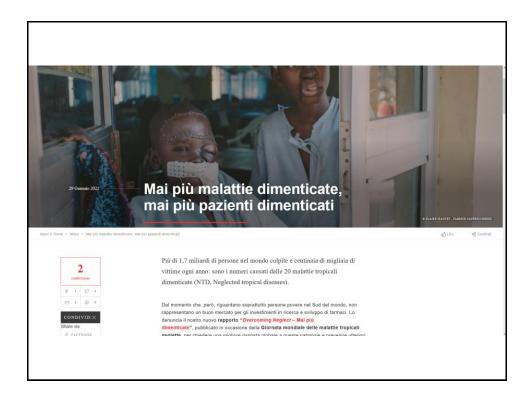
I martedi dell'AMCI - quarta edizione STORIE DI EPIDEMIE E DI CONTAGI

dalla peste all Covid 19 - le malattie che hanno cambiato la storia

13 aprile 2021 - ore 20.30

MALATTIE LONTANE E DIMENTICATE?

Remo Melchio Beppe Galdo Carlo Lanza

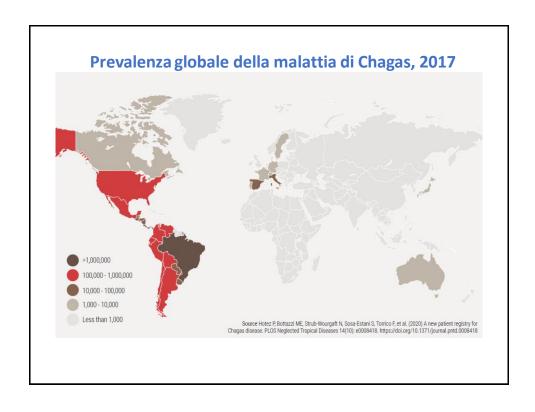


Malattie tropicali dimenticate (NTD, Negletted Tropical Diseases)

- ulcera del Buruli
- malattia di Chagas (tripanosomiasi americana)
- dengue
- dracunculosi (malattia del verme della Guinea)
- echinococcosi cistica ed alveolare
- trematodiasi alimentari
- · tripanosomiasi africana umana (malattia del sonno)
- <u>leishmaniosi</u>
- · lebbra (malattia di Hansen)
- filariosi linfatica
- micetoma, cromoblastomicosi e altre micosi profonde
- oncocercosi (cecità fluviale)
- rabbia
- scabbia e altre ectoparassitosi
- schistosomiasi (Bilharzia)
- elmintiasi trasmesse dal suolo
- teniasi e cisticercosi
- tracoma
- framboesia (treponematosi endemiche)
- avvelenamento da morso di serpente

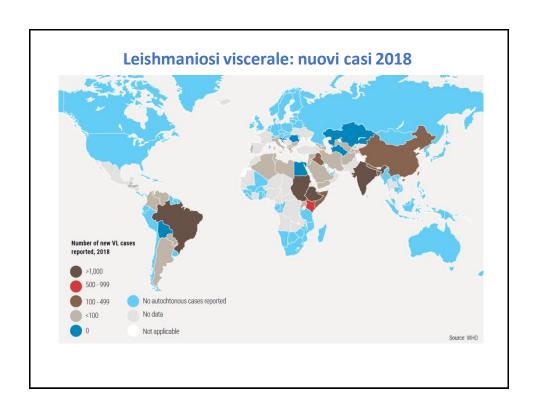


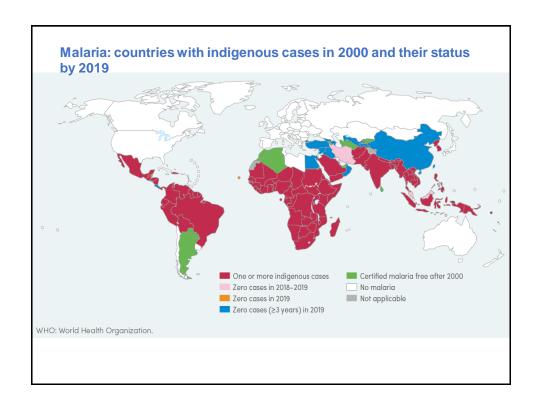
malattia di Chagas (tripanosomiasi Americana)

