

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

I VACCINI DELLE POVERTÀ

**Approcci per lo studio di un nuovo
vaccino antitubercolare**

Il vaccino contro l'HIV e l'AIDS

**La messa a punto di un vaccino antimalarico:
progressi e problemi**

**Il profilo delle malattie della povertà:
il caso dell'ospedale Lacor (Nord Uganda)**

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale 70% DCB Lazio - Roma



Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

**Esiti a breve termine di interventi di by-pass
aorto-coronarico nelle cardiocirurgie italiane**

**La valutazione del rischio cardiovascolare globale
assoluto: utilizzo del programma cuore.exe**

www.iss.it

SOMMARIO

Gli articoli

| | |
|---|----|
| I VACCINI DELLA POVERTÀ | 3 |
| Approcci per lo studio di un nuovo vaccino antitubercolare | 5 |
| Il vaccino contro l'HIV e l'AIDS | 9 |
| La messa a punto di un vaccino antimalarico: progressi e problemi | 14 |
| Il profilo delle malattie delle povertà: il caso dell'ospedale Lacor (Nord Uganda) | 18 |

Le rubriche

| | |
|------------|----|
| News | 23 |
|------------|----|

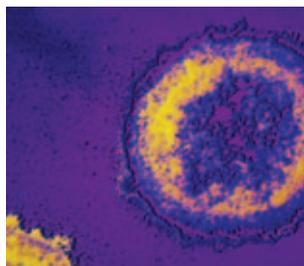
Bollettino Epidemiologico Nazionale (Insero BEN)

| | |
|---|-----|
| Esiti a breve termine di interventi di by-pass aorto-coronarico nelle cardiocirurgie italiane | i |
| La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: utilizzo del programma <i>cuore.exe</i> | iii |



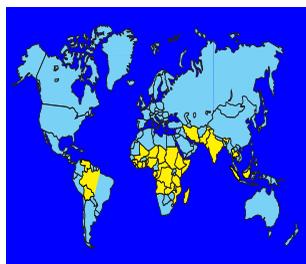
La tubercolosi è una malattia infettiva causata dal *Mycobacterium tuberculosis* e può interessare tutti gli organi, anche se colpisce prevalentemente i polmoni

pag. 5



Nel 2004 oltre 40 milioni di persone residenti soprattutto nei Paesi in via di sviluppo risultano infettati con il virus HIV

pag. 9



Il 40% della popolazione mondiale è a rischio di infezione malarica

pag. 14

L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.

È organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.

L'organizzazione tecnico-scientifica dell'Istituto si articola in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici

Dipartimenti

- Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
- Biologia Cellulare e Neuroscienze
- Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
- Farmaco
- Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
- Sanità Alimentare ed Animale
- Tecnologie e Salute

Centri nazionali

- Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- Qualità degli Alimenti e Rischi Alimentari
- Trapianti

Servizi tecnico-scientifici

- Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale
- Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: Enrico Garaci

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini con la collaborazione di Cristina Morciano

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Fotografia: Luigi Nicoletti, Antonio Sesta

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani

Redazione del Notiziario

Settore Attività Editoriali

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. +39-064990 2260-2428

Fax +39-0649902253

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2005

Numero chiuso in redazione il 27 aprile 2005

*Stampa: Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Tivoli (Roma)*

I VACCINI DELLE POVERTÀ



Antonio Cassone

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

Niente può illustrare meglio che un po' di numeri il drammatico rapporto fra povertà e malattie infettive. Stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dell'UNAIDS e di altri enti internazionali indicano in più di tre miliardi le persone infette da uno o più dei tre agenti più diffusi: il plasmodio della malaria, il micobatterio della tubercolosi, il retrovirus dell'immunodeficienza acquisita. Per più del 90% queste infezioni sono concentrate nei Paesi poveri, con redditi pro capite annui inferiori a 100 dollari. Le stime di mortalità sono consequenziali: circa 5 milioni di decessi ogni anno, che si aggiungono ai numerosi altri provocati da altri agenti infettivi (Figura). Nel loro complesso, e insieme ad altre malattie infettive quali morbillo, meningiti e gastroenteriti, esse costituiscono la prima causa di morte al mondo, e

comunque la seconda, dopo le malattie cardiovascolari, anche limitatamente ai Paesi ricchi e sviluppati. Ancor più grave nella gravità, le malattie della povertà dei Paesi poveri colpiscono soprattutto la fascia di età giovanile, minando quindi alla base la possibilità di crescita economica di questi Paesi e instaurando un perverso circolo vizioso fra povertà e malattia. Crisi sociali e guerre accompagnano e rinforzano le epidemie nei Paesi poveri, come amaramente dimostrato nel caso del Lacor Hospital, in uno degli articoli pubblicati in questo *Notiziario* dai colleghi del Centro di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Cosa fare?

Si deve onestamente riconoscere che tutti i tentativi di mettere sotto controllo queste malattie con le misure di prevenzione non-specifica, la diagnosi e la chemioterapia sono certamente utili ma niente affatto decisivi. Ad esempio, l'OMS sposta continuamente in avanti i target della lotta alla tubercolosi; dalla fine degli anni '80 non si riesce a raggiungere neanche il 50% delle diagnosi e il 70% delle cure, un sostanziale fallimento che negli ultimi anni si sta accompagnando a un fenomeno di straordinaria gravità quale l'emergenza della multiresistenza ai farmaci antitubercolari. Scarsa disponibilità di farmaci antiretrovirali e resistenze sono fattori già emersi anche per l'AIDS e la malaria, ed è evidente che le *big pharma* hanno seri problemi con il loro azionariato a ▶

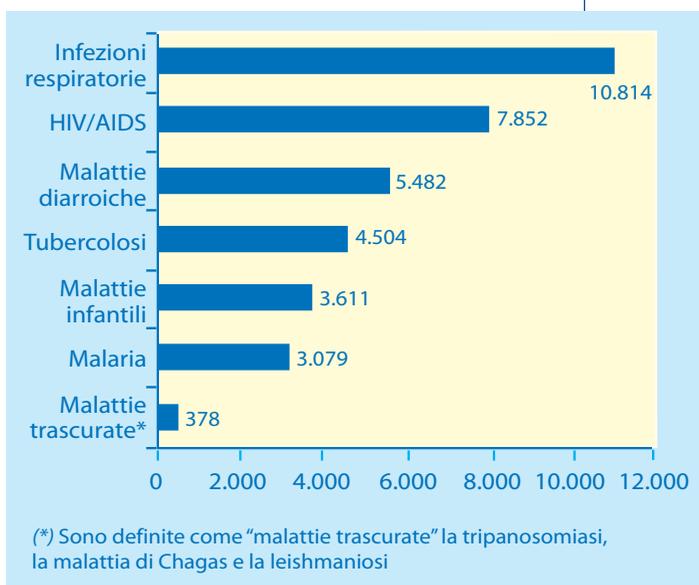


Figura - Numero di morti al giorno per malattia nei Paesi poveri da: Stevens P. *Diseases of poverty and the 10/90 Gap*. WHO; 2004. Accessibile da: www.who.int

investire su nuovi farmaci di basso costo per i Paesi poveri. In aggiunta, i Paesi ricchi hanno negli ultimi anni destinato meno quote del loro PIL alla cooperazione internazionale, e non solo quelli che hanno sofferto di una bassa crescita economica e di una qualche forma di instabilità politica. Inoltre, non è pensabile che anche la migliore collaborazione pubblico-privato possa risolvere malattie di cotale incidenza in ambienti diseredati con i soli interventi chemioterapici. Con le attuali armi nessuno nelle alte sfere della sanità pubblica internazionale si permette più di parlare di “eliminazione” di queste malattie (ricordo però che se ne parlava negli anni '70, quando presunzione e ignoranza abbondavano fra gli infettivologi: ormai abbiamo sconfitto le malattie infettive, si diceva).

E allora?

L'umanità conosce una sola strada per un vero controllo se non l'eradicazione di una malattia infettiva a larga diffusione: un buon vaccino. Consenso unanime su questo, ma per queste infezioni la strada è molto ardua e difficile da percorrere, per motivi che risiedono essenzialmente nella biologia di questi agenti. HIV, *Mycobacterio* e *Plasmodio* sono gli esempi massimi di una capacità di deviare l'immunità dell'ospite a proprio vantaggio, di liberarsi dalle stringhe delle risposte immunitarie, anche le

più potenti, attraverso una plasticità genetica, di diversa natura per i diversi agenti, ma che permette loro una lunga convivenza con l'ospite e/o nell'ambiente fino alla malattia conclamata. Anzi, nel caso dell'HIV, si tratta di un agente capace di colpire al cuore il meccanismo centrale della stessa risposta immunitaria. Si capisce così come tutto quello che abbiamo conosciuto finora sui vaccini efficaci pare non si applichi a questi agenti, quantunque essi siano ormai i microrganismi più studiati al mondo. E tuttavia sono proprio le avanzatissime conoscenze che si sono recentemente accumulate su questi agenti e sul loro rapporto con l'ospite, a costituire la più valida speranza che almeno un vaccino terapeutico contro l'HIV e un nuovo vaccino preventivo per la tubercolosi polmonare nell'adulto possano essere (a breve?) generati. In questo numero del *Notiziario*, i colleghi Ensoli, Fattorini e Majori illustrano sinteticamente a quale stadio sono arrivate le loro ricerche e quelle della comunità scientifica nel suo complesso nella generazione di tali vaccini. Il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS è in prima linea in queste ricerche, in particolare per il vaccino anti-HIV basato sull'uso della proteina regolatrice Tat, che ha di fatto completato la fase 1. Da esse ci aspettiamo a breve novità importanti che possano proiettare l'ISS e il nostro Paese all'avanguardia in questa difficile impresa. ■

RIASSUNTO (Numero speciale - I vaccini della povertà) - Tubercolosi, AIDS/HIV e malaria sono considerate le “malattie della povertà” poiché mostrano un'epidemiologia associata alle precarie condizioni economiche, sociali e sanitarie tipiche dei Paesi poveri in via di sviluppo. In tali aree, la difficoltà di applicare misure di prevenzione e cura di queste malattie ha orientato la ricerca verso lo sviluppo di vaccini. In questo numero speciale del *Notiziario*, interamente dedicato ai vaccini delle povertà, un primo articolo illustra i vaccini antitubercolari in studio attualmente nel mondo e le ricerche condotte a riguardo presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS); un secondo contributo descrive lo sviluppo del vaccino anti-AIDS da parte di ricercatori del Reparto AIDS dell'ISS; segue un lavoro che illustra le problematiche relative alla malaria e considera le ricerche sui nuovi tipi di vaccino antimalarico. Conclude il fascicolo uno studio epidemiologico condotto presso il St Mary's Hospital di Lacor (Nord Uganda) sui fattori determinanti il tipico profilo delle “malattie della povertà”.

Parole chiave: vaccini della povertà, tubercolosi, AIDS, malaria

SUMMARY (Special issue - Vaccines for poverty related-diseases) - Tuberculosis, AIDS/HIV and malaria are considered as “poverty-related diseases” because they show an epidemiology connected to the precarious socio-economic and health conditions, typical of developing countries. Because of the remarkable, sometimes unsormontable difficulties in applying preventive and curative interventions in these areas, studies have been mainly focused on the development of vaccines. In this special issue of the *Notiziario* dedicated to the vaccines for poverty-related diseases, a first article describes tuberculosis vaccines that are now investigated in the world and, in particular, the studies carried out by the Italian National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità - ISS); a second contribute describes the development of AIDS vaccine by the researchers of the ISS AIDS Unit; then a work on malaria is presented, also dealing with malaria vaccines. The issue also includes an epidemiological analysis carried out at the Lacor St Mary's Hospital (North Uganda) about the determinants of the typical profile of “poverty-related diseases”.

