Lugnano in Teverina
453 AC

Epidemia sconosciuta

Il primo caso di malaria?







La malaria

Emanuele Nicastri

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani

La malaria

1. Cenni storici
2. Dati epidemiologici
3. La malaria nel viaggiatore migrante
4. La malaria in Africa: la Tanzania
5. Prospettive future e ricerca

La malaria

1.Cenni storici

2.Dati epidemiologici

3.La malaria nel viaggiatore migrante

4.La malaria in Africa: la Tanzania

5.Prospettive future e ricerca



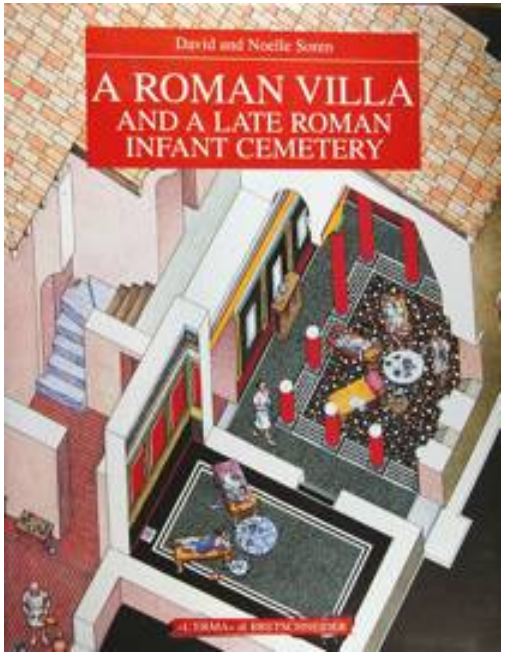
Figure 1: Map of Italy, adapted from Luigi Torelli's map of the distribution of malaria in Italy published in 1882. The arrows show the spread of the disease in the past, with very approximate dates (TAQs), following its vector mosquitoes.

Lugnano in Teverina - Umbria
453 AC

L’archeologo statunitense David Soren dell’Università di Tucson, ipotizza che la prima epidemia malarica da *Plasmodium falciparum*, proveniente dall’Africa e insediatasi dapprima in Sardegna, sconvolse la regione del Tevere nel 450 AC e si estese fino a causare centinaia di migliaia di morti.

L’archeologo Soren ha scavato una villa con un cimitero infantile di circa 40 urne funerarie




David and Noelle Soren
A ROMAN VILLA
AND A LATE ROMAN
INFANT CEMETERY







http://lnx.comunedilugnano.it/lugnano/modules/content/index.php?page=20#
Google
ScienceDirect - The Lancet, V...
Comune di Lugnano in Te...
Pagina
Strumenti



Poggio Gramignano - Anfora con scheletro di bambino
Image 3 of 4

CLOSE

Comune di Lugnano in Teverina - Tel. +39 0744 902321
Via Umberto I, 36 - Lugnano in Teverina (TR)

WAI-A
XHTML 1.0
CSS
Internet
100%

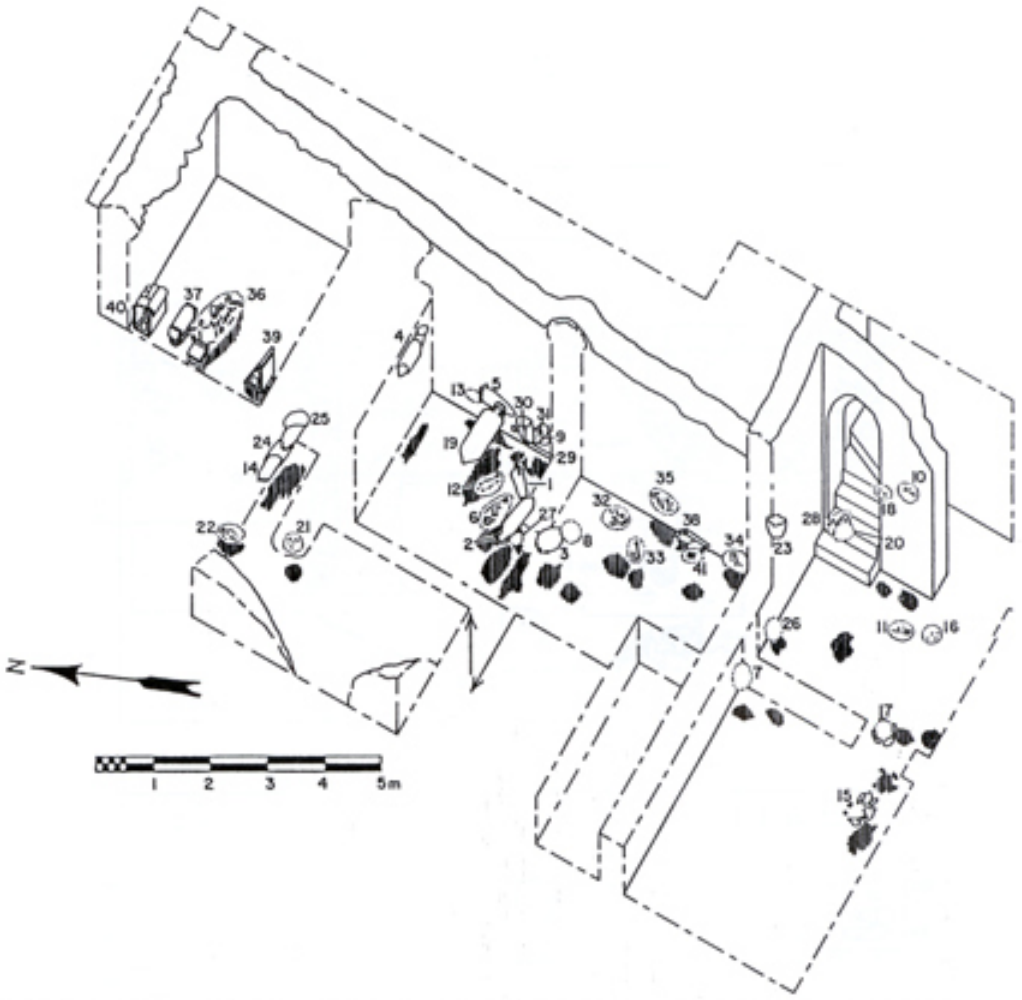


Fig 77. Axonometric view of infant cemetery showing burials. Hatched lines indicate horizontal locations of burials (W. Aylward).