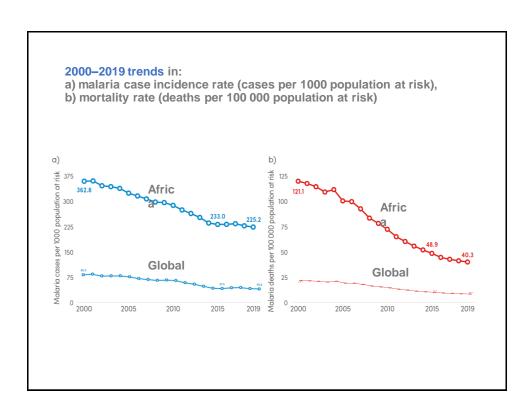


Leishmaniosi cutanea e viscerale (kala-azar)





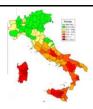






Malattie tropicali dimenticate (NTD, Negletted Tropical Diseases)

La situazione in Italia



- Una survey realizzata nel nostro Paese ha permesso di identificare 4132 casi di NTDs tra il 2011 e il 2017 in nove centri sentinella. Si tratta soprattutto di schistosomiasi, strongiloidosi (elmintiasi trasmessa dal suolo) e malattia di Chagas ma anche cisticercosi, scabbia, filariosi, leishmaniosi ed echinococcosi cistica. Un'altra indagine ha rilevato che nel nostro Paese sono presenti anche tracoma, oncocerchiasi, lebbra e più recentemente opistorchiasi (trematodiasi alimentare), chikungunya e dengue.
- Inoltre, alcune tra queste NTDs sono da considerare storicamente endemiche in Italia a causa della presenza di vettori competenti (ditteri ematofagi, pappataci) per la leishmaniosi e di ospiti mammiferi intermedi e definitivi (ovini e cani da pastore) per l'echinococcosi cistica.
- In particolare l'echinococcosi cistica (malattia zoonotica parassitaria) è la NTD di maggiore rilevanza in Italia con un tasso di incidenza media di circa 15 casi/1.000.000 di abitanti nel periodo 2009-2013 e con circa 21.000 dimissioni ospedaliere nel periodo 2001-2014.

Fonte: Istituto Superiore di Sanità, 2020







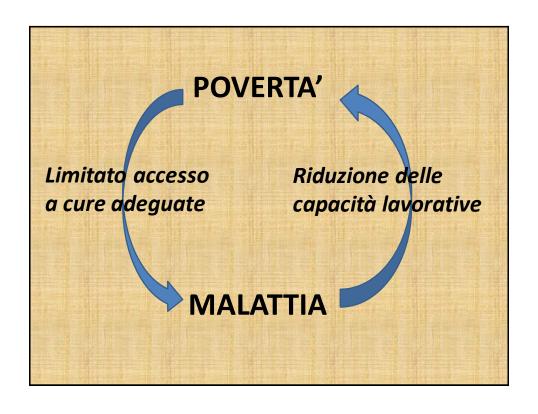


MALATTIE DIMENTICATE

Fratel Beppe Gaido St. Orsola Hospital, Matiri - Kenya

Neglected Tropical Disease (NTD), Malattie neglette

- Definizione recente WHO (2003): malattie che non godono dell'attenzione che meriterebbero
- Malattie che interessano il Sud del mondo
- Malattie della povertà



PERCHE' DIMENTICATE?

- Malattie focalizzate geograficamente, spesso confinate in aree rurali, ai margini della "società"
- Malattie sfiguranti, debilitanti ed invalidanti: stigmatizzazione e discriminazione sociale
- Malattie infettive e quindi comunicabili, ma strettamente legate alla geografia del territorio (cicli complessi): limitato rischio di importazione in paesi del Nord
- => NTDs spesso trascurate dai donatori internazionali, dalle case farmaceutiche, dalle politiche sanitarie dei Ministeri della Sanità dei Paesi endemici, spesso anche dalle comunità affette

LA MIA ESPERIENZA IN KENYA

- Malaria
- Malnutrizione infantile
- Diarree batteriche e parassitarie
- Schistosomiasi
- Leishmaniosi viscerale
- Si potrebbe parlare anche di tripanosomiasi africana, di oncocercosi, di lebbra, di filaria e di verme di Guinea, ma ne ho poca esperienza

MALARIA

- Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) circa il 90% dei casi di malaria nel mondo e il 92% dei decessi avvengono nella Regione africana.
- I <u>bambini sotto i 5 anni</u> sono particolarmente esposti e più suscettibili allo sviluppo di forme gravi della malattia: il 70% di tutti i decessi per malaria si verificano in questa fascia di età e la malaria rimane una delle principali cause di mortalità (o disabilità permanente) nella popolazione infantile.