Key words: vaccines for poverty-related diseases, tuberculosis, AIDS, malaria

cassone@iss.it

APPROCCI PER LO STUDIO DI UN NUOVO VACCINO ANTITUBERCOLARE



**Lanfranco Fattorini, Carla Palma, Federico Giannoni,
Manuela Pardini, Elisabetta Iona, Lara Brunori e Antonio Cassone**
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva che può interessare tutti gli organi ma che colpisce prevalentemente i polmoni e, nell'infanzia, le meningi, causata da un batterio, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (1). Il rischio di trasmettere la malattia da un malato a una persona ricettiva è in funzione del numero dei bacilli emessi, della durata del contatto e della quantità di aria condivisa. A seguito dell'inalazione di MTB si possono avere varie conseguenze quali l'eliminazione del batterio, un'infezione subclinica, una malattia (TB primaria) limitata nel tempo o estremamente grave. È da sottolineare che, nell'uomo infetto, MTB non viene quasi mai completamente eliminato, anzi è capace di rimanere vitale anche per tutta la vita in una fase detta di dormienza (TB latente) che non induce nel soggetto alcun segno clinico o patologico. Alcuni fattori di rischio quali mancanza di condizioni igieniche, malnutrizione, vecchiaia e indebolimento delle difese immunitarie consentono la riattivazione di MTB e lo sviluppo della malattia. Dati epidemiologici indicano che circa il 90% dei soggetti infetti non sviluppa la TB mentre il 5% va incontro a malattia nei due anni successivi all'infezione e il 5% sviluppa la malattia in un momento successivo della vita. La presenza di infezione può essere rivelata mediante un test cutaneo (intradermoreazione secondo Mantoux) che indica l'avvenuto contatto con MTB ma non la malattia in atto.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che a livello mondiale le persone infette da MTB siano 2 miliardi, ovvero un terzo dell'umanità, e che ogni anno circa 8 milioni sviluppino la malattia e 1,8 milioni (5.000 al giorno)

muoiano a causa di essa, di cui il 98% nei Paesi poveri. Si calcola che, soprattutto in Africa, un terzo delle persone infette con HIV siano infette anche con MTB e che la TB sia responsabile della morte di un paziente su tre affetto da AIDS. Sebbene le aree in cui la TB è endemica siano prevalentemente le aree povere del mondo, il problema della TB non lascia immuni i Paesi più industrializzati, sia a causa dei movimenti immigratori da Paesi poveri, sia per il turismo, sia infine per la presenza di sacche di povertà e di condizioni di vita insalubri che caratterizzano molti Paesi occidentali. A livello individuale, la TB è abbastanza controllabile dalla terapia antibiotica ma il trattamento, per essere efficace, deve essere condotto con una scelta accurata di antibiotici e per un tempo considerevole (6 mesi). Questo regime terapeutico è relativamente semplice da mantenere nei Paesi occidentali, ma la situazione è più complessa nei Paesi poveri e l'OMS compie sforzi enormi per ►



diffondere quanto più possibile in Africa, Asia e nei Paesi dell'ex Unione Sovietica la cosiddetta "terapia direttamente osservata" (DOT) allo scopo di assicurare che i pazienti assumano veramente i farmaci antitubercolari sì da limitare il numero dei malati e lo sviluppo di batteri resistenti agli antibiotici.

Il vaccino antitubercolare attualmente in uso offre scarsa protezione

Purtroppo, agli sforzi terapeutici assolutamente meritevoli da parte dell'OMS non corrisponde sempre un controllo efficace della TB e delle sue forme resistenti nei vari Paesi. Non vi è alcun dubbio, pertanto, che a livello di popolazione, come per altre malattie infettive, il vero controllo della TB potrà essere ottenuto solo attraverso l'uso di un vaccino efficace che impedisca il propagarsi della malattia.

L'unico vaccino antitubercolare attualmente in uso è un vaccino vivo attenuato, il bacillo di Calmette-Guérin (BCG). Il BCG deriva da un ceppo di *Mycobacterium bovis* selezionato da Albert Calmette e Camille Guérin negli anni che vanno dal 1908 al 1921. Il ceppo, dopo molti passaggi *in vitro* per ridurne la patogenicità, venne somministrato per la prima volta a un neonato nel 1921. Tra il 1921 e il 1927, in altri 969 bambini vaccinati con il BCG solo il 3,9% morì di TB mentre nei bambini non vaccinati la mortalità fu del 32,6%. Nel corso del tempo, l'originario ceppo di BCG, in seguito a processi di selezione e mantenimento in coltura, si è ulteriormente diversificato, dando origine a ceppi (Pasteur, Copenhagen, Glaxo, Brazil, Japan, Russia) con variegate caratteristiche antigeniche. Finora più di 3 miliardi di persone sono state vaccinate con i vari ceppi derivanti dall'originario BCG, per cui, dopo più di 80 anni di somministrazione, se non si hanno dubbi sulla sua sicurezza i dati di efficacia sono piuttosto contraddittori. Molti trials clinici indicano che quando il BCG viene somministrato in età neonatale l'efficacia è limitata nel tempo in quanto la popolazione sembra essere protetta fino a 5-10 anni di vita soprattutto verso la TB meningea e miliare. Il vaccino non è invece efficace nell'adulto né per la prevenzione della TB polmonare né per impedire la riattivazione della TB latente. Le cause della mancanza di protezione nell'adulto non sono



note. Non si sa, ad esempio, se insorgano fattori come le differenze del sistema immunitario tra bambino e adulto o la particolare capacità di MTB di instaurare nel tempo una serie di strategie per evadere o deviare la risposta immunitaria, che in un primo momento nei bambini risulta essere protettiva. Nonostante il BCG abbia una limitata efficacia preventiva e non contribuisca a eliminare la malattia, il suo uso allo scopo di debellare almeno nei bambini la TB è raccomandato dall'OMS nei Paesi in cui la malattia è endemica e dove la spesa sanitaria non può permettersi gli elevati costi del trattamento antibiotico.

In Italia, un Paese a bassa prevalenza in cui il tasso annuo di malattia tubercolare è inferiore a 10 casi su 100.000, il DPR n. 465 del 7 novembre 2001, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 9 gennaio 2002, ha stabilito che la vaccinazione antitubercolare è obbligatoria soltanto per: a) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da TB in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio; b) personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi di MTB multifarmacoresistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio di TB e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

È possibile lo sviluppo di un nuovo vaccino antitubercolare più efficace del BCG?

Recentemente sono stati fatti notevoli progressi nella comprensione dell'immunogenicità del BCG e molte proteine comuni al BCG e al MTB - ricordiamo, ad esempio, il complesso antigenico 85 - sono state caratterizzate e studiate per la loro capacità di indurre risposte immunitarie. Il BCG, sia in modelli animali che nell'uomo, è altamente immunogenico, cioè contiene ed esprime potenti antigeni riconosciuti dal sistema immune dell'ospite, con risposte umorali e cellulari. Ed è proprio la capacità di attivare la risposta cellulosa-mediata alla base dei meccanismi di protezione poiché è possibile trasferire la protezione dell'animale immunizzato a quello non immunizzato attraverso linfociti attivati ma non attraverso gli anticorpi presenti nei sieri immuni. Sebbene si concordi che la risposta protettiva debba possedere la capacità di attivare la risposta detta T helper 1 (Th1) e indurre linfociti specifici con capacità di uccidere MTB e i macrofagi dove esso cresce e si replica, non è ancora noto un parametro immunologico/clinico correlabile con l'efficacia della vaccinazione. Ciò è dovuto alla complessità della risposta verso i micobatteri, mutevole a seconda delle varie fasi della patologia, con risposte che possono essere per certi versi protettive e in altre condizioni invece deleterie. Lo studio della risposta immunitaria verso la TB è quindi uno strumento importante per identificare le strategie di profilassi antitubercolare, accanto allo sviluppo di nuove formulazioni vaccinali (2). La mancanza di un parametro clinico correlabile con la protezione vaccinale è anch'esso un grosso limite per la valutazione di nuovi vaccini,



poiché per valutarne l'efficacia si deve ricorrere a modelli di infezione nell'animale (principalmente topo e cavia) con un forte dispendio di risorse economiche e lunghi tempi di sperimentazione.

Un tentativo di classificare i numerosi vaccini per uso profilattico attualmente in studio nel mondo è quello di TM Doherty (3) dello Statens Serum Institut di Copenhagen, il quale li ha divisi in due grandi gruppi, quelli da usare per il "priming" e quelli per il "boosting". I primi, pensati per sostituire il BCG e adatti per la vaccinazione dei neonati *naïve* in Paesi ad alta endemia di TB, sono costituiti da micobatteri vivi quali, ad esempio, BCG ricombinanti, iperproduttori dell'antigene 85B, e MTB auxotrofi, incapaci di sintetizzare aminoacidi (4). Il principio su cui si basano i BCG ingegnerizzati è che, avendo il BCG perduto geni immunologicamente importanti durante la selezione iniziale, l'aggiunta e/o l'aumentata espressione di uno o più geni può rendere il vaccino più protettivo del BCG stesso; un approccio promettente è anche quello basato sull'uso di ceppi di BCG privi di ureasi e produttori di listeriolisina in grado di indurre in modo particolare linfociti citotossici. I BCG ingegnerizzati, così come alcuni MTB auxotrofi, hanno dimostrato di essere un po' più protettivi del BCG negli animali; resta però da chiarire la sicurezza di tali preparazioni soprattutto per quello che concerne gli MTB auxotrofi.

Tra i vaccini sperimentali pensati per "boostare", ovvero ristimolare nell'adolescente e nell'adulto la risposta immunitaria indotta dal BCG, vanno ricordati i vaccini a subunità e a DNA, preparati, rispettivamente, con proteine ricombinanti o con plasmidi in grado di esprimere geni codificanti per proteine immunologicamente rilevanti quali antigene 85B, antigene 85A, proteina di fusione 85B-ESAT6 (Ibrido 1), proteina di fusione 72f. In questo gruppo vanno annoverati anche i vaccini a vettori vivi contenenti virus quali "vaccinia virus Ankara (MVA)" e adenovirus, o batteri (*Salmonella typhimurium*), ingegnerizzati per produrre gli antigeni 85A o ESAT6. Per molti di questi vaccini è stata accertata una buona risposta immunologica e protettiva in sperimentazioni di tipo "prime-boosting" in cui il "priming" veniva effettuato con BCG oppure, a seconda dei casi, con proteine o DNA plasmidico, o altre combinazioni.

Un piccolo numero di studi ha anche affrontato il tema dei vaccini terapeutici (chiamati anche di "post-exposure" rispetto all'infezione da MTB, ►



in contrapposizione a quelli profilattici o di “post-exposure” di cui è parlato sopra) allo scopo di controllare la riattivazione della TB latente, molto diffusa nei Paesi poveri, ma finora, a parte rare eccezioni, i risultati non sono stati di grande rilievo.

Finanziamenti per la ricerca di un nuovo vaccino antitubercolare

Recentemente, alcune istituzioni pubbliche e private hanno contribuito con notevoli aiuti finanziari alla ricerca nel campo dei vaccini antitubercolari. Tra questi, ricordiamo il finanziamento della fondazione Bill & Melinda Gates (<http://www.aeras.org/>) coordinato dai “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” e i fondi della Commissione Europea sia nel 5° programma quadro (TBVAC) (http://www.pasteur.fr/recherche/EC_TBvaccine/html/Game.html) che nel 6° programma quadro, quali il nuovo TBVAC (http://europa.eu.int/comm/research/fp6/index_en.html) e il progetto MUVAPRED (<http://www.mucosalimmunity.org/muvapred/>). Quest’ultimo riguarda i vaccini mucosali (intranasali o orali) che, non dovendo usare aghi, sarebbero certamente importanti per i Paesi poveri ad alta endemia di TB e HIV in cui alto è il rischio di contrarre l’infezione da HIV per via parenterale.

In conseguenza di tali finanziamenti e del contributo di alcune aziende farmaceutiche, nel 2004-2005 alcuni vaccini dimostratisi particolarmente protettivi almeno nel topo e nella cavia (BCG ricombinante iperproduttore di 85B, MVA-85A, Ibrido 1, 72f), sono entrati in studi di fase 1 su vo-

lontari umani. Ovviamente per le fasi 2 e soprattutto per la fase 3 (verifica della protezione) occorreranno molti anni per sapere se qualcuno di questi vaccini proteggerà l’uomo meglio del BCG. In ogni modo è stato già riportato che MVA-85A potenzia significativamente nell’uomo la risposta immunologica indotta dal BCG (5). Accanto a questi vaccini sperimentali che hanno già raggiunto la fase clinica, la ricerca di base sta andando avanti per cercare di capire quale sia il tipo di risposta immunitaria che occorre sviluppare per ottenere una risposta in grado di controllare l’infezione e lo sviluppo della patologia tubercolare nel tempo.