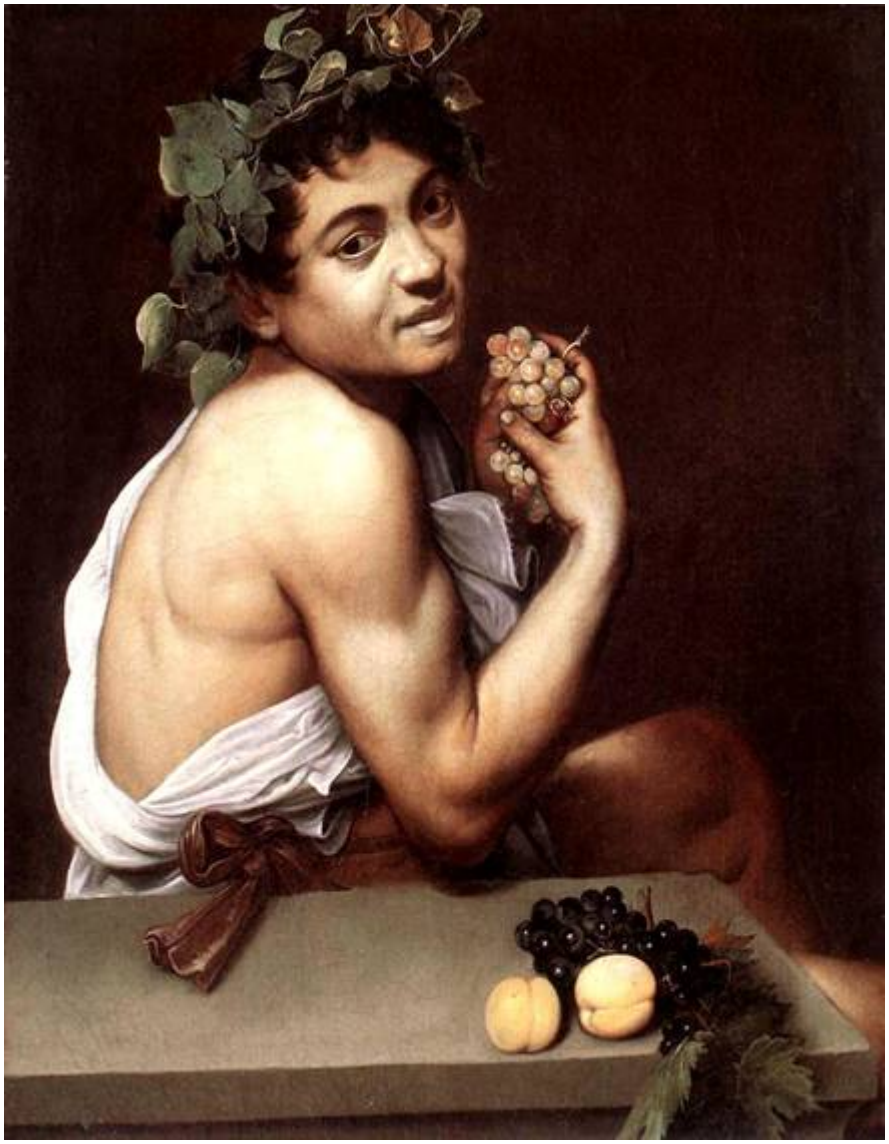






Attila non sarebbe stato fermato da Papa Leone Magno I ma la fame e le malattie tra cui la malaria potrebbero aver ridotto la sua armata allo stremo, e contribuito alla sua ritirata dall'Italia



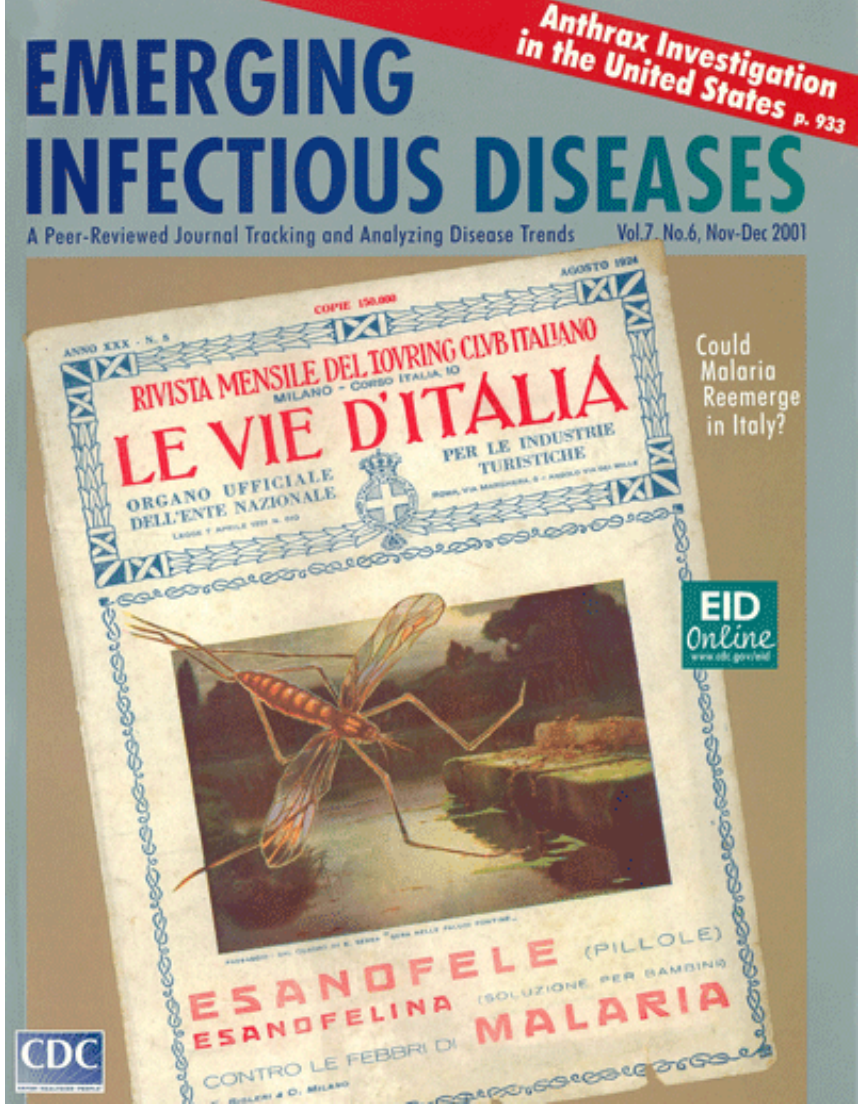


Michelangelo Merisi, detto Caravaggio, nacque il 12 settembre del 1571, e si può definire un fuggiasco per l'Italia accusato di omicidio. Durante le sue fughe si ammalò più volte di malaria e di essa morì sul Monte Argentario.

Si dice che il Bacchino Malato rappresenti proprio lui durante la sua malattia.

Questo quadro è stato realizzato nei primi anni trascorsi a Roma, 1593-94.

Vi è rappresentato un cesto di frutta, che è molto realistica. Ogni frutto ha un significato simbolico; per esempio, il grappolo d'uva nera rappresenta il tema della morte, invece l'uva bianca rappresenta la fortuna o la rinascita. E' anche questo un suo autoritratto di quando era malato di malaria. Il volto del Bacchino, infatti, è segnato dalla malattia. Sul capo del Bacchino è posta una corona d'edera che rappresenta il ritorno alla vita



