazionale</li> <li>- Accordo con il Ministero della Sanità sulle misure da adottare per il contenimento della diffusione del nuovo ceppo pandemico</li> <li>- Esecuzione del controllo di Stato dei vaccini antinfluenzali prodotti in Italia, se disponibili, secondo procedure abbreviate previamente stabilite dal Ministero della Sanità</li> </ul>



		<p><b>REGIONI e Aziende Sanitarie Locali</b></p> <p><b>Assessorato alla Sanità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acquisto e distribuzione del vaccino (appena disponibile)</li> <li>- Comunicazione dati sulla sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino</li> </ul> <p><b>AUSL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esecuzione gratuita della vaccinazione antinfluenzale alle categorie stabilite come prioritarie</li> <li>- Coordinamento delle strutture, sanitarie e non, nelle quali vengono eseguite le vaccinazioni</li> <li>- Sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino</li> <li>- Indicazioni per il personale sanitario per la gestione dei pazienti e dei ricoveri</li> </ul> <p><b>LEBPer (come in fase 2)</b></p>
<b>Fase 4</b>	<p>Pandemia di influenza in Italia</p> <p>Il Comitato si riunisce e valuta la situazione di emergenza</p>	<p><b>MINISTERO DELLA SANITA'</b></p> <p><b>DGP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorveglianza epidemiologica</li> <li>- Monitoraggio nel corso dell'epidemia degli eventuali problemi di disponibilità dei farmaci e vaccini</li> <li>- Sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino</li> <li>- Conferenze stampa</li> <li>- Linee-guida agli operatori sanitari sulle informazioni da fornire al pubblico</li> </ul> <p><b>DGANSPV (come in fase 0)</b></p> <p><b>DGVMF (come in fase 3)</b></p>
		<p><b>ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'</b></p> <p><b>LEB</b></p> <p><b>LV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caratterizzazione degli isolati virali più recenti per individuare eventuali cambiamenti antigenici</li> <li>- Coordinamento con il MINSAN, gli altri Laboratori di controllo ed i produttori di vaccino</li> </ul> <p><b>LBMM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorveglianza sui patogeni batterici e sulla sensibilità agli antibiotici associata con infezioni severe/fatali</li> </ul>
		<p><b>REGIONI e UNIVERSITA'</b></p> <p><b>Assessorato alla Sanità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comunicazione dati su andamento e gestione epidemia</li> <li>- Sorveglianza reazioni avverse a vaccino</li> <li>- Dati su ospedalizzazioni/decessi</li> </ul> <p><b>LabPer (come in fase 2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relazione sui patogeni batterici e sulla sensibilità agli antibiotici associata con infezioni severe/fatali</li> </ul>

<p><b>Fase 5</b></p>	<p>Fine della prima ondata pandemica in Italia; ulteriori ondate pandemiche; fine della pandemia</p>	<p><b>MINISTERO DELLA SANITA'</b></p> <p><b>DGP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- come in fase 3 e 4</li> <li>- Continuazione della campagna vaccinale mirante, in questa fase, a coprire le più ampie fasce di popolazione, in vista di una ulteriore ondata epidemica</li> </ul> <p><b>DGVMF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- come in fase 4</li> </ul> <p><b>ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'</b></p> <p><b>LEB</b></p>
	<p>In questa <b>Fase</b> gli indicatori epidemiologici della pandemia in Italia saranno tornati ai livelli basali.</p> <p>Tuttavia focolai ed epidemie del nuovo virus saranno ancora in corso in altri Paesi</p> <p>Sulla scorta della esperienza passata, è da prevedere il verificarsi di almeno una successiva ondata di focolai causati dal nuovo virus, a distanza di 3-9 mesi dalla epidemia iniziale</p>	<p><b>LV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proseguimento dell'attività di sorveglianza virologica</li> <li>- Controllo di Stato su ulteriori lotti di vaccino antinfluenzale</li> </ul> <p>Attività come in fase 3 e 4</p> <p><b>LabPer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proseguimento del monitoraggio dei casi di sindrome simil-influenzale che continuano a verificarsi</li> </ul> <p><b>Il Comitato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- valuta l'efficacia ed i risultati dalla messa in atto del piano in questa fase. Tuttavia il monitoraggio, sia degli indicatori epidemiologici che di quelli virologici, rimarrà in stato di allerta.</li> <li>- prepara una relazione per valutare l'efficacia e le lezioni apprese dalla messa in atto del piano, tenendo anche conto delle indicazioni fornite da comitati di esperti riuniti dall'OMS e relative all'impatto globale della pandemia</li> <li>- aggiorna, in conseguenza, il piano nazionale pandemico</li> </ul>
	<p>L'OMS dichiara estinta la pandemia.</p> <p>Tale evento, prevedibile nell'arco di 2-3 anni dal primo isolamento del nuovo ceppo, si verifica quando gli indicatori dell'attività influenzale saranno tornati a livelli interpandemici basali in tutto il mondo, e l'immunità verso il nuovo sottotipo virale si sarà ampiamente diffusa nella Popolazione</p>	
	<p><b>Ritorno alla Fase 0</b></p>	

Legenda:

ANAS	Associazione Nazionale Allevatori Suini
AUSL	Azienda Unità Sanitaria Locale
DGANSPV	Direzione Generale degli Alimenti e della Nutrizione e della Sanità Pubblica Veterinaria
DGP	Direzione Generale della Prevenzione
DGVMF	Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza
LabPer	Laboratorio Periferico
LBMM	Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica
LEB	Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
LMV	Laboratorio di Medicina Veterinaria
LV	Laboratorio di Virologia
OIE	Organizzazione Internazionale Epizootie
OMS	Organizzazione Mondiale della sanità
UE	Unione Europea
UNA	Unione Nazionale Avicoltori
UNIRE	Unione Nazionale Incremento Razze Equine