- La malaria è causata da protozoi parassiti trasmessi all'uomo da zanzare ad attività crepuscolare-notturna del genere *Anopheles*.
- I sintomi includono febbre, artralgie, cefalea, vomito, convulsioni e coma, anemia emolitica grave.
- La forma severa, di solito causata dal Plasmodium falciparum, può essere letale.
- Forme subacute e/o ricorrenti sono invece causa di anemizzazione e/o splenomegalia, che possono peggiorare altre condizioni patologiche, nonché costituire un fattore di rischio in gravidanza.

- La diagnosi può essere effettuata tramite un test rapido o con osservazioni al microscopio. Tuttavia test non sempre disponibili determinano spesso diagnosi sbagliate e un uso improprio dei farmaci antimalarici.
- L'uso esteso e poco controllato di terapie ha contribuito ad aumentare lo sviluppo delle resistenze anche tra i farmaci più recenti.

- La terapia combinata a base di artemisina (Artemisin-based combination therapy, ACT) è la più efficace contro la malaria riuscendo a dare ottimi risultati terapeutici anche nell'arco di una settimana.
- Molti Paesi africani hanno aggiornato le proprie linee guida nazionali in tal senso, ma in molti contesti questi farmaci rimangono scarsamente disponibili o sotto utilizzati.

- Accanto al trattamento dei casi, la prevenzione rimane uno dei più efficaci metodi di controllo di questa malattia.
 - Ad es. distribuzione e utilizzo di **zanzariere impregnate di insetticida**, indicata particolarmente per donne incinte e bambini sotto i 5 anni.
- La distribuzione gratuita delle zanzariere ha grandemente ridotto i casi di malaria negli ultimi dieci anni. Ora i programmi antimalarici sono sotto stress ed i fondi mancano, a causa della pandemia COVID. C'è il rischio che il coronavirus faccia perdere i grandi passi avanti compiuti in campo di prevenzione della malaria

MALNUTRIZIONE INFANTILE

- La malnutrizione contribuisce a circa la metà delle morti infantili per malaria, infezioni respiratorie e diarrea.
- In Africa Subsahariana il 40% dei bambini sotto i 5 anni sono cronicamente malnutriti (dati Unicef).
- La malnutrizione cronica nei bambini non significa soltanto ritardo o arresto nella crescita, ossia un'altezza inferiore rispetto agli standard per la loro età. Essa comprende anche un alterato sviluppo del sistema nervoso centrale e di conseguenza delle capacità cognitive.

- I danni fisici e mentali causati al bambino dalla malnutrizione cronica sono irreversibili: essa compromette il rendimento scolastico e inibisce il reddito futuro.
- È un'ingiustizia che si trasmette di generazione in generazione e che limita lo sviluppo nazionale.

- Alla radice della malnutrizione ci sono spesso guerre e povertà, che impediscono ai bambini di ricevere una dieta salutare e variata, con l'apporto di varie tipologie di alimenti.
- Ma la malnutrizione (soprattutto quella cronica, la più diffusa) si fonda anche sulla scarsa conoscenza, da parte degli adulti, di quali siano le giuste quantità, frequenza e diversificazione di una dieta ottimale per i propri figli (spesso anche nei villaggi attorno a Matiri di pratica la monoalimentazione).

- Esistono diverse forme di malnutrizione infantile
- La malnutrizione cronica (stunting) è causata da una dieta povera, soprattutto per insufficienza di proteine, zuccheri e micronutrienti.
- La malnutrizione acuta (wasting) è la forma più rischiosa nell'immediato, solitamente causata da agenti infettivi (e quindi connessa alla scarsità di acqua potabile), ma spesso associata alla forma cronica.

