

NUOVI OBIETTIVI GLOBALI PER LE MALATTIE TROPICALI NEGLETTE NELLA NUOVA ROADMAP 2021-2030 DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ



Adriano Casulli
Dipartimento di Malattie Infettive, ISS

RIASSUNTO - La seconda giornata mondiale delle Malattie Tropicali Neglette (Neglected Tropical Diseases, NTDs) è stata celebrata il 30 gennaio 2021. Per l'occasione, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha lanciato la sua tabella di marcia per le NTDs per il periodo 2021-2030, che ambisce ad aumentare la prevenzione e il controllo di queste malattie troppo a lungo trascurate. In quest'articolo viene riportata una panoramica globale sulle sfide attuali e sulle prospettive future per le NTDs nella tabella di marcia dell'OMS 2021-2030.

Parole chiave: Malattie Tropicali Neglette; Organizzazione Mondiale della Sanità; prevenzione e controllo di malattie infettive

SUMMARY (*New global targets for Neglected Tropical Diseases in the World Health Organization roadmap 2021-2030*) - The second World Neglected Tropical Diseases (NTDs) Day was celebrated on the 30th of January 2021. To mark the occasion, the World Health Organization (WHO) launched its roadmap for NTDs for the period 2021-2030, which aims at increasing prevention and control of these too-long neglected diseases. Described here is a global overview on current challenges and future prospects for the WHO NTDs roadmap 2021-2030.

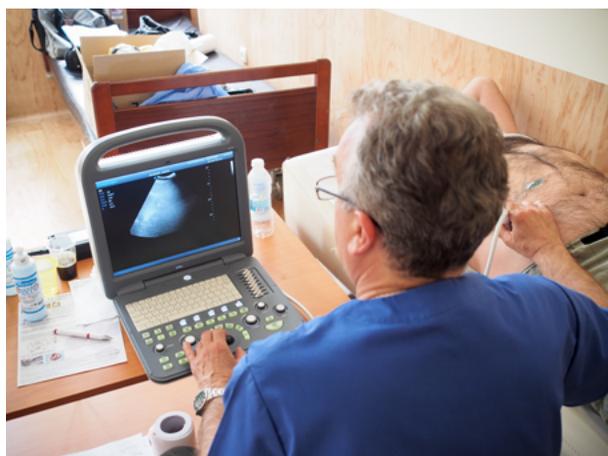
Key words: Neglected Tropical Diseases; World Health Organization; prevention and control of infectious diseases
adriano.casulli@iss.it

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sia con il WHO Collaborating Centre for the Epidemiology, Detection and Control of Cystic and Alveolar Echinococcosis* (<https://www.iss.it/en/web/iss-en/who-cc-for-cystic-and-alveolar-echinococcosis>) che con il Reparto di Parassitosi Alimentari e Neglette del Dipartimento di Malattie Infettive è da tempo impegnato in prima linea, in un contesto di sanità pubblica internazionale, nel combattere due Malattie Tropicali Neglette (Neglected Tropical Diseases - NTDs): l'echinococcosi cistica e quella alveolare. Infatti, l'ISS dal 2013 al 2018 ha coordinato il più grande Progetto al mondo mai finanziato sull'echinococcosi cistica (Human cystic Echinococcosis ResArch Central and Eastern Societies - HERACLES, FP7/Health; <http://www.heracles-fp7.eu/>). Tra le diverse attività di questo Progetto collaborativo internazionale, l'ISS ha condotto la più grande indagine ecografica di popolazione al mondo sull'echinococcosi

cistica, arruolando tramite consenso informato 25.000 persone da aree rurali della Romania, Bulgaria e Turchia (http://www.heracles-fp7.eu/heracles_survey.html).