La ricerca sulla profilassi antitubercolare all’Istituto Superiore di Sanità

All’ISS sono in corso ricerche volte ad aumentare le conoscenze sulla risposta immunitaria dell’uomo verso l’infezione da MTB e sui meccanismi che il micobatterio sfrutta per la sua persistenza nell’individuo che sono strumentali all’identificazione di una strategia più generale per la profilassi della TB. Contemporaneamente, nel modello murino, sono allo studio nuovi presidi antitubercolari basati sia su vaccini a DNA codificanti per l’antigene 85B e per l’Ibrido 1 sia sull’uso di sistemi di delivery vaccinale per via parenterale e mucosale quali i virosomi. Questi ultimi studi vengono condotti nell’ambito del progetto europeo MUVAPRED. Altre ricerche riguardano l’uso combinato di proteine della dormienza e di proteine precoci di MTB. ■

Riferimenti bibliografici

1. Cassone A, Angarano G, Antinori A *et al.* Tuberculosis, epidemiologia, diagnosi e terapia. Accademia Nazionale di Medicina 2000. MD35.
2. Gagliardi MC, Teloni R, Mariotti S *et al.* Bacillus Calmette-Guerin shares with virulent *Mycobacterium tuberculosis* the capacity to subvert monocyte differentiation into dendritic cell: implication for its efficacy as a vaccine preventing tuberculosis. *Vaccine* 2004;22(29-30):3848-57.
3. Doherty MT. New vaccines against TB. *Tropical Medicine and International Health* 2004;9:818-26.
4. Britton WJ, Palendira U. Improving vaccines against tuberculosis. *Immunol Cell Biol* 2003;81:34-45.
5. McShane H, Pathan AA, Sander CR *et al.* Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing antigen 85A boosts BCG-primed and naturally acquired antimycobacterial immunity in humans. *Nat Med* 2004; 10:1240-4.

IL VACCINO CONTRO L'HIV E L'AIDS



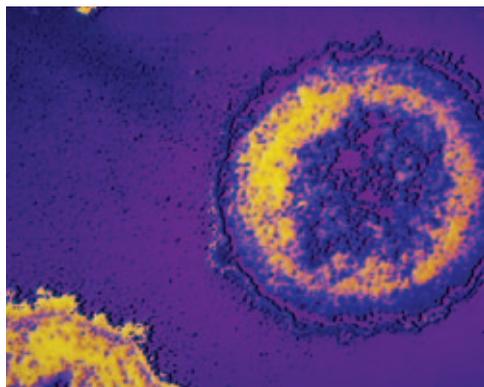
Barbara Ensoli, Stefano Buttò e Valeria Fiorelli
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

Dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dello Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) indicano che nel 2004 oltre 40 milioni di individui al mondo risultano infettati con il virus HIV, l'agente eziologico dell'immunodeficienza acquisita umana (AIDS). Oltre il 95% di questi individui è residente nei Paesi in via di sviluppo, principalmente in Asia e in Africa. Le terapie più avanzate per questa malattia (a base di farmaci inibitori della proteasi di HIV) si sono dimostrate molto efficaci per il controllo della malattia. Tuttavia, il loro costo elevato e la complessità del monitoraggio clinico e di laboratorio, necessario per il corretto controllo sanitario dei soggetti in trattamento rende estremamente

difficile e, per alcune aree geografiche impossibile, il loro efficace utilizzo nei Paesi in via di sviluppo. Inoltre, terapie parziali o incomplete, conseguenti all'assenza di infrastrutture, potrebbero sostenere la rapida emergenza di varianti virali resistenti a tali farmaci. L'allestimento di un vaccino anti-HIV rappresenta quindi l'unica alternativa realistica per controllare la diffusione del virus nella popolazione umana.

La principale causa dell'insuccesso nello sviluppo di un vaccino contro l'HIV risiede nell'elevata variabilità del virus, dovuta all'attività della Trascrittasi Inversa (RT), l'enzima che caratterizza la famiglia *Retroviridae*, di cui l'HIV fa parte. Si è stimato che circa un miliardo di nuove particelle virali vengono prodotte ogni giorno nell'individuo infettato da HIV e che ognuna di queste particelle è potenzialmente diversa a causa della bassa fedeltà della RT nella trascrizione inversa dell'RNA genomico in DNA. Per questo motivo per l'HIV si preferisce parlare di "quasispecie" per indicare un insieme di virus simili ma geneticamente distinti. A causa dell'elevata variabilità per cia- ►

Nel 2004 oltre 40 milioni di persone residenti soprattutto nei Paesi in via di sviluppo risultano infettati con il virus HIV





Alcuni ricercatori dell'ISS hanno identificato nella proteina TAT di HIV-1 un probabile bersaglio per creare un vaccino in grado di bloccare la progressione della malattia

scun tipo di HIV (HIV-1 e HIV-2) sono finora stati identificati numerosi sottotipi e ricombinanti e all'interno di ogni sottotipo e ricombinante esiste un numero estremamente elevato di varianti virali.

Le strategie utilizzate finora nel tentativo di allestire un vaccino efficace contro l'HIV si sono fondamentalmente basate sull'utilizzo delle proteine del rivestimento esterno del virus (detto *envelope*), scelte come target ottimale per l'induzione di anticorpi neutralizzanti, cioè capaci di bloccare l'entrata del virus nelle cellule. Questi approcci sono purtroppo falliti a causa dell'elevata variabilità virale, soprattutto delle proteine del rivestimento esterno.

Pertanto, si è fatta strada l'ipotesi di perseguire nuovi approcci vaccinali che, invece di mirare all'induzione di un'immunità sterilizzante, cioè in grado di prevenire l'infezione, avessero come scopo primario lo sviluppo di un'immunità capace di controllare efficacemente la replicazione virale e, conseguentemente, di impedire l'insorgenza e la progressione della malattia. Per questo tipo di approccio, i bersagli principali sono rappresentati da proteine del virus le cui attività presiedono alla regolarizzazione della replicazione vi-

rale durante le varie fasi dell'infezione. Molti degli approcci vaccinali di ultima generazione utilizzano ora queste proteine, da sole o in combinazione con altre proteine strutturali del virus.

Sulla base di questo razionale, la proteina Tat di HIV-1 è stata identificata come un possibile bersaglio per allestire un vaccino in grado di controllare l'infezione e di bloccare la progressione verso la malattia. La Tat è, infatti, una proteina regolatrice di origine virale essenziale per la replicazione del virus fin dalle primissime fasi dell'infezione, poiché è necessaria per stimolare l'espressione dei geni di HIV. Inoltre, durante l'infezione acuta, la Tat è rilasciata nell'ambiente extracellulare ed è in grado di entrare nelle cellule circostanti, infette o non infette, dove può indurre l'espressione di geni, sia cellulari che virali, che, a loro volta, favoriscono la trasmissione cellula/cellula, la progressione dell'infezione e lo sviluppo dell'immunodeficienza.

È di particolare importanza l'osservazione che la proteina Tat è in grado di indurre una risposta immune, sia anticorpale che cellulomediata. Tale risposta è associata allo stato asintomatico dell'infezione da HIV, è presente con maggior frequenza nei *Long Term Non Progressors* (LTNP), cioè nei soggetti infettati da almeno 7 anni, persistentemente asintomatici, con un numero elevato di cellule CD4-positive e bassa carica virale, e correla con una più lenta progressione verso le fasi conclamate della malattia.

Di notevole rilevanza è, infine, l'evidenza che la proteina Tat risulta conservata nelle regioni funzionali e bersaglio della risposta immune per differenti sottotipi e varianti virali. Questa caratteristica è di fondamentale importanza poiché un vaccino basato sulla proteina Tat



SORVEGLIANZE NAZIONALI

ESITI A BREVE TERMINE DI INTERVENTI DI BY-PASS AORTO-CORONARICO NELLE CARDIOCHIRURGIE ITALIANE

Fulvia Seccareccia¹, Paola D'Errigo¹, Stefano Rosato¹, Maria Elena Tosti¹, Valerio Manno¹,
Gabriella Badoni¹ e Donato Greco²

¹Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

²Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma

Il "Progetto BPAC - Esiti a breve termine di interventi di by-pass aorto-coronarico nelle cardiocirurgie italiane" si inserisce all'interno del programma di "Valutazione degli Esiti" proposto dal Ministero della Salute alla fine del 2001 e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Questo progetto di ricerca si configura come uno studio osservazionale longitudinale sugli esiti a breve termine degli interventi di by-pass aortocoronarico (BPAC) nelle cardiocirurgie italiane ed ha lo scopo prioritario di descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustata per il rischio individuale pre-operatorio dei pazienti (1).

All'inizio dello studio, dai siti web della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH) e del Ministero della Salute, sono stati censiti 88 Centri di Cardiocirurgia non pediatrici e 81 hanno accettato di aderire a questa iniziativa. Tutti i pazienti, di età compresa tra 15 e 99 anni, sottoposti ad un intervento di by-pass aortocoronarico dopo il 1° gennaio del 2002 in ognuno dei Centri partecipanti allo studio, sono stati considerati eleggibili.

La raccolta dei dati è avvenuta attraverso una scheda elettronica, disponibile online sul sito <http://bpac.iss.it> al quale ogni Centro ha avuto accesso tramite una doppia chiave username/password. La raccolta delle variabili presenti nella scheda è avvenuta seguendo criteri standard; le definizioni e le risposte attese di ciascuna variabile sono state dettagliatamente descritte nel protocollo di ricerca, approvato e sottoscritto da ciascun Centro partecipante.

Per la definizione dello stato di gravità pre-operatoria dei pazienti sono state raccolte informazioni di tipo demografico, informazioni relative allo stato di salute prima dell'intervento (comorbidità, stato emodinamico, angina instabile e infarto recente, funzione ventricolare, condizione di emergenza), al tipo di procedura e allo stato in vita a 30 giorni dall'intervento. La scelta della mortalità a 30 giorni quale unico indicatore dello studio è condivisa dalla grande maggioranza dei lavori internazionali già pubblicati in quanto, pur non essendo sicuramente esaustiva della attività cardiocirurgica totale, riproduce in modo valido la qualità delle cure connesse alle procedure di BPAC (2-4).

Per valutare la precisione delle informazioni raccolte, sono state messe in atto delle procedure di Monitoraggio Clinico che hanno consentito di definire la qualità dei dati trasmessi.

Considerando che gli interventi di by-pass isolato e quelli associati ad altre procedure cardiache presentavano livelli di mortalità diversi (molto più alti per gli interventi associati) e fattori di rischio difficilmente assimilabili, sono stati analizzati solo i dati relativi alle procedure di by-pass isolato.

Il miglior modello predittivo è stato costruito utilizzando la regressione logistica multivariata. Per garantire la capacità discriminante e la buona calibrazione del modello è stata, inoltre, adottata una procedura di *cross-validation*. Delle 81 strutture che hanno accettato di aderire allo studio, 64 sono risultate conformi ai criteri di inclusione nel database analitico (perdite al follow-up <5%, raccolta dati per un periodo minimo di sei mesi consecutivi e almeno 100 BPAC registrati). L'algoritmo per la correzione del rischio è stato costruito utilizzando solo i dati relativi a queste 64 strutture. Attraverso la riapplicazione dell'algoritmo, per ciascun Centro cardiocirurgico è ►

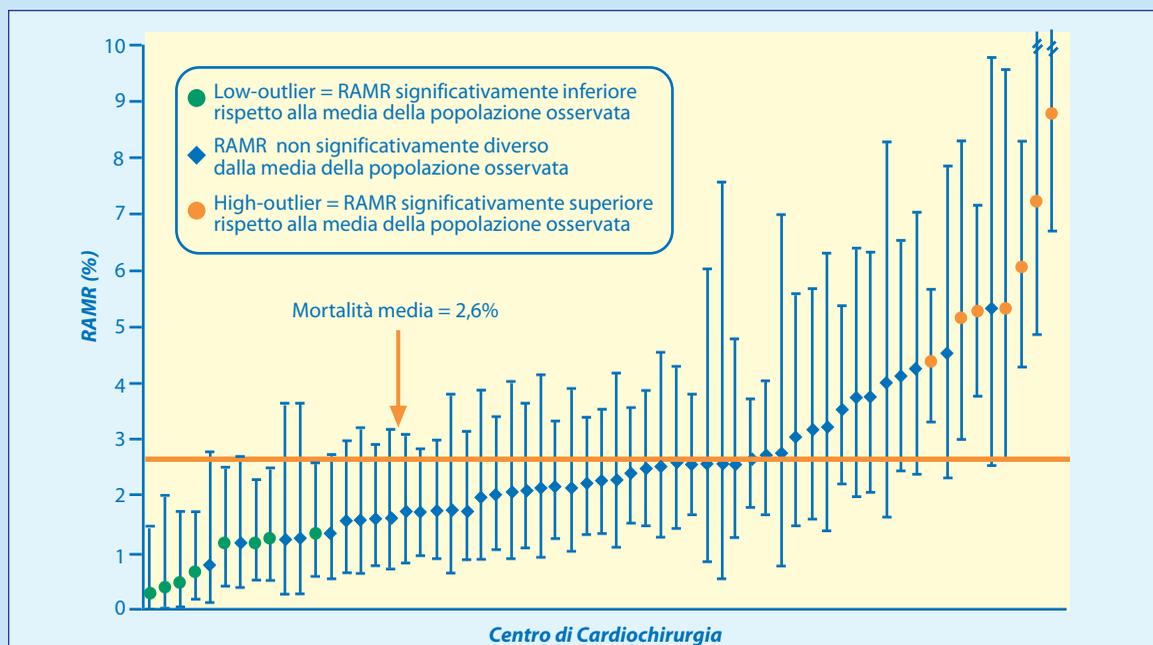


Figura - Stima del rischio di mortalità aggiustato a 30 giorni dall'intervento di by-pass per Centro di Cardiocirurgia (± = intervallo di confidenza al 95%)

stata calcolata la mortalità aggiustata, tecnicamente definita come RAMR (Risk Adjusted Mortality Rate) che rappresenta una stima del rischio di morte aggiustato per le covariate introdotte nel modello. Per questo approccio metodologico, la mortalità media della popolazione in studio è stata utilizzata quale unico riferimento.