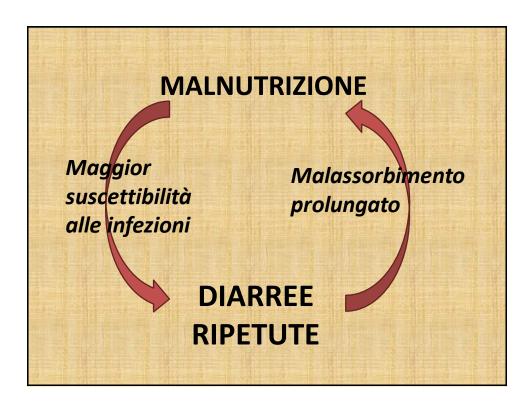
La malnutrizione cronica può essere ridotta grazie a una serie di semplici e comprovate misure:

- migliore alimentazione delle donne,
- immediato ed esclusivo **allattamento al seno** del bambino,
- integrazione con vitamine e minerali, oltre a una dieta adeguata – specialmente durante la gravidanza e nei primi due anni della vita del bambino => educazione nelle comunità

- Nella nostra zona la manifestazione più comune di malnutrizione è quella edematosa (Kwashiorkor)
- Più rara la forma secca o vecchieggiante (Marasmus)
- Le infestazioni croniche da parte di certi parassiti intestinali come la Giardia Lamblia possono portare a forme croniche di malassorbimento che poi esitano in malnutrizione

DIARREE BATTERICHE E PARASSITARIE

- Le diarree infettive sono patologie frequenti, più spesso autolimitanti, che possono però presentarsi in forme gravi, soprattutto nella prima infanzia e nei soggetti immunocompromessi (rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità nei bambini di età <3 anni).
- La <u>bassa condizione igienico-sanitaria</u> rappresenta un fattore condizionante lo sviluppo di episodi ripetuti di diarree infettive che possono determinare l'instaurarsi di <u>malassorbimento cronico</u>...(mancanza di acqua potabile, assenza di latrine e defecazione nei fiumi, difficoltà a bollire l'acqua)



 Cardine della terapia della diarrea acuta infettiva è il ripristino delle perdite idriche ed elettrolitiche.

Sarà preferita la <u>via orale</u> nelle forme meno gravi, la <u>via parenterale</u> nelle forme più gravi e nelle forme accompagnate da vomito incoercibile. Spesso l'ORS è poco accetta al bambino che vomita la soluzione reidratante. Difficile anche pensare all'ORS come terapia a domicilio a causa del fatto che può essere usata acqua non bollita.

- La terapia eziologica antibatterica o antiprotozoaria in corso di diarrea infettiva limita il danno della mucosa intestinale e conseguentemente la durata della malattia, la disidratazione e l'acidosi.
- Nella mia zone sono frequentissime le salmonellosi, incluso il tifo addominale.
- Ci sono ricorrenti epidemia di colera
- Tra le diarree protozoarie le cause più frequenti sono l'entameba histolitica, la giardia lamblia, il trichomonas hominis

- La diagnosi eziologica è spesso possibile per le diarree da protozoi o altri parassiti (ricerca diretta nelle feci di microrganismi o uova), mentre per le diarree batteriche quasi sempre le supponiamo clinicamente, non avendo laboratori in grado di isolare gli agenti eziologici.
- Per la salmonella tiphy abbiamo un test eziologico sulle feci

- Il cardine della profilassi è rappresentato da precauzioni igienico-dietetiche...spesso però ancora lontane dalla attuazione:
 - accesso all'acqua potabile sicura (nessuno nei nostri villaggi);
 - utilizzo di servizi igienico-sanitari adeguati (stiamo lavorando per insegnare uso delle latrine);
 - allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita;
 - lavaggio delle mani con il sapone quando si è andati in bagno o prima di mangiare (il COVD in questo ha aiutato);
 - buona igiene personale e alimentare;
 - educazione alla salute (come le infezioni si diffondono)

SCHISTOSOMIASI

- La schistosomiasi è l'infezione da trematodi del sangue del genere Schistosoma, che hanno alcune specie di lumache come ospiti intermedi e vengono acquisiti per via transcutanea dal contatto con acque dolci contaminate.
- I microrganismi infettano il sistema vascolare del sistema gastrointestinale o genitourinario.
- Nella nostra area abbiamo Shistosoma Mansoni nei fiumi dove la gente va per attingere acqua o lavarsi.
- Nelle regioni del Kenya vicine al Lago Vittoria è invece prevalente lo schistosoma Hematobium