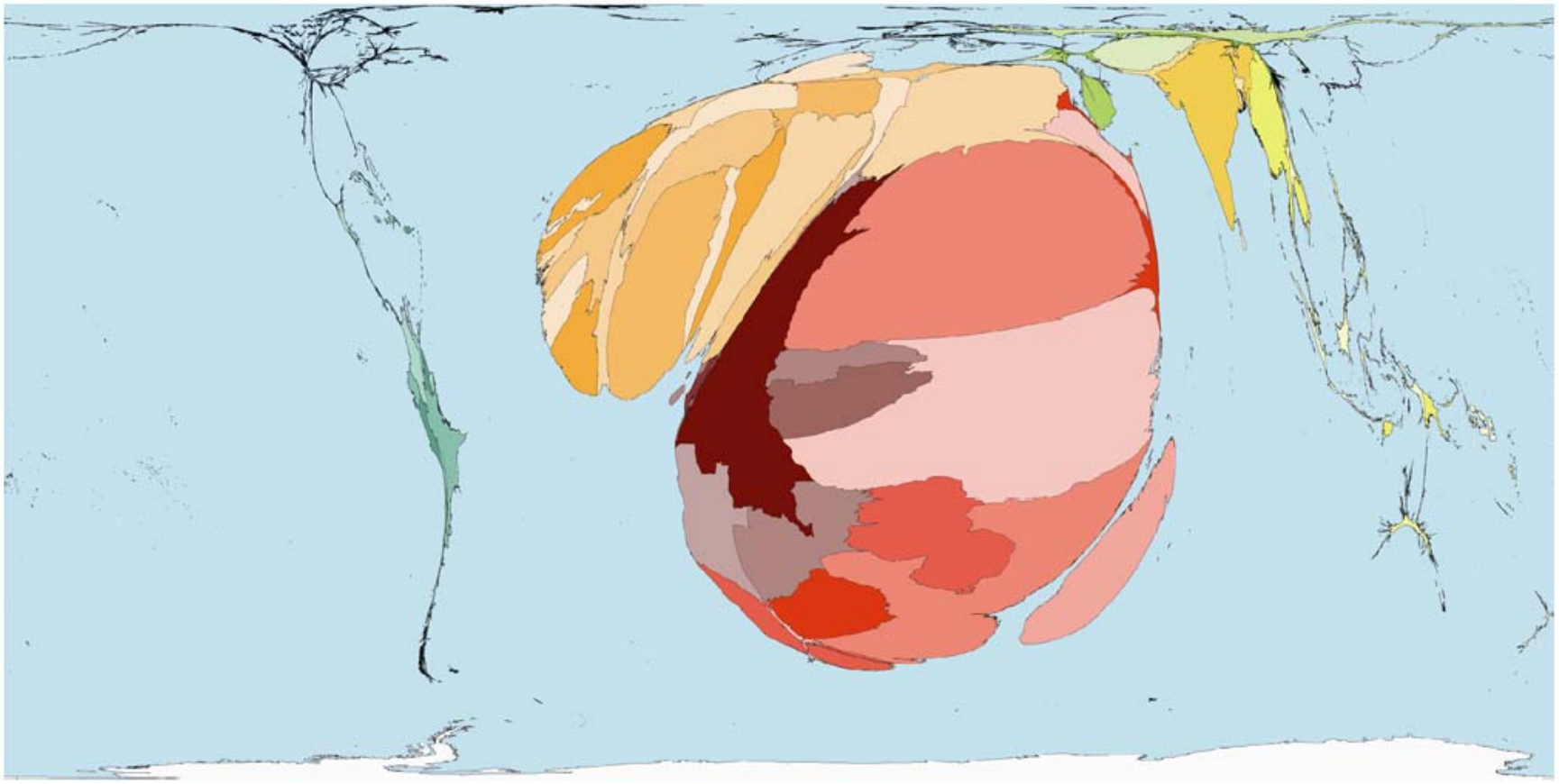
Agosto 1924

Esanofele era prodotta dalla ditta F. Bisleri, che produceva la Ferrochina Bisleri, una infusione alcolica di corteccia di cincona, erbe e sali di ferro. Nel 1924 il chinino era prodotto solo dal Monopolio di Stato, così l'esanofele era un preparazione di erbe liquorose con una qualche attività antimalarica dovuta alla cincona.

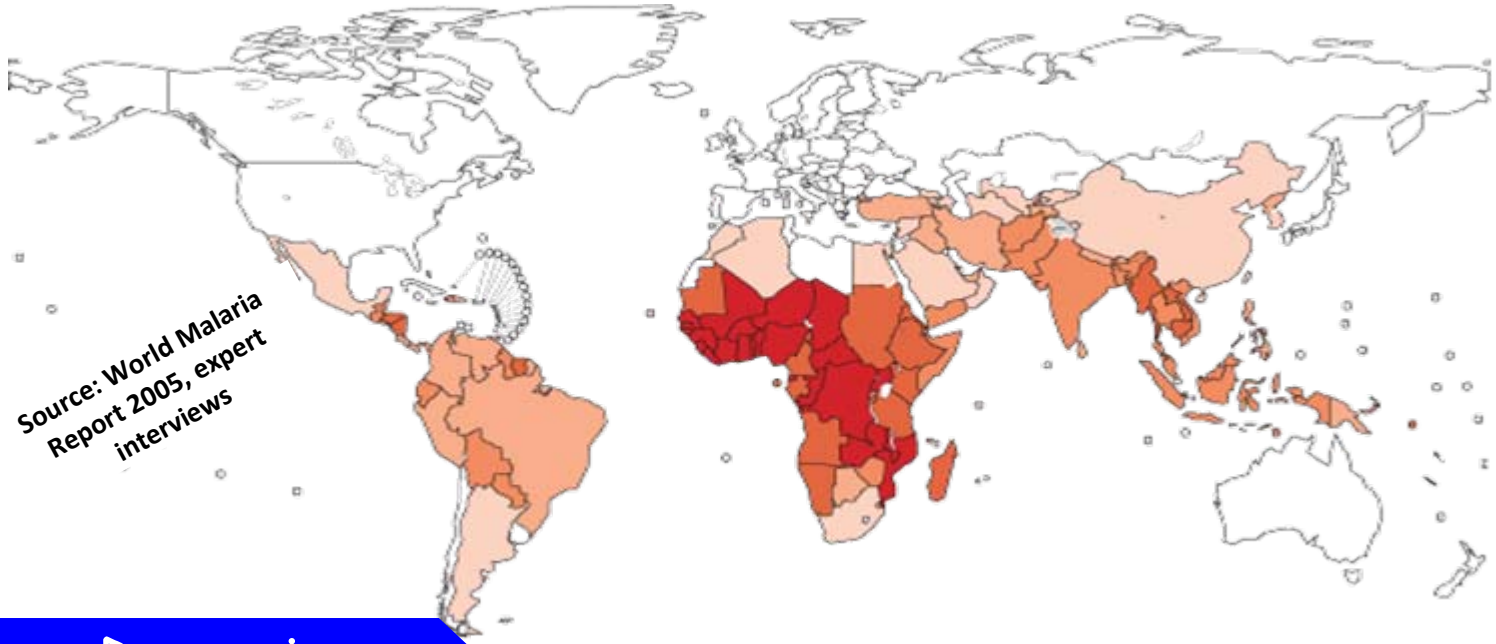
La malaria

1. Cenni storici
2. **Dati epidemiologici**
3. La malaria nel viaggiatore migrante
4. La malaria in Africa: la Tanzania
5. Prospettive future e ricerca

GLOBAL MALARIA PREVALENCE
(D.Dorling. Worldmapper: The Human Anatomy of a Small Planet, 2007)



Ecco i numeri e le sedi di maggiore impatto.
L'Africa è il regno di *Plasmodium falciparum*



Decessi

- Almeno 1 milione di morti per anno; 1 bimbo ogni 30 secondi

Incidenza

- 350 - 500 milioni di casi al mondo; 40% della popolazione mondiale vive in aree di end