I risultati presentati si riferiscono a 34.310 interventi di BPAC isolato effettuati tra gennaio 2002 e settembre 2004 nei 64 Centri di Cardiocirurgia analizzati.

La mortalità a 30 giorni dall'intervento di BPAC isolato è risultata, nell'intera popolazione in studio, del 2,6% con un range compreso tra 0,3% e 7,6%. La proporzione di persi al follow-up nei 64 Centri esaminati è risultata dello 0,9%.

Nella Figura viene riportato graficamente, per ciascun Centro, il Rischio di Morte Aggiustato (RAMR) che rappresenta per ogni struttura la miglior stima, sulla base del modello di regressione scelto, di quella che sarebbe stata la mortalità dell'intera popolazione osservata qualora questa avesse avuto lo stesso rapporto tra decessi osservati e decessi attesi riscontrato nella struttu-

ra in esame. La linea rossa evidenziata rappresenta la mortalità media della popolazione (2,6%) e le barre verticali associate a ciascun Centro l'intervallo di confidenza al 95%. Gli 8 Centri colorati in "azzurro" sono quelli per i quali il RAMR è risultato significativamente inferiore rispetto alla mortalità media dell'intero campione in studio e che hanno quindi presentato performance significativamente migliori rispetto alla media (*low-outlier*). I 7 Centri colorati in rosso rappresentano, invece, le strutture cardiocirurgiche per le quali il RAMR è risultato significativamente superiore rispetto alla mortalità media dell'intero campione e che hanno quindi evidenziato performance significativamente peggiori rispetto alla media (*high-outlier*). Per tutti gli altri Centri il RAMR, seppur apparentemente superiore o inferiore rispetto alla mortalità media della popolazione non può essere considerato statisticamente diverso a causa degli ampi intervalli di confidenza.

Come già anticipato, il "Progetto BPAC" considera solo uno dei possibili indicatori di outcome - mortalità a 30 giorni da intervento di BPAC isolato - che non è sicuramente esaur-

stivo dell'attività e qualità cardiocirurgica totale. L'uso dei risultati ottenuti va, quindi, adeguatamente ponderato e collocato "tra" gli strumenti di controllo di qualità delle strutture cardiocirurgiche.

In questa fase viene presentata esclusivamente la mortalità specifica per Centro, aggiustata secondo il metodo di standardizzazione indiretto. Va sottolineato che, seguendo questa procedura, le stime ottenute sono molto più stabili. Una nota limitazione del metodo è che il RAMR non consente confronti tra Centri, ma soltanto con il riferimento scelto (in questo caso con la media della popolazione). Inoltre è necessario sottolineare che il valore utilizzato come riferimento è un valore medio ed è quindi fortemente influenzato dalle osservazioni estreme.

In generale, lo studio ha comunque dimostrato e confermato il buon livello della cardiocirurgia italiana con un tasso di mortalità di 2,6%, assolutamente confrontabile con quanto riportato in altri studi internazionali. Al di là di questo reperto confortante, il range di mortalità aggiustata è risultato molto ampio (0,26%-8,76%) ed evidenzia alcune preoccupanti differenze tra le pre-

stazioni offerte dai Centri. L'esistenza di un così ampio campo di variazione delle performance giustifica la necessità di individuare sistemi di valutazione comparativa degli esiti che potranno risultare utili sia alle singole strutture ospedaliere, per individuare criticità e settori che richiedono maggior attenzione o riorganizzazione, che ai cittadini, per garantire un elevato standard qualitativo di assistenza.

Un'ultima considerazione riguarda il declino spontaneo della mortalità aggiustata osservato tra il 2002 (2,8%) e il 2003-04 (2,4%) che,

seppur non statisticamente significativo, conferma che il solo impianto di sistemi di sorveglianza può, di per sé, efficacemente contribuire al miglioramento della performance in cardiocirurgia (2-4). ■

Lo studio è stato svolto in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia, ASL RME, Roma e con la Società Italiana di Chirurgia Cardiaca.

Riferimenti bibliografici

1. Iezzoni LI. Risk Adjustment for Measuring Health Care Outcomes, 2nd edition. Michigan: Health Administration Press Ann Arbor; 1997.
2. Tu JV, Naylor CD. Coronary artery bypass mortality rates in Ontario. A Canadian approach to quality assurance in cardiac surgery. *Circulation* 1996;94(10):2429-33.
3. New York State Department of Health. Adult Cardiac Surgery in New York State 2000-2002. New York State Department of Health, October 2004.
4. Pennsylvania Health Care Cost Containment Council. Pennsylvania's Guide to Coronary Artery Bypass Graft Surgery 2002. Harrisburg, PA: Pennsylvania Health Care Cost Containment Council; 2004.

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE ASSOLUTO: UTILIZZO DEL PROGRAMMA CUORE.EXE

Michela Trojani¹, Pierfrancesco Barbariol¹, Chiara Orsi¹,
Barbara Paltrinieri², Chiara Donfrancesco¹ e Luigi Palmieri¹

¹Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute, ISS

²Agenzia giornalistica Zadig, Roma

La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto nella popolazione italiana è stato uno degli obiettivi principali del Progetto CUORE, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nell'ambito di questa ricerca sono stati elaborati due strumenti per valutare nelle persone sane la probabilità di andare incontro ad un evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei successivi 10 anni: la carta del rischio cardiovascolare e il punteggio individuale (1, 2). Si tratta di strumenti semplici e obiettivi di formazione e di educazione che permettono al medico di suggerire le possibili azioni preventive da intraprendere per raggiungere livelli di rischio "desiderabili" e all'assistito di esprimere le proprie preferenze, tenendo conto che la malattia arteriosclerotica si sviluppa in modo asintomatico.

La carta è basata sulla combinazione di sei fattori di rischio (età,

Sesso, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, colesterolemia e pressione sistolica) ed è disponibile sul sito web del Progetto CUORE (www.cuore.iss.it). Una versione cartacea è stata distribuita, allegata al *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, a tutti i medici di medicina generale (MMG) e ad altri operatori sanitari (360.000 copie) nell'ottobre 2004 (1). Contemporaneamente è stata identificata la funzione per la valutazione del punteggio individuale basato sulla combinazione di otto fattori (quelli della carta più HDL-colesterolemia e terapia antipertensiva) (2). L'algoritmo che regola il punteggio individuale è stato tradotto in un software, *cuore.exe*, scaricabile gratuitamente dai medici sul sito www.cuore.iss.it.

Carta e punteggio differiscono per la precisione dell'informazione: la carta considera i fattori ad intervalli di valori e calcola il rischio in classi; il punteggio, invece, prende

in considerazione valori puntuali dei fattori e offre una stima puntuale del rischio; differiscono inoltre per l'età considerata (carta: 40-69 anni/punteggio: 35-69 anni).

Il software *cuore.exe* permette al medico di lavorare off-line sul proprio computer per:

- effettuare il calcolo del rischio individuale per i propri assistiti;
- stampare l'esito;
- consultare le carte del rischio cardiovascolare;
- creare un archivio dei dati raccolti per la valutazione, utile per seguire nel tempo l'andamento del rischio dei singoli assistiti.

Condizione essenziale per scaricare il programma è la registrazione sulle pagine del sito, che consente all'ISS di mantenere un contatto diretto con i medici e di inviare periodicamente aggiornamenti del programma.

A un anno dall'inizio dell'attività abbiamo analizzato i dati relativi alla registrazione che ci hanno ►



Figura - Percentuale dei medici registrati sul totale dei medici di medicina generale per regione

permesso di delineare alcune caratteristiche degli utilizzatori: si tratta di 7.837 professionisti, pari a circa il 17% dei MMG che esercitano in Italia (fonte: Ministero della Salute - 2004). La Figura riporta, relativamente alle singole regioni, la percentuale dei medici che hanno scaricato il programma rispetto ai MMG esercitanti nell'area. Il 62% delle registrazioni sono state effettuate nei mesi di novembre e dicembre 2004.

Il 4 novembre 2004 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato la nuova Nota 13, relativa agli ipocolesterolemizzanti; tale nota prevede, per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria, la valutazione degli individui ad elevato rischio in base all'utilizzo della carta e del punteggio dell'ISS (3).

A novembre 2004 è stato inviato per posta elettronica a tutti i medici registrati un questionario riguardante il numero totale degli assistiti, il numero di quelli a cui era stato valutato il rischio con il punteggio individuale, il gradimento e l'utilità del programma. Hanno risposto 341 medici (310 uomini e 31 donne), pari al 13% degli iscritti al momento dell'indagine (2.547): al Nord ha risposto il 14% dei medici a cui era stato inviato il questionario, al Centro il 16% e al Sud l'11%. Il programma è stato considerato "semplice" dal 66% dei medici, "abbastanza semplice" dal 31%, solo una persona lo ha trovato

"molto complicato". Tra i 211 medici che avevano più di 1.000 assistiti, l'82% ha calcolato il rischio a meno di 50 assistiti.

Questi risultati suggeriscono che un elevato numero di medici (quasi 8.000) si sono registrati in questo anno sul sito web del Progetto CUORE per scaricare il programma *cuore.exe*, pari al 30% dei circa 24.000 MMG che hanno a disposizione un computer nel loro studio. Inoltre, il programma è risultato gradito e di facile utilizzo, anche se questo dato va interpretato con cautela per il basso tasso di risposta al questionario.

Al momento dell'indagine, il numero di persone a cui era stato calcolato il rischio, utilizzando il punteggio era relativamente basso. Il motivo di ciò potrebbe essere individuato in una serie di cause: il programma era disponibile da poco tempo; è stato preferito l'utilizzo della carta più facile e immediato o, più probabilmente, l'utilizzo del rischio cardiovascolare globale assoluto nella pratica clinica non è ancora familiare.

La formazione dei MMG, l'implementazione della carta e del punteggio individuale e la valutazione della efficacia dell'applicazione rappresentano le sfide per il futuro.

Riferimenti bibliografici

1. Il progetto CUORE scopre le sue carte. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004;2:57-63.
2. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D *et al.* per il Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(4):393-9.
3. Nota 13. *Gazzetta Ufficiale* n. 305 del 30 dicembre 2004. Allegato 1: 100.

Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro, Carla Faralli,
Marina Maggini, Stefania Salmaso
e-mail: ben@iss.it

continua

potrebbe indurre una risposta immune efficace contro differenti sottotipi virali, ciò consentirebbe di superare le principali limitazioni dovute alla variabilità virale, incontrate con altri approcci vaccinali.

Con questo razionale, il Reparto AIDS ha sviluppato un vaccino basato sulla proteina Tat nativa ricombinante, ottenuta da un ceppo (IIIB) del sottotipo B di HIV-1 (Tat BH-10). In studi preclinici su numerosi piccoli animali (topi e cavie) e su scimmie *Macaca fascicularis*, il vaccino, sia come proteina che come DNA, si è dimostrato non tossico e in grado di indurre una risposta immune, sia umorale che cellulare, che è stata efficace nel controllare la replicazione virale e impedire lo sviluppo della malattia nelle scimmie vaccinate e successivamente infettate con un virus patogeno (vaccinazione preventiva). Inoltre, il vaccino si è dimostrato non tossico e immunogenico quando somministrato a scimmie già infette, che presentavano una marcata immunodeficienza (vaccinazione terapeutica).