Le prevalenze identificate in questo studio trasversale (*cross-sectional*) hanno permesso di generare una stima delle persone infette da echinococcosi cistica nelle aree rurali di questi 3 Paesi di oltre 151.000 casi, di cui circa un terzo con cisti in fase attiva. Inoltre, ha avviato un Sistema di sorveglianza internazionale per la creazione di un Registro clinico (European Register of Cystic Echinococcosis, ERCE) che comprende più di 2.500 pazienti arruolati da 47 centri in 15 Paesi (Albania, Austria, Bangladesh, Bulgaria, Francia, Georgia, Ungheria, Iran, Italia, Kazakhstan, Polonia, Romania, Russia, Spagna e Turchia). In assenza di trial clinici randomizzati dal panorama scientifico internazionale, ERCE ambisce, in maniera prospettica, a rispondere a puntuali domande cliniche per la gestione dei pazienti.

(*) Centro di Collaborazione per "l'Epidemiologia, l'identificazione ed il controllo dell'echinococcosi cistica ed alveolare" dell'ISS designato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.



L'Istituto è inoltre proprietario del brevetto internazionale su farmaci contro le NTDs elmintiche (Salts of compounds having a benzimidazolic structure - <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017021992>) ed è impegnato nella ricerca e nell'individuazione di biomarcatori per l'echinococcosi cistica.

L'ISS è attualmente coinvolto nel coordinamento di diversi progetti internazionali che ambiscono a generare studi multicentrici nel campo dell'epidemiologia clinica e molecolare sull'echinococcosi cistica e alveolare in Sud America (Argentina, Cile, Perù e Uruguay) e in Europa (la maggior parte degli Stati Membri), tra cui MEME (<https://onehealth.ejp.eu/jrp-meme/>; One Health EJP, Horizon 2020), PERITAS (<https://www.iss.it/en/web/iss-en/who-cc-peritas> - EULAC-Health) e NDTND (<https://www.iss.it/en/web/iss-en/who-cc-ndtnd> - ERANT-LAC).

Cosa sono le Malattie Tropicali Neglette (NTDs) e qual è la loro distribuzione geografica?

Secondo i criteri di classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le NTDs sono malattie, disordini o condizioni che:

- colpiscono in modo sproporzionato le popolazioni povere ed emarginate, causando un'importante morbilità e mortalità, giustificando quindi una risposta globale;
- colpiscono principalmente, ma non solo, le comunità che vivono in aree tropicali e sub-tropicali, specialmente quelle distanti dalle strutture sanitarie;
- possono essere prevenute e controllate da interventi di salute pubblica;

- sono relativamente trascurate dalla ricerca scientifica e dai finanziamenti, sia pubblici che privati, rispetto alla magnitudine del loro problema sanitario.

Sulla base dei criteri sopra indicati, l'OMS si concentra attualmente su un gruppo eterogeneo di 20 malattie e gruppi di malattie, principalmente a carattere infettivo, causate da (lissa- e arbo-) virus, batteri, funghi, parassiti (protozoi ed elminti) e tossine (avvelenamento da morsi di serpente, malattie non trasmissibili), tutte di importanza globale per la salute pubblica (Tabella).

Indipendentemente dalle classificazioni, la grande maggioranza delle NTDs sono prevalenti nelle Regioni tropicali e subtropicali dell'Africa, America, Asia e Oceania. Tuttavia, alcune di esse si estendono storicamente oltre questi confini. Ad esempio, la leishmaniosi, l'echinococcosi cistica e l'echinococcosi alveolare sono storicamente endemiche in Europa e in Italia (1-3). La recrudescenza ►

Tabella - Elenco delle NTDs attualmente priorizzate nel portfolio dell'OMS [sinonimi] (forme della stessa malattia o malattie causate da diversi agenti eziologici).

Adattata da <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases>

- Ulcera di Buruli
- Malattia di Chagas [tripanosomosi americana]
- Dengue e chikungunya
- Dracunculosi [malattia del verme della Guinea]
- Echinococcosi (alveolare, cistica, neotropica)
- Infezioni da trematodi di origine alimentare (clonorchiosi, opistorchiosi, fasciolosi, paragominosi)
- Tripanosomosi africana umana - HAT [malattia del sonno] (forme gambiense e rhodesiense)
- Leishmaniosi (cutanea, mucocutanea, viscerale)
- Lebbra [malattia di Hansen]
- Filariosi linfatica [Elefantiasi]
- Micetoma, cromoblastomicosi e altre micosi profonde
- Oncocercosi [cecità fluviale]
- Rabbia
- Scabbia e altre ectoparassitosi
- Schistosomosi [bilharzia] (intestinale e urogenitale)
- Elminti trasmesse nel suolo - STH (ascariosi, ancilostomosi, necatoriasi, tricuriosi, strongiloidosi)
- Avvelenamento da morso di serpente
- Teniosi e cisticercosi
- Tracoma
- Framboesia (treponematosi endemiche)