Impatto di salute

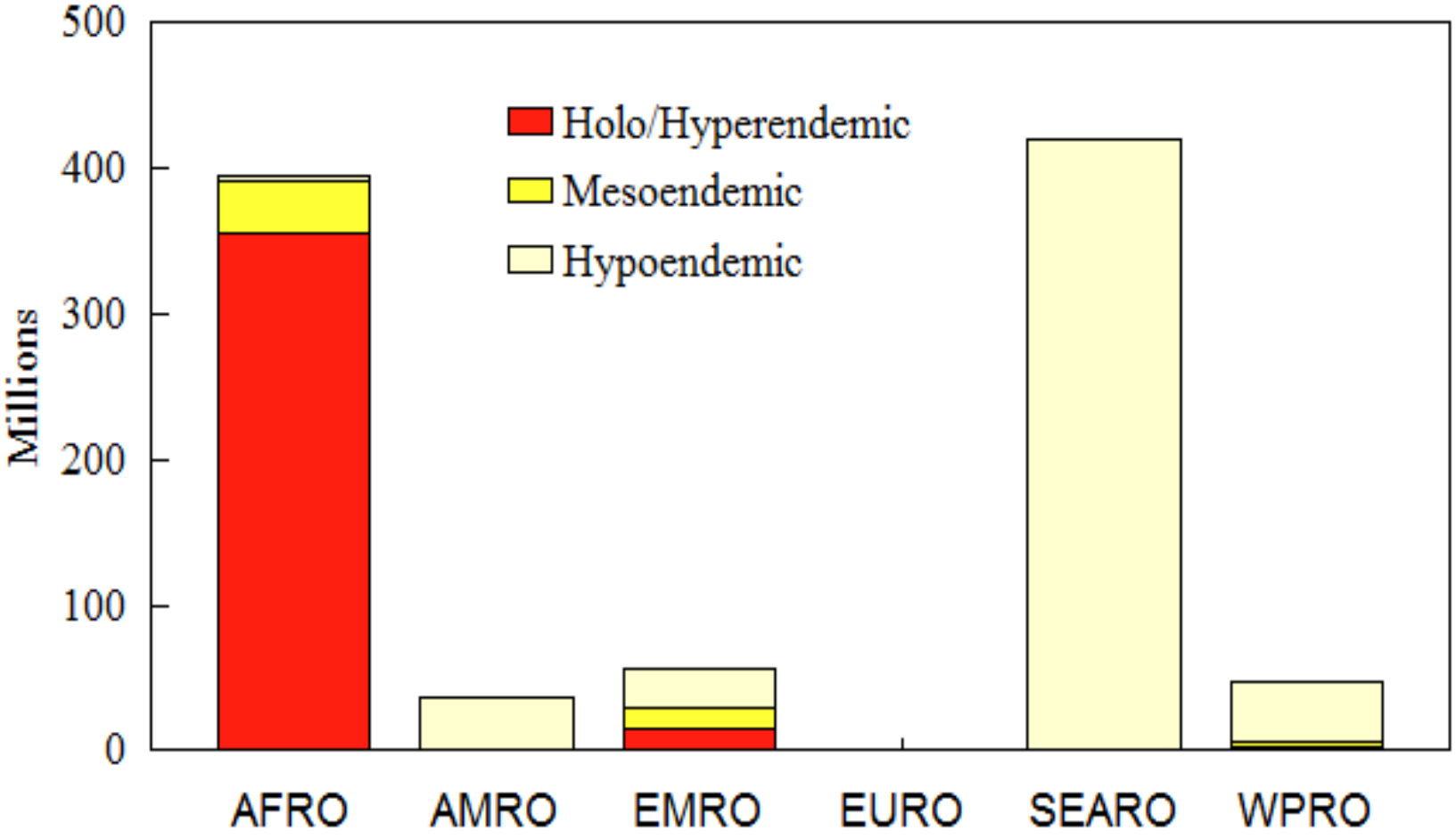
- Febbri debilitanti, bambini prematuri e/o di basso peso alla nascita, anemia, epilessia e morte

Impatto economico

- Riduzione della produtività per giorni/settimane di assenze lavorative; ridotto investimento estero, ridotto turismo

L'Africa è anche il continente dove l'endemia di malaria è infinitamente più alta che altrove: qui la malaria è oloendemica o iperepidemica

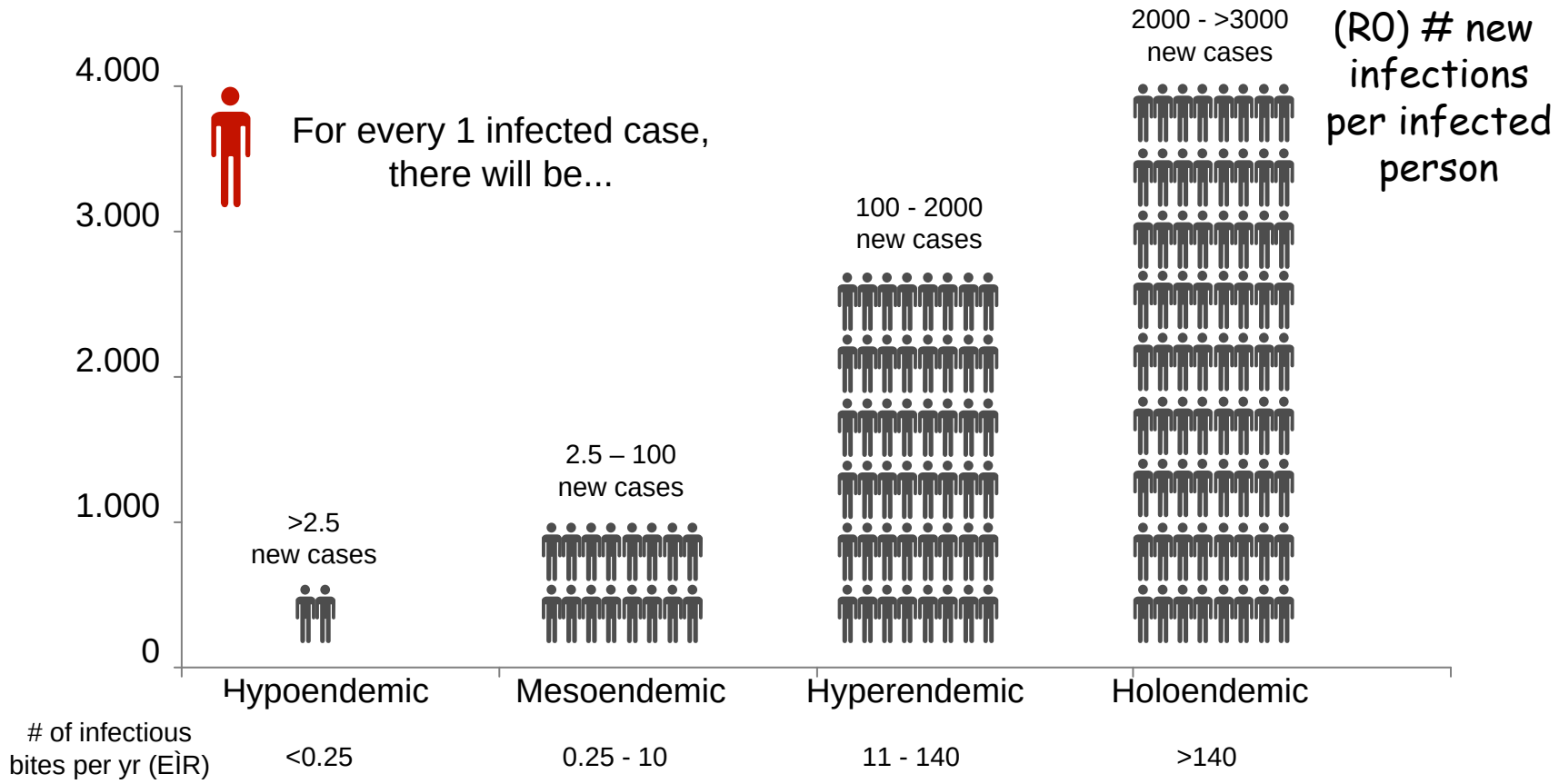
Current global estimates of population at risk by WHO Region