Sulla base dei promettenti risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha quindi sponsorizzato trial clinici di Fase I con la proteina Tat in Italia, sia su soggetti sieronegativi (vaccinazione preventiva) che su individui già infettati da HIV (vaccinazione terapeutica). La sperimentazione, iniziata nel mese di novembre 2003, è mirata a verificare l'assenza di tossicità e l'immunogenicità della preparazione vaccinale nell'uomo. Entrambi i trial (vaccinazione preventiva e vaccinazione terapeutica) sono in doppio cieco, randomizzati, e controllati con placebo. I volontari sono stati sottoposti a 5 immunizzazioni (0, 4, 8, 12, 16 settimane) per via sottocutanea (con adiuvante), o per via intradermica (senza adiuvante), con 3 differenti dosi vaccinali (0, 4, 8, 12, 16 settimane) o con solo il placebo (la soluzione fisiologica utilizzata per risospendere il vaccino, in presenza di adiuvante nel caso della somministrazione sottocute). L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla verifica dell'innocuità ►

Il vaccino sperimentato su topi, cavie e scimmie si è dimostrato non tossico e immunogenico



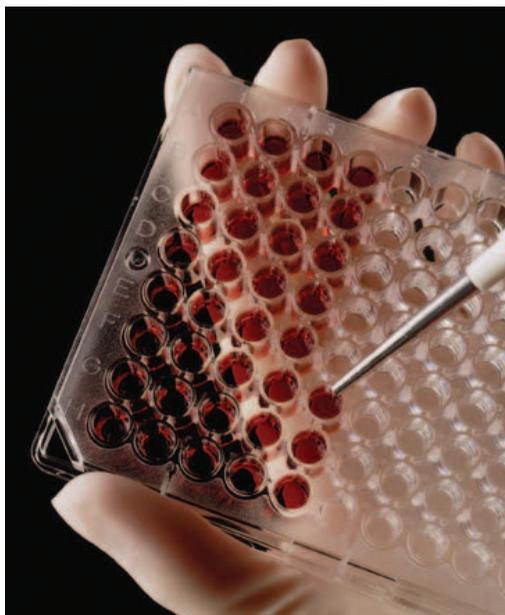
La sperimentazione del vaccino condotta in Italia e in Africa comprenderà centinaia di individui volontari, sieronegativi a rischio di infezione e sieropositivi in differenti stadi di progressione

della preparazione vaccinale, mentre l'*endpoint* secondario è rappresentato dalla immunogenicità del preparato vaccinale. Gli arruolamenti sono stati completati nel mese di novembre 2004 e i risultati riguardanti l'assenza di tossicità e l'entità e il tipo di risposta immune indotta dal vaccino saranno resi noti entro l'estate 2005.

La prosecuzione della sperimentazione clinica prevede l'allestimento di trial clinici di fase II su volontari sieronegativi e sieropositivi, e avrà come obiettivo primario la caratterizzazione della risposta immune

(identificazione del dosaggio e via di somministrazione migliore) e ulteriori valutazioni dell'incucità. Questa sperimentazione comprenderà alcune centinaia di volontari e coinvolgerà individui sieronegativi a

rischio di infezione e individui sieropositivi in differenti stadi di progressione della malattia e avrà una durata di circa due anni dal suo inizio. Essa sarà condotta non solo in Italia ma anche nei Paesi africani, con i quali il gruppo del Reparto AIDS sta collaborando da tempo a questo scopo e per i quali il vaccino è maggiormente necessario. Programmi in collaborazione tra l'ISS e centri clinici in Kampala (Uganda), Johannesburg (Sudafrica) e Mbabane (Swaziland) sono stati avviati con il coinvolgimento del Ministero degli Affari Esteri (MAE), allo scopo di effettuare studi preli-



minari epidemiologici, virologici e immunologici, per la preparazione alla conduzione della sperimentazione vaccinale in quei Paesi e valutarne i parametri di fattibilità nei luoghi prescelti. Tali programmi sono finanziati dal progetto europeo AVIP (AIDS Vaccine Integrated Project), del quale l'ISS è coordinatore e che include 15 gruppi di ricerca in sei Paesi europei (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Gran Bretagna) e il Sudafrica, dal MAE e dal Programma Nazionale per la Ricerca sull'AIDS.

La sperimentazione sull'uomo si

concluderà quindi con l'esecuzione dei trial di fase III per la verifica dell'efficacia del vaccino. Tali trial avranno luogo solo dopo il completamento della fase II e includeranno un numero elevato di individui (alcune migliaia)

sia in Italia (per l'approccio terapeutico) che in Africa (per l'approccio preventivo). Il completamento di fase III richiederà alcuni anni.

Poiché i tempi di allestimento e conduzione delle varie fasi (I-II-III) necessarie alla sperimentazione del vaccino sono necessariamente lunghi, si è dato avvio agli studi per la preparazione di nuove generazioni vaccinali basate sulla Tat. L'ISS ha pertanto iniziato numerosi programmi diretti alla conduzione di sperimentazioni vaccinali, volti a generare vaccini di seconda e terza generazione basati sulla combinazio-

ne di proteine regolatrici di HIV e su combinazioni di proteine regolatrici e proteine strutturali allo scopo di stimolare una risposta immune, la più ampia elicetabile, sia a livello sistemico che mucosale. Questi programmi includono il già citato AVIP, la collaborazione Italia/USA per lo sviluppo congiunto di un vaccino contro l'HIV/AIDS, iniziata nel 1998 con un



accordo tra l'allora Presidente degli Stati Uniti d'America, Bill Clinton, e l'allora Primo Ministro italiano, Romano Prodi, e recentemente rinnovata, e l'ICAV (Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'AIDS), coordinata dall'ISS, all'interno del Programma Nazionale AIDS e, infine, l'accordo ISS/Chiron, per lo sviluppo di strategie vaccinali atte a indurre immunità mucosale. Altri programmi sono in via di definizione o sono stati recentemente concordati, quali il recente accordo tra l'ISS e il Ministero della Sanità del Sudafrica per progetti collaborativi di intervento nel controllo della diffusione dell'infezione da HIV in Sudafrica.

La speranza di tutti è che un giorno si possa arrivare a ottenere un vaccino efficace contro l'AIDS. La realtà è che questo vaccino non è ancora disponibile. Di questo è necessario prendere atto e, nel frattempo, attuare politiche preventive per limitare la diffusione dell'infezione tra le popolazioni. Questo è fondamentale tanto nei Paesi sviluppati, dove alla paura di questa malattia è subentrata nel tempo, l'errata percezione che la sua diffusione nella po-

polazione stia rallentando, come conseguenza dei risultati ottenuti con i farmaci antiretrovirali, quanto nel mondo in via di sviluppo, dove, nonostante un'elevata prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV, molti governi non comprendono ancora appieno le conseguenze sanitarie, economiche e sociali di questa malattia. Una strategia di successo contro l'AIDS coinvolge quindi tutti, ricchi e poveri del mondo, e va oltre il contesto di una semplice vittoria contro una seppur terribile malattia; tale successo, come ha evidenziato Wangari Maathai, premio Nobel per la pace nel 2004, può avere benefici effetti economici e politici: "In Africa non possiamo vincere la battaglia contro l'HIV/AIDS da soli. Occorre che il mondo intero abbia una chiara percezione di quello che è il contesto culturale, oltre che la consapevolezza della solidarietà e del sostegno concreto di cui abbiamo bisogno (...) per una maggiore possibilità di accesso alle terapie, per l'eliminazione della povertà e per un migliore stato nutrizionale della popolazione. Si tratta di una sfida globale posta ai leader sia politici che religiosi". ■

La speranza di tutti è che un giorno si possa arrivare a ottenere un vaccino efficace contro l'AIDS. La realtà è che questo vaccino non è ancora disponibile

LA MESSA A PUNTO DI UN VACCINO ANTIMALARICO: PROGRESSI E PROBLEMI



Giancarlo Majori

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

Nel 1955 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) lanciò la campagna mondiale di eradicazione della malaria basata sull'impiego del DDT applicato all'interno delle abitazioni contro gli anofeli vettori e sull'uso dei farmaci antimalarici per l'eliminazione del plasmodio nell'uomo. La campagna di lotta portò, verso la fine degli anni '60, all'eradicazione della malaria in tutti

i Paesi sviluppati (Paesi del Mediterraneo, molte regioni dei tropici, ecc.), laddove la parassitosi era endemica, e all'interruzione della trasmissione in gran parte delle aree dell'Asia tropicale e dell'America Latina (ad esempio, in Brasile il numero dei casi diminuirono da 6 milioni a 37.000). Per quanto riguarda l'Africa, la campagna interessò soltanto tre Paesi poiché, sulla base dei risultati di progetti pilota,

non fu ritenuta fattibile la sua estensione nella restante parte del continente. I primi risultati della lotta antimalarica furono straordinari, ma negli anni successivi non si registrarono miglioramenti derivanti dalla strategia di lotta adottata, anzi la resistenza dei vettori al DDT e del plasmodio alla cloroquina, farmaco insuperabile per efficacia ed economicità, influirono pesantemente sull'andamento del

LA MALARIA IN SINTESI

La malaria è una malattia infettiva causata da protozoi del genere *Plasmodium*. Sono circa 150 le specie di plasmodi malarici che parassitano ospiti vertebrati, quali rettili, uccelli, primati e uomo. I plasmodi sono dotati di notevole specificità parassitaria. Le specie di plasmodio che causano la malaria nell'uomo sono quattro: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, agenti eziologici di varie forme di malattia. *P. falciparum* è l'agente eziologico della terzana maligna, tristemente nota per la sua elevata letalità. La malaria viene trasmessa da uomo a uomo quasi esclusivamente attraverso la puntura di zanzare femmine del genere *Anopheles* che si infettano se pungono un soggetto malarico (sono rari i casi di malaria trasmessa accidentalmente per trasfusione o per uso di siringhe contaminate) (Figura 1). La sintomatologia malarica è caratterizzata da accessi febbrili (coincidenti con la rottura dei globuli rossi e la successiva invasione di nuovi eritrociti), brividi, splenomegalia e anemia. La zanzara infetta trasmette la malaria a tutti i soggetti che riesce a pungere nell'arco del suo ciclo vitale, inoculando insieme con la saliva gli "sporozoiti" in essa contenuti, ovvero le forme infettanti del plasmodio. Gli sporozoiti rimangono in circolo per non più di mezz'ora, per poi localizzarsi nel fegato dove ha inizio la "fase epatica" o "eso-eritrocitaria". In questa fase gli sporozoiti crescono e si dividono in numerosi "merozoiti" intracellulari. Dopo il completamento dello sviluppo si ha la rottura degli epatociti infettati e l'immissione dei merozoiti nel torrente sanguigno. I merozoiti si attaccano ai recettori di membrana dei globuli rossi e iniziano una fase di sviluppo nota come "ciclo eritrocitario". All'interno dell'eritrocita il parassita è riconoscibile all'osservazione al microscopio per la forma ad anello del trofozoita. I trofozoiti si accrescono nutrendosi dell'emoglobina eritrocitaria, si dividono e raggiungono lo stadio di "schizonte". Dopo una serie di divisioni nucleari, gli eritrociti si rompono liberando numerosi merozoiti che iniziano di nuovo il ciclo di invasione e sviluppo in altri globuli rossi, ovvero nuovi "cicli eritrocitari". In *P. vivax* e *P. ovale* i parassiti epatici persistono sotto forma di "ipnozoiti" per dar luogo dopo mesi o anni a una o più ondate di infezioni dei globuli rossi, note come "recidive malariche". Alcuni merozoiti che invadono i globuli rossi si trasformano in "gametociti" maschili e femminili. Quando una zanzara punge un individuo malarico ingerisce queste forme sessuate che, all'interno dello stomaco, si accoppiano (ciclo sessuato o "sporogonico") per dar luogo a numerosi oocineti contenenti dopo maturazione migliaia di sporozoiti che invadono le ghiandole salivari del vettore. A questo punto l'anofele è in condizione di trasmettere la malaria al soggetto che viene punto. E il ciclo continua.

programma di eradicazione, al punto che numerose aree ex-endemiche furono reinvasse dalla parassitosi.

Nel 1969 l'OMS abbandonò la strategia dell'eradicazione per sostituirla con quella del controllo, ossia una riduzione programmata della morbosità e mortalità. Nel 1992 elaborò una nuova strategia di lotta con priorità massima al controllo della malattia più che dell'infezione, e quindi enfasi alla diagnosi precoce e al trattamento immediato nell'ambito di programmi gestiti dal sistema sanitario di base. In molti Paesi, quali Thailandia, Cina, Brasile, Isole Salomone, Filippine, Vietnam, i risultati ottenuti in termini di controllo sono stati buoni, ma non si può dire lo stesso per tanti altri, e soprattutto per quelli dell'Africa Sub-sahariana.