- I sintomi acuti consistono in dermatite, seguita diverse settimane più tardi da febbre, brividi, nausea, dolori addominali, diarrea, malessere, mialgie.
- I sintomi cronici variano a seconda delle specie ma comprendono dolore addominale e diarrea con secrezioni ematiche (p. es., S. mansoni e S. japonicum) ed ematuria, disuria (p. es., S. haematobium).
- La persistenza di uova non espulse nei vasi di organi interni po' causare un danno infiammatorio con evoluzione in fibrosi (fegato, polmone, apparato genito-urinario, SNC).
- Possibile è la cancerizzazione

- La diagnosi si basa sull'identificazione delle uova nelle feci, nelle urine o nei campioni bioptici.
- Esistono test sierologici sensibili e specifici per l'infezione, ma non forniscono informazioni sulla carica dei parassiti né sullo stato clinico.
- La terapia è a base di praziquantel.

- La prevenzione della schistosomiasi si basa su:
 - fornitura di acqua non infetta
 - Educazione alla sanificazione dell'acqua e al corretto smaltimento di urine e feci
 - Evitare di entrare a piedi nudi in acque infette
 - Controllo delle lumache (ospite intermedio del ciclo vitale dello schistosoma)
- L'OMS raccomanda anche il <u>trattamento profilattico</u> <u>con praziquantel</u> delle popolazioni a rischio nelle aree endemiche...purtroppo qui non si fa

LEISHMANIOSI

- Secondo l'OMS, dal 1993 i casi di leishmaniosi registrati nel mondo sono <u>aumentati drammaticamente</u>. Questo principalmente a causa di:
 - massicce migrazioni di popolazione dalle aree rurali a quelle urbane
 - trasformazione in senso agroindustriale di numerose aree precedentemente poco popolate, grandi dighe, deforestazione
 - Diffusione dell'epidemia di AIDS, malattia che favorisce la coinfezione con *Leishmania*.

- La leishmaniosi è causata da venti specie diverse di protozoi del genere Leishmania e trasmessa dalle punture di almeno una trentina di diverse specie di moscerini flebotomi...a trasmissione diurna
- Ospiti della Leishmania sono, oltre agli esseri umani, anche numerosi animali, sia selvatici (es. roditori), che domestici (es. cane): zoonosi.

Negli esseri umani, la leishmaniosi si manifesta sotto quattro forme:

- cutanea: nel mondo è la forma più diffusa e frequente, e si manifesta con la produzione di numerose lesioni sulle parti esposte del corpo, lasciando cicatrici permanenti.
- 2. cutanea diffusa: simile alla precedente ma con lesioni molto più estese sul corpo. Non c'è possibilità di guarigione delle lesioni senza trattamento e in ogni caso c'è una tendenza alla recidività.

- 3. mucocutanea: si manifesta sotto forma di lesioni distruttive, anche molto estese, delle mucose del naso, della bocca e della cavità orale. Viene definita anche espundia.
- 4. viscerale: è la forma più grave, conosciuta anche come kala azar. Se non trattata, la mortalità è praticamente del 100%. Si manifesta con febbri irregolari e improvvise, perdita di peso, ingrossamento del fegato e della milza, anemia (simula una malattia linfoproliferativa), ascite e condizioni generali scadenti.

- Qui abbiamo praticamente solo il Kala Azar.
- La trasmissione avviene durante il giorno, quando i pazienti, spesso bambini, vengono punte dalle zanzare, mentre pascolano le mucche o le capre.
- La diagnosi spesso è tardiva, quando le condizioni generali sono ormai gravemente compromesse

Dal punto di vista del trattamento, abbiamo un solo farmaco, tossico, poco maneggevole, <u>scarsamente</u> disponibile e costoso: il sodio stibogluconato

RICERCA CLINICA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO

SCARSO COINVOGIMENTO IN TRIAL CLINICI

World Bank identifica reddito pro capite annuale al di sotto dei 4000 USD, in molti casi molto sotto i 1000 USD \rightarrow «low & middle income countries»

- es Uganda 604 USD/y; Congo 458 USD/y; Kenya 1´508 USD/y; Mozambico 416 USD/y)

Trial clinici per identificazione e validazione di nuovi strumenti diagnostici e terapeutici sono sproporzionatamente bassi rispetto alla prevalenza di popolazione generale e di pazienti con

- con malattie trasmissibili (ad es. AIDS, tuberculosi, malaria)
- malattie non-trasmissibili (ad es, SCD, diabete, G6PD, tumori avanzati ecc.)