Approximately 0.95 billion at risk *(Source: WHO regional offices, Kicewski, 2007)*

Dove la malaria è oloendemica o iperepidemica ogni persona infetta dà luogo ad altre 2000-3000 infezioni

Reproduction rate of malaria varies by endemicity



L'azzeramento della malaria richiederebbe un R0 (cioè un numero di nuove infezioni per ogni persona infetta) <1;
e in Africa ne siamo lontanissimi

Source: Smith DL, et al (2007); Prospects for Eradication and Elimination of Malaria, DFID, 2007

L'Africa continente che più soffre per questa malattia e che più difficilmente potrà liberarsene

Casi/morti

- Maggior parte dei decessi x malaria (90%, almeno 900,000) e casi di ,alaria (60%, almeno 300 milioni)

Spese sanitarie per malaria

- Paesi africani hanno il maggio carico economico dedicato alla lotta per la malaria :
  - 40% della spesa sanitaria
  - 20-45% ricoveri
  - 50% visite ambulatoriali

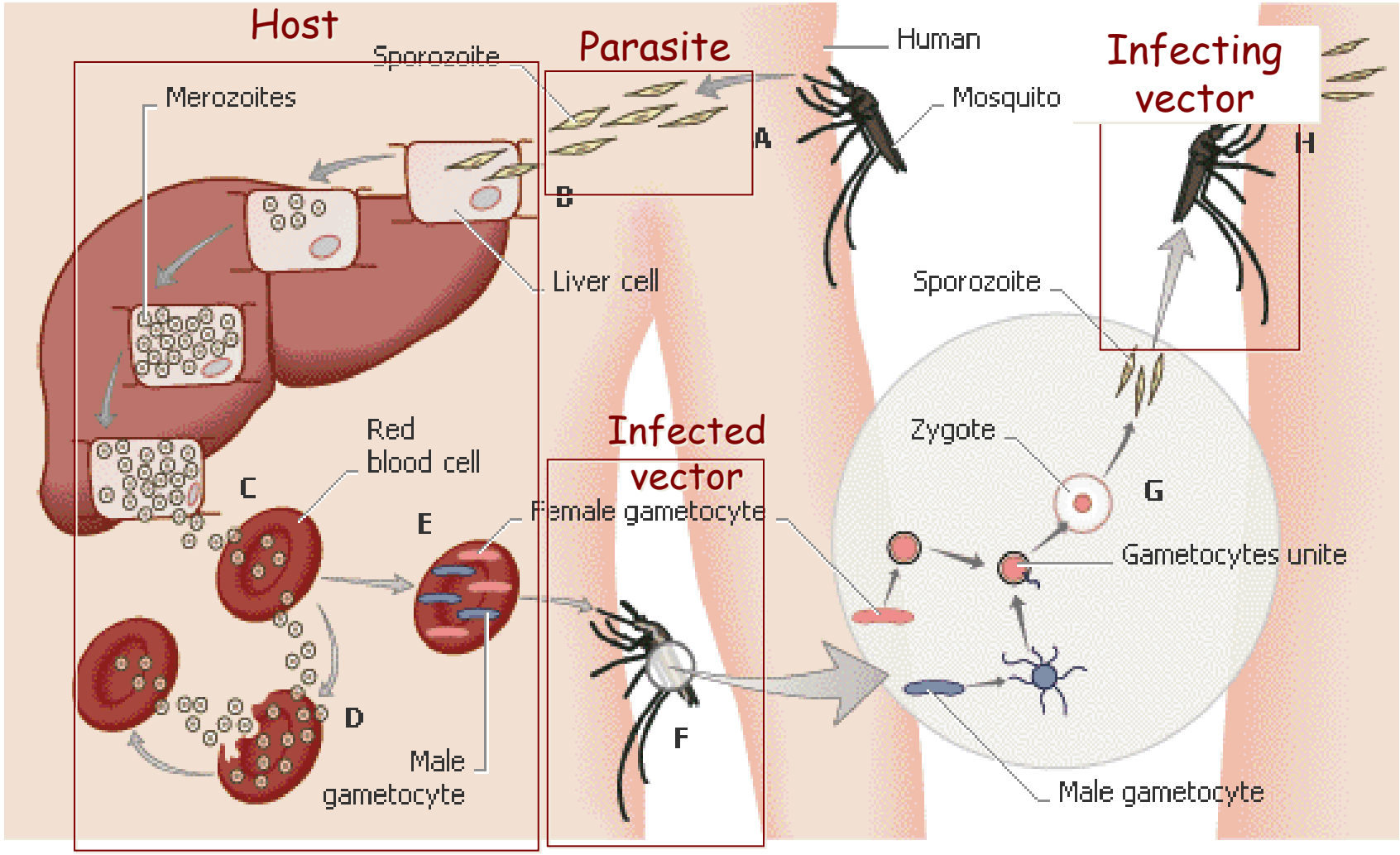
Entomologia e clima

- Africa: ambiente privilegiato per la forma mortale del parassita (*Plasmodium falciparum*) e il clima ed il vettore più efficiente per la sua replicazione