scienza delle NTDs fuori dalle aree endemiche principali può essere attribuita ai cambiamenti sociali e climatici globali. Eventi come le migrazioni umane, i viaggi internazionali, gli spostamenti e il commercio di animali, il commercio di cibo, le recessioni economiche, le guerre e i cambiamenti climatici possono estendere le aree di presenza di questi agenti patogeni, i loro ospiti mammiferi, la stagione di trasmissione e la competenza dei vettori, diffondendo le NTDs a livello mondiale. Questo è il caso di alcune NTDs legate alla povertà causate da protozoi ed elminti nel Sud degli Stati Uniti e di quelle trasmesse da vettori nell'Europa meridionale (4, 5). Nel caso di altre NTDs causate da arbovirus, come la dengue e la chikungunya, un ciclo di trasmissione autoctona è stato ormai documentato nell'Europa meridionale.

Sintesi delle sfide e dei successi contro le NTDs negli ultimi due decenni

Un approccio alternativo e pragmatico per classificare le NTDs, è quello di elencarle sulla base dei progressi e dei fallimenti rispetto agli obiettivi fissati per la loro prevenzione, controllo, eliminazione ed eradicazione. Gran parte del successo nella riduzione dell'onere sanitario, sociale ed economico causato dalle NTDs può essere attribuito alla passata implementazione di programmi integrati di somministrazione di massa di farmaci (Mass Drug Administration, MDA; chiamati anche programmi di chemioterapia preventiva) incentrati sull'uso singolo o in combinazione di 5 farmaci (albendazolo



o mebendazolo, ivermectina, praziquantel e azitromicina) contro le principali elmintiasi trasmesse dal suolo - STH (ascariosi, tricuri, ancilostomosi, necatoriasi), filariosi linfatica, oncocercosi, schistosomosi e tracoma.

Dal 2011, oltre 20 miliardi di dosi di farmaci di qualità garantita per le MDA sono stati donati dalle aziende farmaceutiche ai Paesi endemici per sostenere il controllo e l'eliminazione delle NTDs e più di 1 miliardo di persone all'anno sono state trattate per almeno una di queste malattie, per 5 anni consecutivi (2015-2019) (6). Solo nel 2019, sono stati consegnati 2,7 miliardi di trattamenti tramite MDA per le NTDs (6). In questo contesto, l'OMS ha stimato che 500 milioni di persone in meno hanno avuto bisogno di interventi nel 2019 rispetto al 2010 e 42 Paesi hanno eliminato almeno una delle 20 NTDs prioritizzate dall'OMS. Grazie all'incremento degli interventi sanitari e ai progressi compiuti negli ultimi decenni, ci sono ora cinque NTDs la cui eradicazione, eliminazione o eliminazione come problema di salute pubblica è all'orizzonte: la dracunculosi, la tripanosomosi africana umana - HAT (forma gambiense), la filariosi linfatica, il tracoma e la framboesia (7).

Obiettivi ambiziosi per la roadmap 2021-2030 dell'OMS

I target, orientati all'impatto, fissati dall'OMS nella tabella di marcia per le NTDs 2021-2030 per raggiungere gli obiettivi di sviluppo sostenibile (Sustainable Development Goals, SDGs) (8, 9) sono:

- ridurre del 90% il numero di persone che hanno bisogno di cure contro le NTDs;
- diminuire del 75% gli anni di vita persi per disabilità (DALY);
- eliminare almeno una NTD da 100 Paesi ed eradicare almeno due nel mondo.