La notevole mancanza di rappresentazione nelle piattaforme di trial clinici contribuisce, assieme ad altri problemi contestuali, a mantenere un livello estremamente basso degli standard di diagnosi e cura in molte realta´ cliniche nei Paesi in via di sviluppo.

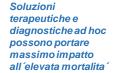
RICERCA CLINICA – IL PARADOSSO meno presente dove prevalenza di patologia spesso maggiore

Sotto rappresentazione dei Paesi in via di sviluppo nella ricerca clinica

Basso interesse commerciale



Mancanza di infrastrutture e investimenti





Mancanza di esperienza Sistema regolatorio e

- Oltre 80% degli studi clinici in clinicaltrial.gov database sono svolti in Paesi sviluppati
- Solo 10 su 1556 farmaci approvati tra 1975 e 2004 per malattia specificamente prevalenti in Paesi a basso reddito

FATTIBILITA 'DI ESEGUIRE RICERCA CLINICA

NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO

Possibilita´ di eseguire tutte le fasi di ricerca clinica, in loco, spesso all´interno di ospedali di riferimento, per studio di nuove terapie

- Fase 1 studio per la sicurezza, test di dosi multiple
 - Utilita' di svolgere studi di dosaggio direttamente in paziente
- Fase 2- dimostrazione efficacia –necessita di pazienti con la malattia sotto studio
- Fase 3- conferma di efficacia e sicurezza in piu' ampia popolazione di pazienti, usando la dose scelta in fase 1 e 2

Rimuovere Barriere

RICERCA CLINICA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO

ESPERIENZA PERSONALE

- NGO (MMV, Geneva) - malaria

- Big Pharma – ematologia, oncologia



Studi clinici in fase 1, 2, 3:

EU, US, Giappone, Cina, Australia

Africa

Asia

America Latina

RICERCA CLINICA

ESEMPI DA ESPERIENZA PERSONALE NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO

Fase 1: Tailandia (malaria) Bangkok e Mae Sot

MORU Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (dal 1979 collaborazione con Oxford Un.)

Fase 2: India e Tailandia, Cambogia — malaria (infezione presente, ma popolazione a bassa prevalenza di anticorpi)

Fase 3: Africa, Asia, America Latina malaria – plasmodium falciparum, popolazione pediatrica prevalente infezioni sessualmente trasmissibili in gravide oncologia

DIFFERENZA NUMERICA – TRIAL CLINICI ATTIVI

	Italia	Kenya	Uganda
Fase 1	195	5	10
Fase 2	550	9	22
Fase 3	582	12	17

Fonte: clinicaltrials.gov marzo 2021 – studi aperti (pediatrici & adulto)

IMPLICAZIONI DEL CONDURRE RICERCA CLINICA

NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO

- Aumento della presenza di ospedali pubblici o cliniche private con capacita´ di condurre studi clinici, anche di fase 1-2
- Infrastrutture (strade, trasporti, acqua potabile, elettricita´ ecc.)
- Programmi di training per staff sanitario sostenuti da WHO o altre organizzazioni private o pubbliche
- Sostegno regolatorio (es WHO art 58) da realta´ piu´ frequentemente abituate a valutare farmaci e protocolli clinici
- Aumento dell' esperienza dei clinici e familiarizzazione con linee guida internazionali (es. ICH GCP) e aumento esperienza dei comitati di revisione etica a livello locale
- Creazione di progressiva autonomia dai paesi sviluppati

RICERCA CLINICA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO Barriere alla condotta di Trial Clinici

Risorse Umane e Finanziarie

- fondi economici limitati
- mancanza di personale esperto, di consapevolezza e ridotta motivazione

Supporto per Revisione Etica e Regolatoria

 tempi lunghi da inizio della sottomissione dei documenti a inizio studio (grant che scadono prima di approvazione)

Contesto Idoneo per Ricerca Clinica

- mancanza di infrastutture, materiali, rilevanza dello studio offerto rispetto alle priorita' locali
- comprensione ridotta di opportunita´da parte legislatori e manager

Barriere a livello operazionale

- Logistica lunga e complessa, difficolta´in reclutamento dei pazienti, gestione consenso informato (tempo, comprensione, luoghi)
- Clinici in carica dello studio sovente hanno competizione con proprio lavoro primario.
- Senso di mancanza di autonomia decisionale