Assenza di capacità gestionale nazionale

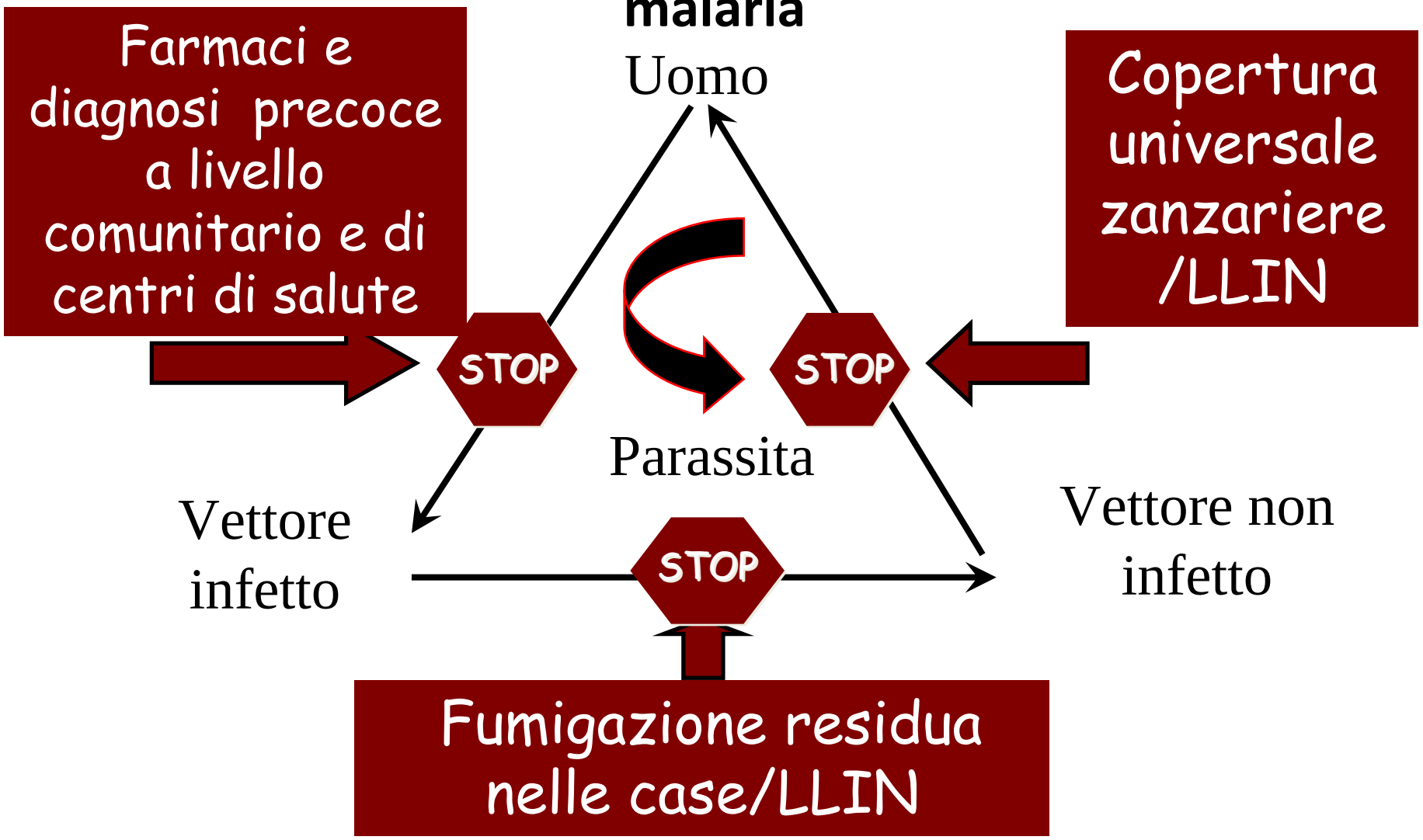
- Molti paesi sub-Sahariani sono sprovvisti dei fondi e infrastrutture adeguate per una campagna antimalarica su vasta scala

Source: World Malaria Report 2005, expert interviews



Ciclo vitale del parassita: il vettore infetta l'uomo nel cui fegato lo sporozoite si trasforma in merozoite e poi nell'emazia in gametocita, che viene risucchiato dal vettore infettante femmina, all'interno dei cui organismo si formano di nuovo sporozoiti.

Elementi strategici fondamentali per il controllo della malaria



Associazione di protezione mediante zanzariera impregnata LLINs, di diagnosi e terapia precoce, e di fumigazione possono bloccare il ciclo del parassita tra vettore infetto, uomo, e vettore infettante.

La malaria

1. Cenni storici
2. Dati epidemiologici
3. **La malaria nel viaggiatore migrante**
4. La malaria in Africa: la Tanzania
5. Prospettive future e ricerca

Principali diagnosi eziologiche nei viaggiatori al ritorno dai tropici, Geosentinel

Malaria
Dengue
Mononucleosi
Rickettsiosi
Salmonella spp
Unidentified

Table 3. Etiologic Diagnoses within Selected Syndrome Groups, According to Travel Region.*

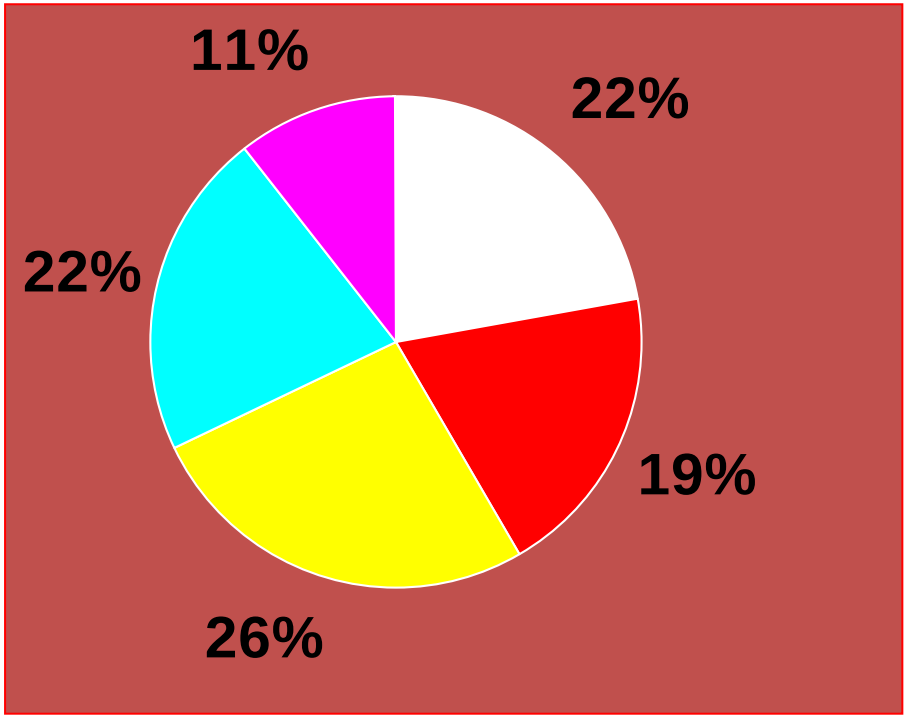
Syndrome and Cause	All Regions	Caribbean	Central America	South America	Sub-Saharan Africa	South Central Asia	Southeast Asia	Other or Multiple Regions†
	number of cases per 1000 patients with syndrome							
Systemic febrile illness (n=3907)								
Specific pathogen or cause reported‡	594	459	527	446	[illegible]	[illegible]	547	454
Malaria‡	352	65	133	133	622	139	130	234
Dengue‡	104	238	123	138	[illegible]	[illegible]	315	35
Mononucleosis (due to Epstein–Barr virus or cytomegalovirus)‡	32	70	69	79	10	17	32	63
Rickettsial infection‡	31	0	0	0	56	10	16	24
Salmonella typhi or *S. paratyphi* infection‡	29	22	25	17	7	141	26	24
No specific cause reported‡	406	541	473	554	282	478	453	546
Acute diarrhea (n=3859)								
Parasitic diarrhea‡	354	283	401	368	353	453	262	323
Giardiasis‡	173	132	136	158	177	286	118	132
Amebiasis‡	120	105	155	142	138	103	74	135
Presumptive parasitic cause‡	35	9	45	52	33	55	33	13
Bacterial diarrhea‡	268	260	190	253	250	294	369	227
Campylobacter infection‡	85	46	32	90	73	87	180	57
Shigella infection	41	37	26	41	46	61	26	34
Nontyphoidal salmonella infection‡	27	27	13	14	29	12	56	30
Presumptive bacterial cause	110	132	94	106	99	136	116	93
Viral diarrhea‡§	9	23	32	5	7	4	5	7
Unspecified acute diarrhea‡	385	457	377	376	397	289	393	451
Dermatologic disorder (n=2947)								
Insect bite, with or without superinfection	187	192	235	156	194	201	179	166
Cutaneous larva migrans‡	129	299	134	122	86	64	171	68
Allergic rash or reaction	113	148	128	97	105	112	93	132
Skin abscess‡	97	34	47	50	136	144	122	105
Rash of unknown cause	66	55	74	75	66	48	49	96
Mycosis, superficial	56	45	50	36	65	64	61	77
Animal bite requiring rabies postexposure prophylaxis‡	47	3	13	25	9	90	124	4
Leishmaniasis‡	38	0	64	143	14	19	0	36
Myiasis‡	35	0	101	100	40	0	0	14
Swimmer's itch‡§	28	3	0	2	117	3	9	14
Impetigo or erysipelas‡	27	31	20	9	31	45	22	34
Mite infestation (e.g., scabies)‡	22	21	37	39	12	29	17	14
Nondiarrheal gastrointestinal disorder (n=1423)								
Intestinal nematode infestation‡	239	278	273	256	307	202	344	141
Strongyloidiasis, simple intestinal‡	96	124	141	102	148	45	160	37
Ascaris infestation‡	52	52	30	66	60	84	18	46
Gastritis or peptic ulcer disease‡	131	258	91	168	85	101	104	156
Helicobacter pylori status unknown	76	124	51	73	60	62	74	91
Positive for *H. pylori*‡§	47	103	40	80	22	28	25	60
Acute hepatitis‡	115	62	91	102	76	214	61	144
Hemorrhoids or constipation‡	89	124	192	117	54	84	74	84