L'attesa di un vaccino contro la malaria

La messa a punto di un vaccino antimalarico è un obiettivo inseguito da più di 30 anni a questa parte, ma non ancora raggiunto.

Quali sono gli aspetti che rendono difficile la messa a punto di un vaccino?

L'immunità naturale si ottiene lentamente e soltanto a seguito di una continua esposizione all'infezione. Un neonato in zona endemica ha un'immunità passiva che gli deriva dalla madre fino all'età di 6 mesi. Successivamente, è soggetto all'infezione. L'immunità antimalarica che la popolazione acquisisce col tempo non è un'immunità sterilizzante. Tale immunità, chiamata dalla scuola francese "premunizione", è in buona sostanza una "pace armata" che dura e si irrobustisce fino a che vi è esposizione al plasmodio. L'immunità, ottenuta così faticosamente, si perde in breve tempo dopo aver lasciato le zone malariche. Inoltre essa è legata ai vari ceppi di *P. falciparum*.

È immediata a questo punto la seguente riflessione: si riuscirà a mettere a punto un vaccino antimalarico più potente dell'infezione naturale?

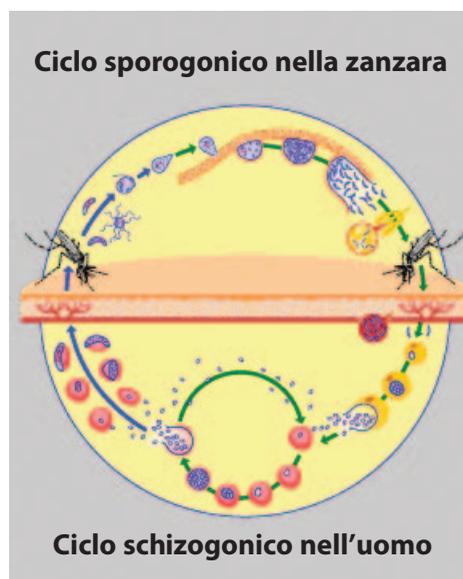


Figura 1 - Ciclo di sviluppo del plasmodio della malaria

Su cosa si basa la speranza di mettere a punto un vaccino antimalarico?

È stato osservato che mentre ripetute somministrazioni naturali di sporozoi non sviluppano un'immunità immediata, una singola somministrazione di sporozoi irradiati/attenuati produce nell'uomo, nei primati e nei roditori un'immunità parziale o totale.

I soggetti che vivono in zone ad alta trasmissione malarica acquistano nel tempo un'immunità ►

EPIDEMIOLOGIA DELLA MALARIA

Attualmente, circa il 40% della popolazione mondiale è ancora a rischio d'infezione malarica. Tale popolazione vive nei Paesi più poveri del pianeta, dove il reddito pro capite annuo medio è inferiore a 400 dollari USA, autorizzando a definire la malaria una patologia della povertà (Figura 2). I Paesi a endemia malarica sono circa 100. Il 90% della mortalità per malaria si verifica nell'Africa Sub-sahariana. *P. falciparum* è l'agente eziologico della terzana maligna, l'unica forma di malaria altamente letale, se non curata in tempi rapidi. L'OMS stima che i casi clinici di malaria siano 300-500 milioni all'anno, con più di 1 milione di decessi: ogni 10 secondi un africano muore per malaria. La maggior parte della mortalità si ha nella fascia di età 1-5 anni. Infatti sono molti i bambini che, colpiti da un attacco acuto di malaria, vanno poi incontro a una forma cerebrale con coma ed esito fatale. In Africa la malaria causa approssimativamente il 20% della mortalità infantile; sono tanti i casi di anemia grave che si instaura a seguito di ripetute infezioni malariche. Coloro che sopravvivono possono essere colpiti da sequele neurologiche che spesso compromettono in modo grave lo sviluppo e l'apprendimento scolastico. Nell'Africa Sub-sahariana il 30-50% delle visite ambulatoriali e il 50% dei ricoveri sono dovuti a malaria. Nelle zone endemiche le donne in gravidanza sono 4 volte più suscettibili agli attacchi malarici; il 60% degli aborti è dovuto a malaria. In Africa la malaria causa una perdita di produzione valutata intorno a 12 miliardi di dollari USA.

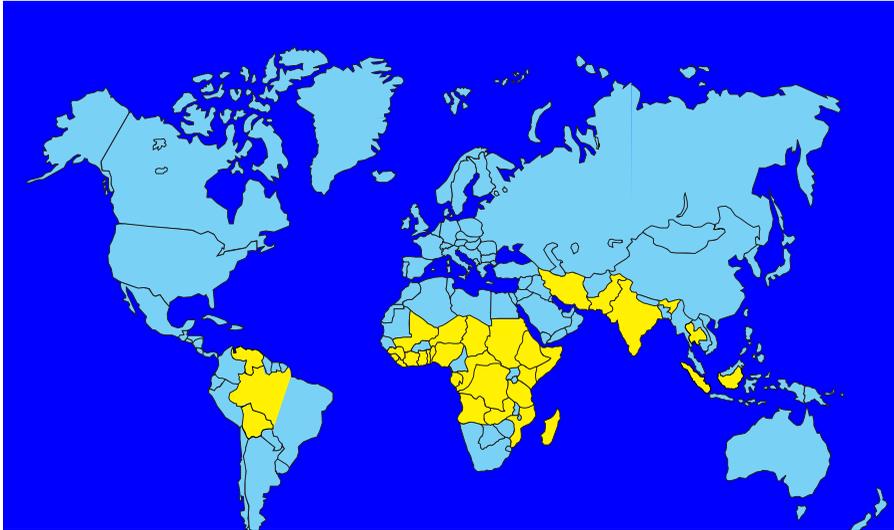


Figura 2 - Paesi a endemia malarica con reddito pro capite annuo medio di 400 dollari USA

clinica, inizialmente nei confronti della severità dell'infezione e successivamente anche della sintomatologia clinica in sé.

I soggetti infettati sviluppano una parziale immunità nei confronti dei parassiti, al punto che gli adulti presentano una parassitemia di solito non elevata e senza manifestazioni cliniche.

L'immunità può essere trasferita passivamente da un soggetto immune a uno non immune mediante somministrazione di immunoglobuline, con evidente dimostrazione che l'immunità nei confronti degli stadi ematici è mediata da anticorpi.

La prima pubblicazione sulla vaccinazione nell'uomo con sporozoi irradiati risale al 1973. Esaurita l'iniziale fase di studio sulla protezione antimalarica con somministrazione di sporozoi irradiati, questa metodologia è stata abbandonata. Da allora sono stati fatti progressi enormi, ma il cammino per la messa a punto di un vaccino antimalarico è ancora lungo. L'uso della tecnologia del DNA ricombinante per generare vaccini a base di sub-unità proteiche, il completamento del se-

quenzamento del genoma di *P. falciparum*, la conoscenza sempre maggiore del polimorfismo del DNA, dell'RNA messaggero e dei profili di espressione delle proteine hanno consentito di fare passi avanti sulla conoscenza delle interazioni molecolari parassita-ospite e vettore-parassita.

Per poter sviluppare un vaccino contro la malaria si richiede molto di più della conoscenza degli aspetti molecolari, patogenetici ed epidemiologici delle specie plasmidiali: bisogna capire in che modo la risposta immunitaria dell'ospite interagisce con il parassita. Tale conoscenza consente di progettare candidati vaccini che stimolano l'esatto effettore del sistema immunitario e che assicurano un'immunogenicità e protezione nei confronti dei vari stadi del parassita malarico.

Negli ultimi 20 anni sono stati effettuati più di 40 sperimentazioni cliniche usando peptidi sintetici o proteine ricombinanti basate su antigeni malarici di *P. falciparum*. Dei circa 5.300 antigeni codificati di *P. falciparum*, soltanto di 20 se ne conosce il ruolo protettivo nei confronti

dell'infezione e resta ancora da chiarire l'esatta natura della risposta immune protettiva. Sappiamo che lo sporozoite, libero di muoversi in circolo per pochissimo tempo, dovrà essere aggredito rapidamente da un anticorpo a titolo elevato e di elevata specificità, per evitare che ogni sporozoite non neutralizzato dall'anticorpo dia luogo, una volta

raggiunto il fegato, a più di 40.000 merozoiti che continuano poi a svilupparsi nei globuli rossi. Nella fase epatica, inoltre, potrà intervenire un'immunità cellulare (risposta di tipo Th1) con stimolazione di linfociti citotossici (sia CD4⁺ che CD8⁺) che possono identificare e distruggere le cellule epatiche infette e i parassiti in essa contenuti. Durante la fase ematica, il parassita si nasconde nell'eritrocita. Dal momento che i globuli rossi non esprimono peptidi MHC di classe I o MHC di classe II, la risposta immune dipende dai processi anticorpali associati. Ad esempio, le cellule citotossiche e il complemento litico possono avere un ruolo nell'eliminazione degli eritrociti infetti, e l'infezione naturale può esercitare un'azione di richiamo.

Strategie per produrre un vaccino antimalarico

Considerando il ciclo di sviluppo del plasmodio malarico, sono stati considerati essenzialmente sei bersagli per la messa a punto di un vaccino:

- gli sporozoiiti (gli anticorpi anti-sporozoiiti bloccano l'invasione degli epatociti);
- gli stadi epatici (l'IFN- γ rilasciato dai CD8⁺ induce produzione di NO - potente sostanza antiparassitaria - da parte degli epatociti; i linfociti T citotossici CD8⁺ e le cellule NK esercitano una citotossicità e inducono apoptosi; le cellule NK più gli anticorpi esercitano citotossicità cellulare anticorpo-dipendente);
- i merozoiti (gli anticorpi bloccano l'invasione dei globuli rossi);
- le tossine (gli anticorpi bloccano le tossine impedendo l'insorgere della sintomatologia clinica della malaria non complicata e grave);
- i globuli rossi infettati (gli antigeni plasmodiali espressi sulla superficie delle emazie infettate diventano "visibili" agli anticorpi e l'azione si svolge mediante opsonizzazione, citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, lisi cellulare mediata dal complemento, citochine secrete da CD4⁺ e da monociti);
- gli stadi sessuati (gli anticorpi bloccano la fertilizzazione o il passaggio dell'oocinete attraverso la parete dello stomaco della zanzara).

Tipi di vaccino

L'effetto del vaccino dipende dall'antigene/i selezionati. Sono in molti a ritenere che il vaccino, per essere efficace, debba essere composto da più stadi del ciclo di sviluppo del plasmodio.

Gli antigeni presi in considerazione come possibili candidati vaccini sono quelli delle seguenti proteine: proteina circusporozoi-

tica (CSP) e sporozoitica (SSP-2); trombospondina (TRAP); antigene dello stadio epatico (LSA-1); proteina di superficie del merozoita (MSP-1 e MSP-2); proteine associate alle rhoptrie (RAP-1 e RAP-2), gli antigeni leganti gli eritrociti (EBA-175) e apicali della membrana degli stadi asessuati (AMA-1); antigeni dell'oocinete Pfs 25 e antigene specifico del gametocita Pfg27.

Gli studi sperimentali effettuati in questi ultimi decenni sono stati indirizzati verso 3 tipi di vaccini:

- *Vaccini pre-eritrocitari* - Se efficaci al 100%, essi proteggerebbero dall'invasione delle cellule epatiche e/o distruggerebbero i parassiti negli epatociti infettati. L'ospite non avrà nessuna infezione malarica e quindi nessuna manifestazione clinica e nello stesso tempo si bloccherebbe la trasmissione della malaria. Sarebbe ideale per i viaggiatori non immuni che si recano in zone malariche.
- *Vaccini eritrocitari* - I vaccini degli stadi ematici indurrebbero la produzione di elevati titoli anticorpali in grado di prevenire sia l'invasione dei globuli rossi da parte dei merozoiti sia l'eliminazione delle emazie parassitate e sia la sequestrazione degli eritrociti parassitari che è alla base dell'eziopatogenesi della malaria grave.
- *Vaccini che bloccano la trasmissione della malaria* - Essi indurrebbero immunità nei confronti degli stadi che infettano il vettore con conseguente impedimento della trasmissione della malaria. Questi vaccini, non prevenendo l'infezione nel vaccinato, vanno sotto il nome di "vaccini altruisti".