La roadmap 2021-2030 dell'OMS descrive anche gli approcci necessari per raggiungere tali obiettivi attraverso attività trasversali costruite su tre pilastri:

- 1) implementare gli interventi volti a ridurre l'incidenza, la prevalenza, la morbilità, la disabilità e la morte causate dalle NTDs attraverso i progressi scientifici e fornendo nuove metodologie diagnostiche efficaci, standardizzate e accessibili;

- 2) intensificare gli approcci trasversali attraverso la fornitura concomitante di interventi che sono comuni a diverse NTDs, inserendoli all'interno dei sistemi sanitari nazionali nel contesto della copertura sanitaria universale, e migliorando il coordinamento tra le parti coinvolte e i programmi correlati come il Water, Sanitation, and Hygiene (WASH) o il controllo dei vettori (The Global vector control response 2017-2030);
- 3) cambiare i modelli operativi e la cultura per facilitare i Paesi ad appropriarsi dei loro programmi di controllo delle NTDs.

Nella nuova roadmap, ogni singola NTD viene analizzata per la sua potenziale eradicazione (dracunculosi e framboesia), l'interruzione della trasmissione (HAT - forma gambiense, lebbra, oncocercosi), l'eliminazione come problema di salute pubblica (malattia di Chagas, HAT - forma rhodesiense, leishmaniosi viscerale, filariosi linfatica, rabbia, schistosomosi, STH, tracoma), e il suo controllo (ulcera di Buruli, dengue e chikungunya, echinococcosi, infezioni da trematodi di origine alimentare, leishmaniosi cutanea, micetoma, cromblastomicosi e altre micosi profonde, scabbia e altre ectoparassitosi, avvelenamento da morso di serpente, teniasi e cisticercosi).

Obiettivi primari e secondari sono stati identificati per ogni NTD (8).

Il futuro delle NTDs sindemiche e l'onda lunga del COVID-19

L'implementazione degli interventi di MDA rimane un pilastro fondamentale per il controllo simultaneo e l'eliminazione di molte epidemie a carattere sindemico (epidemie concomitanti o sequenziali che in una popolazione aggravano la prognosi e l'impatto della malattia) causate dalle NTDs. Tuttavia, la potenziale insorgenza di resistenza ai farmaci (in particolare, agli antielmintici) causata dalle MDA, in futuro potrebbe compromettere tutti questi sforzi globali. Come limitare la contaminazione ambientale di questi farmaci per evitare l'insorgere della resistenza è una questione rilevante che è stata troppo poco discussa dalla comunità scientifica. Per aggirare tale problema, sono previste nuove formulazioni e combinazioni di farmaci più efficaci, solubili e mirati per gruppi di età.



In parallelo, gli sforzi nel campo della salute globale dovrebbero concentrarsi su interventi preventivi come la produzione di nuovi vaccini che mirino all'interruzione della trasmissione piuttosto che a interventi curativi, e allo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici per la diagnosi precoce e il monitoraggio della resistenza ai farmaci. I vaccini contro la dengue, la schistosomosi, la leishmaniosi, la malattia di Chagas, l'oncocercosi sono in una fase clinica avanzata e alcuni saranno presto autorizzati. L'OMS ha istituito un Gruppo tecnico e consultivo di diagnostica NTD (Diagnostics and Technical Advisory Group, DTAG) per fornire consigli per i programmi di controllo e per sviluppare "target product profile" per la diagnostica. Tutti gli interventi dovranno essere affiancati alle future campagne delle MDA.

Un ulteriore ostacolo alla lotta per il controllo delle NTDs è rappresentato dalla pandemia in corso del COVID-19 nelle aree tropicali e subtropicali che potrebbe compromettere i risultati sinora ottenuti sulle NTDs. L'onda lunga del COVID-19 sta avendo un impatto sia in termini di co-infezioni tra SARS-CoV-2 e tutti i patogeni che causano le NTDs, sia nel ritardo o addirittura nella sospensione delle MDA e di altri servizi alle comunità quali i programmi di controllo, la diagnosi precoce, la fornitura di farmaci e la sorveglianza di queste malattie (10).