* Numbers may not total 1000 because patients may have had more than one diagnosis. The most common diagnoses are listed for each category.
† This category includes travel to West Asia, Northeast Asia, eastern Europe, Oceania, North Africa, or Antarctica (1868 travelers) or ascertainment of exposure impossible subsequent to travel to multiple developing regions (1649 travelers).
‡ $P<0.01$ for the comparison among regions.
§ This diagnosis was listed in fewer than 100 reports.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Freedman, D. O. et al. N Engl J Med 2006;354:119-130

Percezione del rischio malarico



Van Herck K., Steffen R., Castelli F. et al., J Trav Med, 2004; 11: 3-7

Travellers' malaria

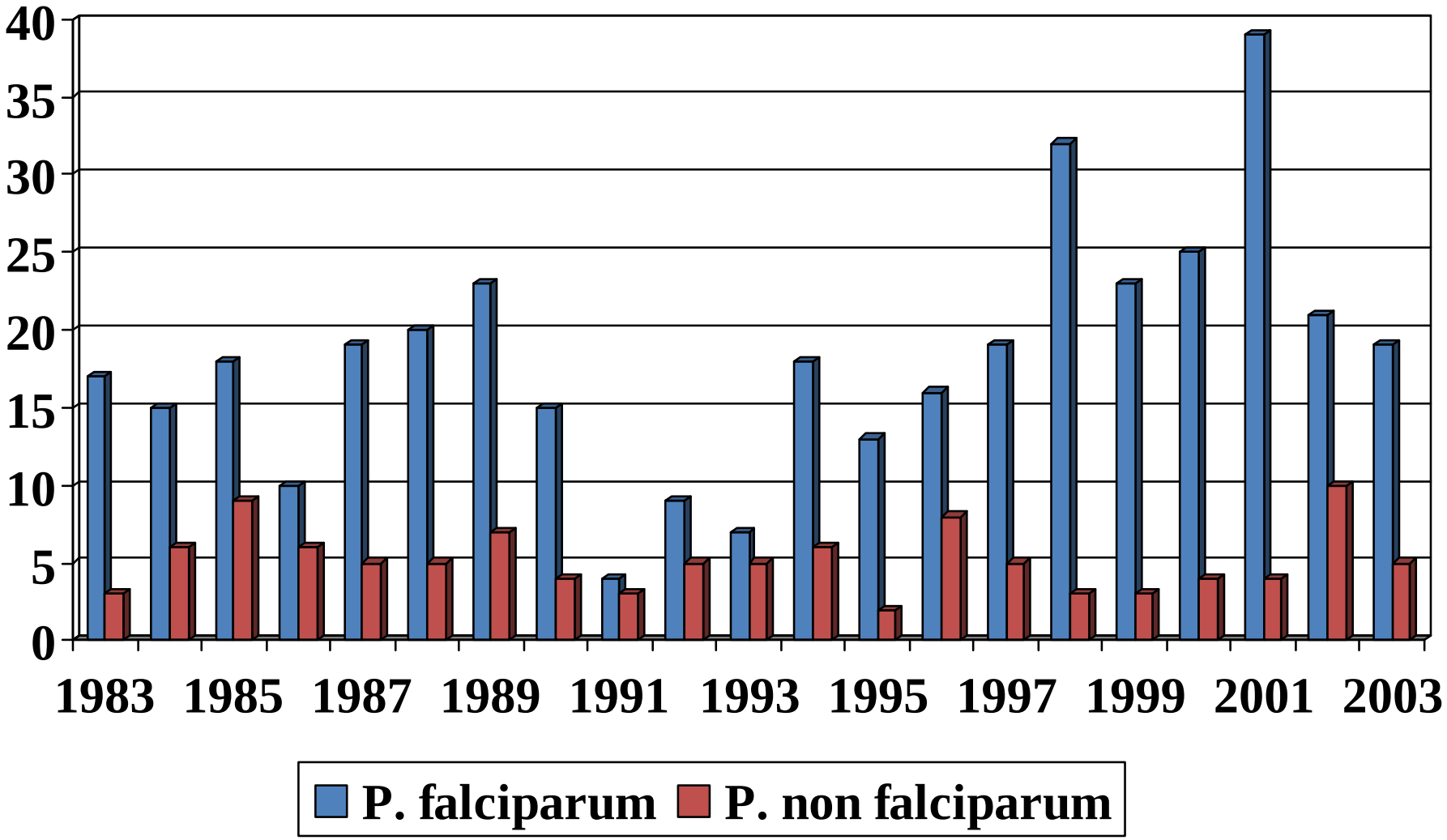
- Malaria causa più comune di febbre nei viaggiatori.
- 25–30 milioni di viaggiatori internazionali da regioni non tropicali visitano paesi ove la malaria è endemica, con circa 30.000 casi di malaria.
- Numero crescente di turisti e di migranti : migranti che ritornati nel paese di origine hanno perso ormai lo stato di premunizione.
- Corretta preparazione del viaggio dal punto di vista medico e corretta gestione della sindrome febbrile nel viaggiatore di ritorno da area endemica

Travellers' malaria

- In Germania la maggior parte dei 1021 casi di malaria con 17 morti del 1996 potevano essere evitati.
- In Italia il numero totale dei casi di malaria d'importazione è cresciuto da 191 nel 1986 a 791 nel 1996. Il numero dei casi di importazione tra cittadini italiani è rimasto stabile dal 1992 mentre il numero dei casi tra immigranti o stranieri è continuato ad aumentare