Alemayehu et al. International Journal for Equity in Health (2018)

RICERCA CLINICA NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO Potenziale per migliorare coinvolgimento

Possibili soluzioni:

- Mappare patologie e creare centri di riferimento ove possibile per attrarre interesse per futuri trial clinici
- 'Capacity building' investire in risorse umane (mancanza di staff e tempo) e infrastrutture locali, facilitare accesso a ospedali e cure
- · Creare collaborazione con enti regolatori con maggior esperienza
- Necessita' di training di personale locale, network collaborativi

...investimenti e sforzi specifici alla situazione di diversi paesi

ESEMPIO DI PROGRESSI RECENTI NELLA MALARIA

Il declino nella mortalita da malaria tra il 2000-2015 e considerato un trionfo per la Sanita moderna.

- I casi di malaria sono diminuiti a livello globale del 22% (da 271 milioni a 212 milioni)
- le morti da malaria si sono ridotte del 50% da 864 000 a 429 000 decessi
 - 93% dei casi nell' Africa sub-Sahariana, con 67% delle morti tra bambini sotto 1' eta'di 5 anni
 - nel 2017 malaria fu stimata responsabile globalmente del 6.6% e 7.4% delle morti in eta' sotto i 5 anni, e nel gruppo di 5-14 anni rispettivamente
- · Dal 2010, sono stati aggiunti 10 nuovi Paesi certificati come 'malaria free'.
 - Sostanziale miglioramento rispetto al periodo 1987-2007 in cui nessuno nuovo Stato fu certificato privo di malaria
 - La Cina e El Salvador, hanno interrotto la trasmissione di malaria nel 2017 e verranno certificati 'malaria-free'

World malaria report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019

Global burden of disease. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2020

OBIETTIVI NELLA SFIDA ALLA MALARIA

CONTROLLO: riduzione dell' incidenza e prevalenza della malaria, della morbidita' e/o della mortalita' ad un livello ritenuto accettabile, come risultato di appositi sforzi. Continui interventi necessari per mantenere il controllo.



ELIMINAZIONE: interruzione della trasmissione locale di uno specifico parassita in una definita area geografica (riduzione a incidenza zero di casi locali). Risultato di attivita' e sforzi appositi.

Sono necessarie continue misure per prever a ripresa

a ripresa della trasmissione dell'infezione.

ERADICAZIONE: riduzione permanente a zero casi dell'incidenza della malaria a livello mondiale come risultato di attivita'apposite.

Interventi specifici non sono piu'necessari, una volta che si raggiunge l'eradicazione.

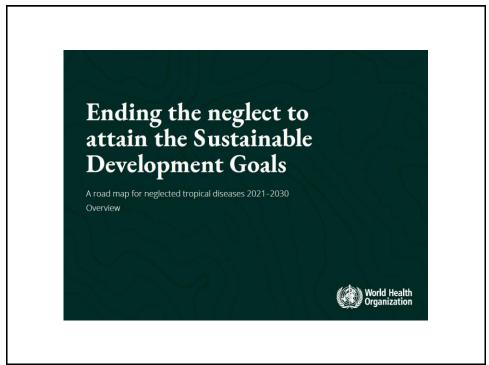
NECESSITA' DI CONTINUARE GLI SFORZI PER ERADICAZIONE

World Malaria Day 2020

- La battaglia contro la malaria e' ad un punto critico: il progresso recente e'rallentato
- Impatto aggiuntivo della pandemia, strada per eradicazione ancora lunga e complessa

World malaria report 2019

- WHO conferma che il progresso nel controllo della malaria si e' fermato
- Tra 2015-2018 il numero di nuove infezioni non si e'ridotto
- Il numero di morti per malaria nel 2018 erano simili al 2017
- WHO richiede ai Paesi sviluppati di assicurare continuita' di sforzi e interventi durante la pandemia
- Rinforzare la strategia di eradicazione della malaria a livello globale





Questo è lo scopo della mia vita: aiutare chi
è nel bisogno e chi non sa dove altro rivolgersi.
Questa è anche la mia gioia: servire i malati
con dedizione, quasi in ginocchio, sapendo
che "qualunque cosa avete fatto al più
piccolo dei miei fratelli, lo avete fatto a me"
(Mt cap 25).
Fratel Beppe
•