Vi sono oggi da 25 a 75 candidati vaccini. In genere non più del 20% raggiunge la fase 1 e solo il 20% raggiunge la fase 3. La fase di sperimentazione clinica 2a/b accerta la sicurezza, la risposta immunitaria e dà indicazione preliminare sull'efficacia (la fase 3 riguarda sicurezza e efficacia, la fase 4 il follow-up sulla sicurezza e efficacia). Il ciclo completo di sperimentazione dura in genere dai 10 ai 12 anni e richiede la sperimentazione su 50.000-100.000 volontari, con un costo totale stimato in più di 500 milioni di dollari USA.

La recente collaborazione tra la Glaxo-Smithkline e l'US Walter Reed Army Institute of Research ha consentito la produzione di una proteina ricombinante (RTS,S/AS02) formata dalla fusione della proteina circusporozoitica (CSP), con l'antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg). L'adiuvante impiegato è stato l'AS02.

Il vaccino pre-eritrocitario RTS,S/AS02 in sperimentazione è un potente induttore di cellule di tipo Th1 che generano alte concentrazioni di IgG verso la regione ripetuta CSP e di risposta in termini di proliferazione di linfociti alla RTS,S. Il vaccino, in tre dosi intramuscolari, è stato sperimentato nel mese di agosto 2004 nel sud del Mozambico su una popolazione di 2.022 bambini di 1-4 anni. I risultati più interessanti sono stati una riduzione del 30% di attacchi di malaria e del 60% di malaria grave, con una protezione di circa sei mesi. Il messaggio più incoraggiante è stato quello di aver trovato una procedura promettente e riproducibile, che consentirà sicuramente di migliorare il prodotto in termini di efficacia e di durata protettiva. ■

IL PROFILO DELLE MALATTIE DELLA POVERTÀ: IL CASO DELL'OSPEDALE LACOR (NORD UGANDA)



Massimo Fabiani¹, Sandro Accorsi¹, Bruno Corrado², Robert Iriso², Barbara Nattabi², Emington Odong Ayella², Paul Awil Onek³, Bongomin Pido², Martin Ogwang² e Silvia Declich¹

¹Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

²St. Mary's Hospital Lacor, Gulu, Uganda

³Ministero della Sanità, Servizi Sanitari Distrettuali, Gulu, Uganda

Le disuguaglianze e la povertà di molti Paesi africani si riflettono sull'alta mortalità e sul profilo sanitario della popolazione. Queste disuguaglianze sono esacerbate dai conflitti e dalle epidemie in corso in diverse zone dell'Africa sub-sahariana dove, tra le molte necessità di servizi sanitari in un contesto di risorse limitate, si è obbligati a scelte difficili.

Per identificare le priorità di sanità pubblica e per utilizzare le poche risorse disponibili in modo equo ed efficiente è necessario avere informazioni affidabili sul profilo delle malattie, mentre la maggior parte dei dati disponibili in Africa sub-sahariana provengono da indagini saltuarie e da sistemi informativi largamente incompleti.

In questo contesto, dati facilmente disponibili e raccolti utilizzando procedure standardizzate, come i dati registrati abitualmente nelle cartelle di dimissione ospedaliera, sono estremamente importanti perché possono fornire indicazioni sulla situazione sanitaria in una certa area e possono essere ottenuti a basso costo e in modo sostenibile a lungo termine.

L'obiettivo del presente studio, svolto nel quadro della collaborazione decennale tra il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e il St. Mary's Hospital di Lacor (denominato "Lacor Hospital"), è quello

di descrivere il profilo sanitario della popolazione del Nord Uganda nel corso degli ultimi 12 anni, in un contesto di crisi economica, guerra ed epidemie, e di valutare la risposta dell'ospedale Lacor in questa situazione di emergenza. Per maggiori informazioni consultare il sito <http://www.lacorhospital.org>

Metodi

Attraverso l'analisi epidemiologica della banca dati dell'ospedale Lacor, che raccoglie i dati delle cartelle cliniche dei 182.115 pazienti ammessi presso l'ospedale dal 1992 al 2003, viene descritta la frequenza e l'andamento delle principali malattie nel Distretto di Gulu (Nord Uganda) in cui l'ospedale è ubicato.

L'analisi è limitata alle 181.766 (99,8%) cartelle complete di dati demografici e clinici, che includono 12.293 (99,4%) delle 12.365 cartelle di pazienti deceduti in ospedale. Inoltre, è stata considerata solo la causa principale di ammissione, codificata secondo il sistema informativo del Ministero della Sanità ugandese che si basa sulla decima revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10). Durante il periodo in studio, le procedure di raccolta, archiviazione e inserimento nella banca dati computerizzata non sono cambiate.



L'ospedale Lacor è un ospedale privato senza scopo di lucro, organizzato in quattro reparti: medicina generale, chirurgia, pediatria, ostetricia-ginecologia. Il numero dei posti-letto è aumentato negli anni da 356 nel 1992, a 446 nel 1993-97, a 460 nel 1998-2002, fino a raggiungere 474 letti nel 2003.

Sono presenti una vasta gamma di servizi diagnostici, terapeutici e di prevenzione, basati anche sul territorio. Oltre a diversi ambulatori, è presente un Dipartimento di medicina di comunità e un Dipartimento per la ricerca e la documentazione. Tra medici, tecnici, impiegati e operai sono circa 550 i dipendenti dell'ospedale, tutti ugandesi, mentre oltre 250 sono gli studenti che seguono i numerosi corsi d'istruzione e formazione sanitaria. L'ospedale è sede dell'internato obbligatorio per i neolaureati ed è sito sentinella per la sorveglianza nazionale dell'infezione da HIV.

La politica dell'ospedale è di dare priorità all'accessibilità di servizi di qualità per le fasce più povere e vulnerabili della popolazione, offrendo un ampio spettro di servizi sanitari a un prezzo sovvenzionato a tariffa unica.

Secondo il censimento del 2002, il Distretto di Gulu ha una popolazione di 468.407 individui. Fin dal 1986, il Distretto è afflitto da una guerra civile e a partire dal 1996-97, in cui c'è stato un intensificarsi delle attività dei ribelli, circa il 70% della popolazione ha dovuto abbandonare la propria



residenza e oltre la metà vive in "campi protetti". Anni di conflitto hanno causato la decadenza delle infrastrutture e il crollo del sistema di riferimento sanitario.

L'epidemia di HIV continua ad affliggere la popolazione con una prevalenza che, sebbene sia diminuita dal 27,1% nel 1993 all'11,5% nel 2003, risulta essere maggiore sia della media nazionale sia di quella relativa ai centri urbani. Tra ottobre 2000 e febbraio 2001, il Distretto di Gulu è stato colpito dalla più grande epidemia di Ebola mai conosciuta, con 393 casi di cui 203 fatali: la metà dei pazienti sono stati ricoverati presso l'ospedale Lacor, dove sono decedute 12 persone, a seguito di contagio, tra cui il Direttore Sanitario, Matthew Lukwiya.

Risultati

Il numero di ammissioni nel periodo in studio raddoppia da 12.702 nel 1992 a 29.877 nel 2003, con uno sproporzionato aumento delle ammissioni pediatriche (che triplicano da 5.266 a 18.741). È interessante notare che le ammissioni hanno subito un forte incremento a seguito dell'acuirsi del conflitto civile nel 1996-97, che ha causato massicci spostamenti di popolazione e il collasso del sistema di riferimento sanitario. Al contrario, nel 2000-01 si osserva una diminuzione delle ammissioni a causa della temporanea chiusura di alcuni reparti per la creazione di un adeguato isolamento per i malati affetti da Ebola. Un nuovo aumento delle attività belliche nel 2002-03 ha prodotto una nuova crescita del numero di ammissioni fino a livelli mai raggiunti in precedenza. ▶





Tale aumento delle ammissioni è stato realizzato dall'ospedale Lacor in parte incrementando i posti letto (da 356 nel 1992 a 474 nel 2003), ma soprattutto dimezzando la durata media di degenza (da 17,4 giorni nel 1993 a 7,6 giorni nel 2003) e raddoppiando il turnover dei pazienti (da 24,7 ammissioni per letto nel 1993 a 64,0 ammissioni per letto nel 2003), mantenendo così stabile il tasso di occupazione dei posti letto oltre il 100%.

La Tabella mostra il numero di ammissioni e di giorni-letto e la durata media di degenza per le dieci cause principali di ammissione, mentre la Figura 1 illustra l'andamento nel tempo delle ammissioni e dei giorni-letto.

La causa principale delle ammissioni è da imputare alla malaria (27,3%), che fa anche registrare il maggiore aumento nelle ammissioni passando da 1.643 a 9.124 casi dal 1992 al 2003 (Figura 1).

La polmonite e la malnutrizione vedono un progressivo aumento dei casi fino a raggiungere l'apice nel 2003 (3.446 e 1.275 casi rispettivamente) attribuibile al progressivo abbandono dei campi e alla conseguente sempre maggior gravità della carestia e al peggioramento delle condizioni igienico-sanitarie generali.

Le ferite e i traumi imputabili alla situazione di conflitto mostrano fluttuazioni nel corso degli anni associabili all'intensità delle ostilità (con due picchi di 744 ammissioni nel 1997 e 485 nel 2002), mentre infezioni emergenti e riemergenti, quali HIV/AIDS e tubercolosi, sono patologie che comportano un pesante carico per la popolazione in termini di giorni di degenza (il 19,4% dei giorni-letto sono dovuti alla tubercolosi), anche se l'andamento delle ammissioni per HIV/AIDS è diminuito dopo la realizzazione di servizi ambulatoriali e di comunità e il numero di giorni-letto dovuto alla tubercolosi è sceso dopo l'adozione del protocollo terapeutico breve, conosciuto come DOTS (Figura 1B).

Il profilo degli utenti dell'ospedale mostra che i gruppi di popolazione considerati maggiormente vulnerabili (donne e bambini fino a 4 anni) rappresentano l'80,6% di tutte le ammissioni, con un aumento dal 75,5% nel 1992 all'85,4% nel 2003. In particolare, i bambini fino a 4 anni hanno fatto registrare il 52,7% delle ammissioni, mentre rappresentano solo il 16,3% della popolazione del Distretto di Gulu.

Tabella - Numero di ammissioni, giorni-letto e durata media di degenza per le dieci principali cause di ammissione (Lacor Hospital, 1992-2003)

| Causa | n. di ammissioni | % | n. di giorni-letto | % | Durata media di degenza (giorni) |
|-------------------------------------|---------------------|--------------|-----------------------|--------------|-------------------------------------|
| Malaria | 49.612 | 27,3 | 208.180 | 10,3 | 4,2 |
| Polmonite | 13.429 | 7,4 | 92.107 | 4,6 | 6,9 |
| Parto | 9.957 | 5,5 | 30.474 | 1,5 | 3,1 |
| Tubercolosi | 8.351 | 4,6 | 392.035 | 19,4 | 46,9 |
| Malnutrizione | 7.982 | 4,4 | 155.088 | 7,7 | 19,4 |
| Diarrea | 6.416 | 3,5 | 35.710 | 1,8 | 5,6 |
| Setticemia | 4.583 | 2,5 | 33.746 | 1,7 | 7,4 |
| Morbillo | 4.345 | 2,4 | 32.821 | 1,6 | 7,6 |
| Traumi e ferite | 4.188 | 2,3 | 83.056 | 4,1 | 19,8 |
| Malattie vie respiratorie superiori | 3.515 | 1,9 | 22.298 | 1,1 | 6,3 |
| Altre malattie | 69.398 | 38,2 | 934.274 | 46,3 | 13,5 |
| Totale | 181.776 | 100,0 | 2.019.789 | 100,0 | 11,1 |