Le principali conseguenze, in termini di salute pubblica, per queste interruzioni dovute al COVID-19 potrebbero essere l'aumento della mortalità e della morbidità associate alle NTDs e i ritardi nel raggiungimento degli obiettivi fissati per la tabella di marcia 2021-2030. Inoltre, all'inizio della pandemia è stata sollevata una domanda provocatoria, ovvero se il COVID-19 potrà diventare la prossima NTD (11). Secondo ►



People's Vaccine Alliance questa domanda sarebbe ragionevole, poiché è stato stimato che il 90% delle persone dei Paesi a basso reddito non avrà accesso ai vaccini contro il COVID-19 nel 2021, mentre il 14% della popolazione mondiale rappresentata dai Paesi ricchi ha già opzionato il 53% della produzione dei vaccini più promettenti (12). Per superare questo nazionalismo sui vaccini, la partnership COVAX co-guidata dal triumvirato Vaccine Alliance (Gavi), la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) e l'OMS, mira a fornire accesso equo ai vaccini per 2 miliardi di persone entro il 2021.

Conclusioni

L'OMS ha aperto la strada a questa serie di interventi globali contro le NTDs, ma spetta agli Stati Membri, ai finanziatori, alle ONG, al mondo accademico, alle aziende farmaceutiche e diagnostiche, alle organizzazioni multilaterali, agli esperti di malattie infettive e a tutte le altre parti interessate, allineare le loro strategie sotto l'ombrello del “marchio NTD” e intraprendere azioni verso la loro prevenzione, controllo, eliminazione ed eradicazione. Queste azioni programmatiche finalizzate al controllo delle NTDs si basano sul principio etico che tutte le vite umane hanno in ogni luogo un uguale valore. In tale contesto, la copertura sanitaria universale per il miliardo e settecento mila persone colpite dalle NTDs rimane una sfida globale per gli anni a venire. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

L'autore dichiara che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Dujardin JC, Campino L, Cañavate C, et al. Spread of vector-borne diseases and neglect of Leishmaniasis, Europe. *Emerg Infect Dis* 2008;14(7):1013-8 (https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/7/07-1589_article).
2. Tamarozzi F, Akhan O, Cretu CM, et al. Prevalence of abdominal cystic echinococcosis in rural Bulgaria, Romania, and Turkey: a cross-sectional, ultrasound-based, population study from the HERACLES project. *Lancet Infect Dis* 2018;18(7):769-78 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793823/>).
3. Casulli A. Recognising the substantial burden of neglected pandemics cystic and alveolar echinococcosis. *Lancet Glob Health* 2020;8(4):e470-1 (doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30066-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30066-8)).
4. Hotez PJ. Neglected infections of poverty in the United States of America. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2(6):e256 (<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000256>).
5. Hotez PJ. Southern Europe's coming plagues: vector-borne neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(6):e0004243 (<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004243>).
6. World Health Organization. *Neglected tropical diseases: treating more than one billion people for the fifth consecutive year*. Geneva: WHO; 2021 (<https://www.who.int/news/item/16-07-2020-neglected-tropical-diseases-treating-more-than-one-billion-people-for-the-fifth-consecutive-year>).
7. Hotez P, Aksoy S. PLOS Neglected Tropical Diseases: Ten years of progress in neglected tropical disease control and elimination ... More or less. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(4):e0005355 (<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005355>).
8. World Health Organization. *Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021-2030*. Geneva: WHO; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>).
9. Casulli A. New global targets for NTDs in the WHO roadmap 2021.2030. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(5):e0009373 (<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009373>).
10. World Health Organization. *Summary of global update on implementation of preventive chemotherapy against neglected tropical diseases in 2019*. Geneva: WHO; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9539-469-474>).
11. Hotez PJ, Bottazzi ME, Singh SK, et al. Will COVID-19 become the next neglected tropical disease? *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(4):e0008271 (<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008271>).
12. Dyer O. Covid-19: Many poor countries will see almost no vaccine next year, aid groups warn. *BMJ* 2020;371:m4809 (<https://doi.org/10.1136/bmj.m4809>).