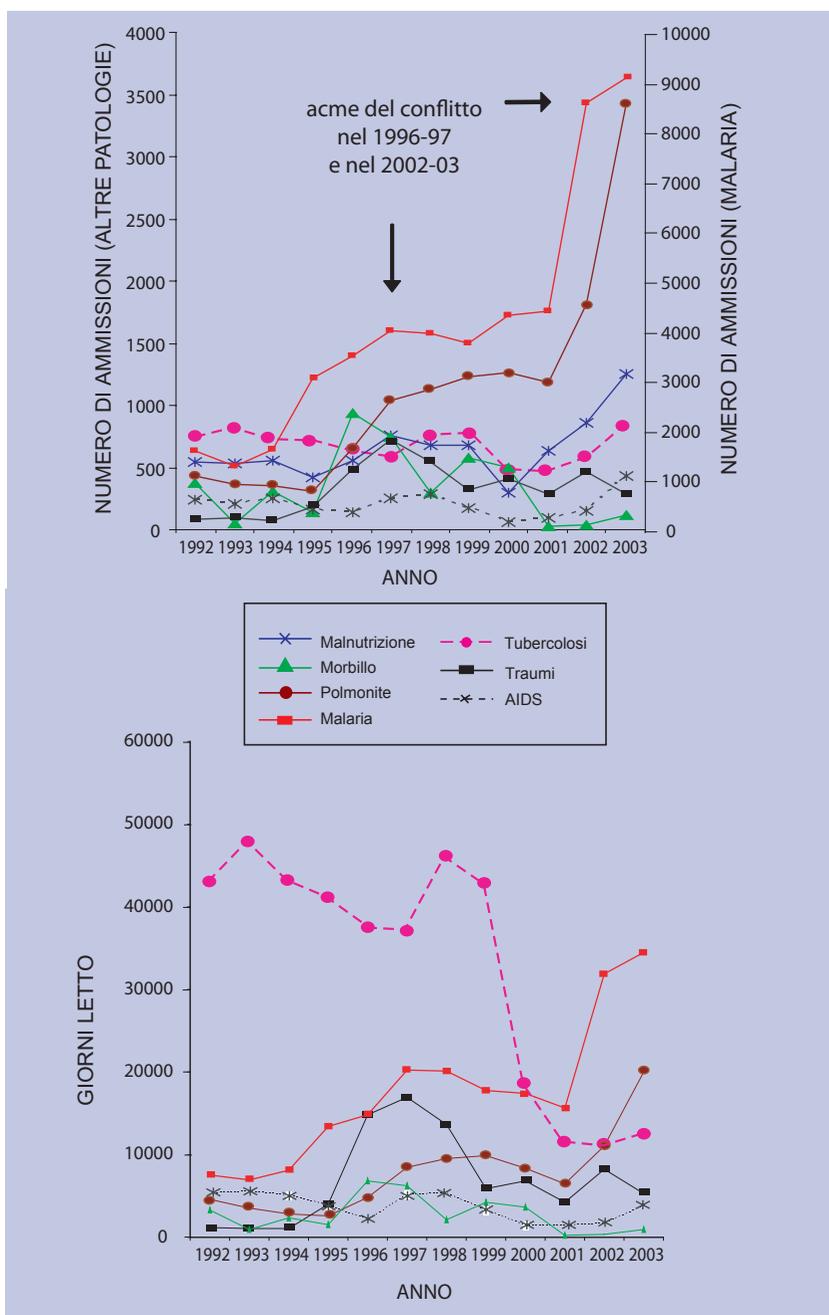


Figura 1 - Andamento delle ammissioni (A) e giorni-letto (B) per alcune patologie (Lacor Hospital, 1992-2003)

La distribuzione specifica per età della percentuale di ammissioni per alcune patologie è illustrata nella Figura 2. Quattro patologie (malaria, polmonite, malnutrizione, morbillo) fanno registrare più della metà delle ammissioni tra i bambini. In particolare, la malaria rappresenta il 45% delle ammissioni fino a 4 anni e poi diminuisce con l'età, con la progressiva acquisizione dell'immunità naturale. Nell'età adulta, invece, il parto è la causa principale di ammissione tra i 14 e 34 anni, men-

tre la tubercolosi diventa la patologia più importante tra i 35 e i 44 anni. Oltre i 45 anni, emergono patologie quali i tumori e le malattie cardiovascolari.

Le dieci cause principali di decesso ospedaliero ricalcano le ragioni di ospedalizzazione, a eccezione fatta per il parto, i traumi e le malattie delle vie respiratorie superiori che vengono rimpiazzate da patologie più gravi quali meningite, AIDS e anemia. Malaria e malnutrizione causano un quarto di tutti i decessi in ospedale, seguiti da patologie infettive quali polmonite (9,4% dei decessi), meningite (6,7%), tubercolosi (6,6%) e diarrea (6,1%). Interessante notare che in concomitanza con l'aggravarsi del conflitto civile nel 1996-97 e nel 2002-03, si notano dei picchi nella mortalità non solo dovuta a traumi (la maggior parte dovuti alla guerra), ma anche per malaria, malnutrizione e polmonite.

L'analisi della letalità mostra la gravità dei casi ammessi in ospedale: un caso su 4 di AIDS e meningite muore durante il ricovero, 1 bambino malnutrito su 5 e 1 bambino

con il morbillo su 6 muoiono durante il ricovero. Nel corso degli anni, d'altra parte, il tasso di letalità diminuisce per la maggior parte delle patologie: un segnale di miglioramento nella qualità delle cure fornite dall'ospedale stesso. L'età più vulnerabile in termini di mortalità è quella pediatrica che fa registrare il 60,2% dei decessi durante i ricoveri e il maggior numero di decessi avviene nel primo anno di vita (4.495 sui 13.619 decessi totali nel 1992-2003).

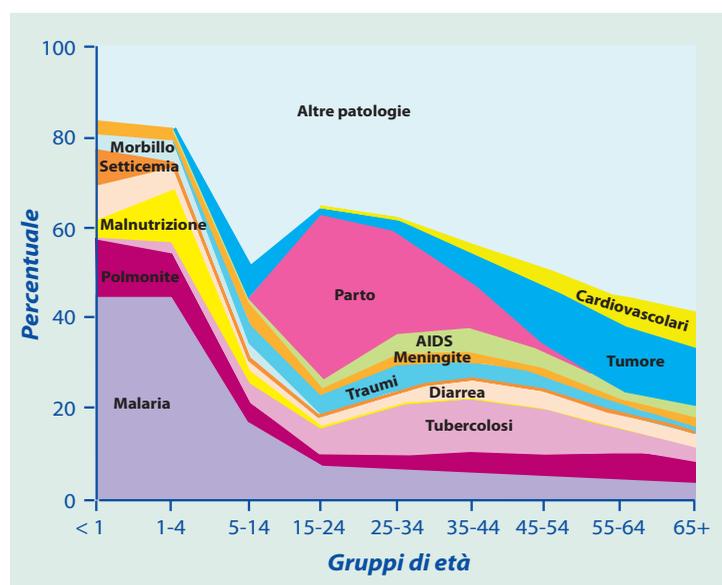


Figura 2 – Percentuale di ammissioni per gruppi di età per alcune patologie (Lacor Hospital, 1992-2003)

Discussione

Le cartelle cliniche ospedaliere sono una fonte importante di dati, in quanto disponibili ed economici, per pianificare e valutare i servizi ospedalieri. Inoltre, nonostante le limitazioni dovute al fatto che sono essenzialmente uno strumento di gestione e non di ricerca, possono essere utilizzate per descrivere l'andamento delle patologie nel corso del tempo.

Nel caso in studio, i dati tratti dalle cartelle cliniche dell'ospedale Lacor possono essere utilizzati anche per descrivere il profilo sanitario nel Distretto di Gulu, facendo un'inferenza alla popolazione, permessa dal fatto che l'accesso all'ospedale non è limitato dalla disponibilità economica dell'utente.

Nel complesso, i risultati mettono in evidenza come le complesse relazioni tra guerra, situazione socio-economica, carestia, epidemie e crisi umanitaria determinano quello che potremmo chiamare il "profilo delle malattie della povertà". In particolare, mentre i ricoveri per ferite e traumi tra i civili possono essere il risultato diretto delle operazioni militari, la maggior parte dell'impatto della guerra sulla salute è indiretto, attraverso l'effetto combinato dell'abbandono dei campi e della conseguente mancanza di generi alimentari, delle cattive condizioni igienico-sanitarie dei campi protetti, del ridotto accesso ai servizi sanitari sia per la distruzione e l'abbandono di molti centri periferici sia per l'insicurezza che caratterizza gli spostamenti nell'area. Si instaura così un

circolo vizioso senza fine, dove la guerra porta povertà e malattie, e queste a loro volta contribuiscono ad aumentare il sotto-sviluppo.

Infatti, un limitato numero di malattie trasmissibili e prevenibili contribuisce in modo sproporzionato agli alti livelli di malattia della popolazione e colpisce soprattutto donne e bambini, che rappresentano le fasce più vulnerabili: ecco il "profilo delle malattie della povertà". Molto di questo carico potrebbe essere drasticamente ridotto da misure preventive e curative a bassi costi, come nel caso della malaria, morbillo, diarrea e infezioni respiratorie.

In questa situazione dove la necessità di servizi sanitari è praticamente illimitata e le risorse sono

scarse, l'ospedale Lacor ha fatto fronte alla crescente domanda di servizi con l'aumento delle ammissioni ospedaliere reso possibile dalla riduzione della durata di degenza, avvenuta senza compromettere la qualità della cura, come dimostrato dalla diminuzione del tasso di letalità per la maggioranza delle patologie.

Si può concludere che l'ospedale Lacor ha sfruttato al massimo e nella maniera più efficace le risorse a sua disposizione ma che, al fine di rispondere in maniera adeguata alla sempre crescente domanda di servizi sanitari della popolazione di Gulu, non occorre solo incrementare le risorse a disposizione, ma sono urgenti azioni tese alla pacificazione e allo sviluppo dell'area. ■

Bibliografia consigliata

Accorsi S, Fabiani M, Lukwiya M *et al.* The increasing burden of infectious diseases on hospital services at St. Mary's Hospital Lacor, Gulu, Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:154-8.

Accorsi S, Corrado B, Fabiani M *et al.* Competing demands and limited resources in the context of war, poverty and disease: the case of Lacor Hospital. *Health Policy and Development* 2003;1:29-39.

Leon D, Walt G (Ed.). *Poverty, inequality and health. An international perspective.* USA: Oxford University Press;2001.

Ministry of Finance, Planning and Economic Development - MFPED. *Uganda Poverty Status Report 2001.* MFPED, Kampala, Uganda.

UNOCHA. Humanitarian Update Uganda. February 2002. UNOCHA, Geneva, Switzerland.

Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

Workshop Italy-Germany "Rational Vaccine Design"

Nell'ambito della collaborazione bilaterale tra Italia e Germania ai fini dello sviluppo di vaccini contro HIV/AIDS e tubercolosi, il 21 e il 22 aprile 2005 si è tenuto a Roma, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il Workshop Italy-Germany dal titolo "Rational Vaccine Design".

Lo svolgimento del programma di questa manifestazione è stato basato sulla collaborazione sinergica di circa 30 gruppi che si distinguono per la vasta esperienza nella ricerca dei vaccini.

Al Workshop hanno partecipato, per l'Italia, ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità oltre che di alcune importanti Università (Ferrara, Perugia, Siena e Urbino) tutti impegnati nella ricerca di base, applicata e traslazionale sui vaccini, mentre per la Germania, ricercatori di istituti di ricerca di rilievo (German Research Center for Biotechnology, Max Planck Institute for Infection Biology) e di diverse Università (Heidelberg, München, Regensburg, Tübingen, Ulm e Würzburg) attivi nelle stesse ricerche.

Il Workshop è stato articolato in un fitto programma di presentazioni dei dati scientifici, che ha dato origine ad una ricca discussione, da parte dei partecipanti, sui temi trattati.

Al termine delle relazioni orali si è tenuta un interessante tavola rotonda tra i partecipanti, nella quale sono state gettate le basi per future ed ulteriori importanti collaborazioni scientifiche.



Discussione finale sulle prospettive di collaborazione fra Italia e Germania nell'area dei vaccini anti-infettivi. Da sinistra: Stefan Kaufmann, Barbara Ensoli, Antonio Cassone, Hermann Wagner e Franz Ferdinand

Organizzatori del Workshop:
Barbara Ensoli
Antonio Cassone

Per informazioni rivolgersi a:
Giovanni Caricati
Tel. 06 49903210-3226; e-mail: caricati@iss.it

Quinto Programma nazionale di ricerca sull'AIDS. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 2-6 maggio 2005. Progress report.

A cura del Centro di coordinamento organizzazione e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS
2005, 332 p. (in italiano e inglese)

Il quinto Programma nazionale di ricerca sull'AIDS è suddiviso nei seguenti progetti: A1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS; A2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS; A3a) Ricerca, clinica e terapia delle malattie da HIV; A3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS; B) Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICAV); C) Aspetti psicosociali.

Accessibile in full text da: www.iss.it

progaid@iss.it

ISTISAN Congressi
05/C1





Nei prossimi numeri:

Il consumo di farmaci
nel Servizio Sanitario Nazionale
Prevenzione primaria di difetti congeniti
mediante acido folico

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci
Direttore Generale: Sergio Licheri
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118