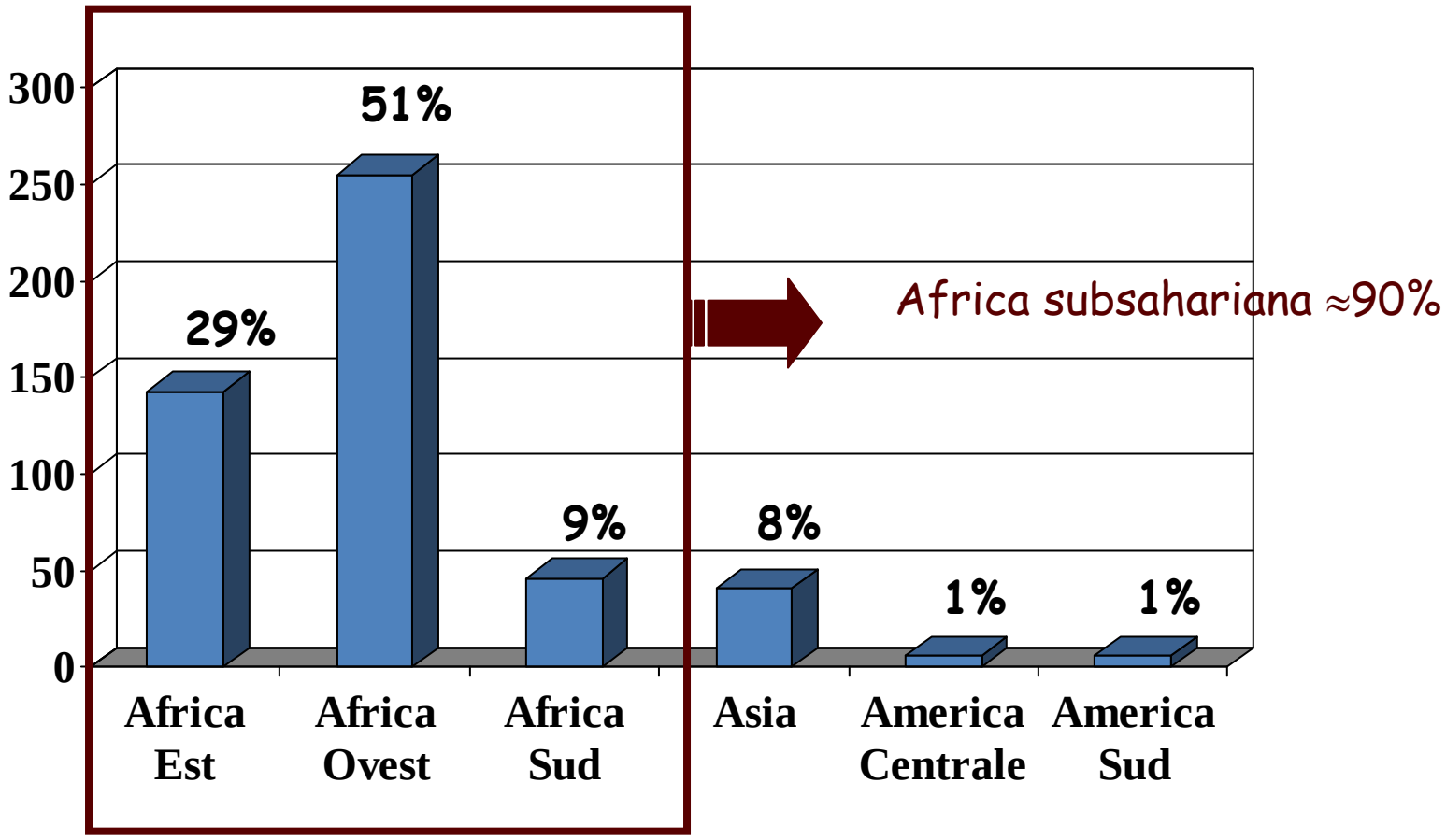
Casi di malaria

INMI 1983-2003 505 persone



Provenienza geografica

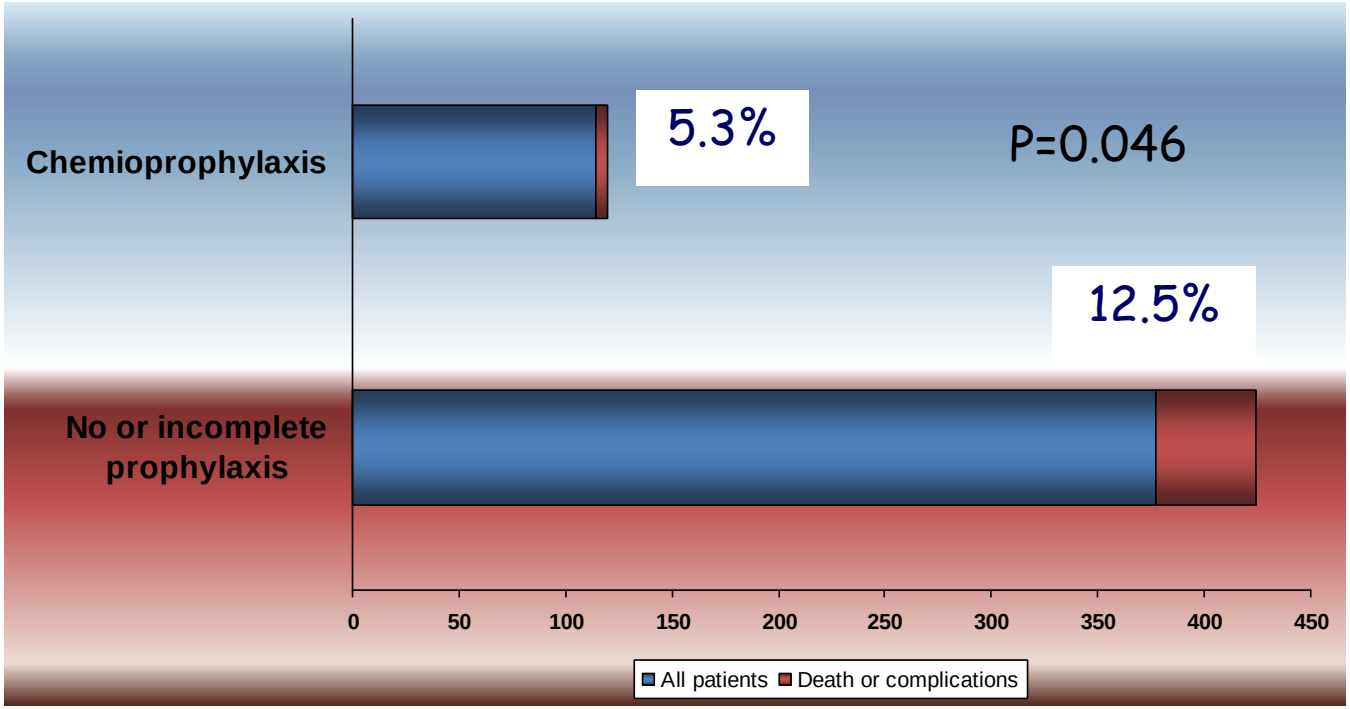
INMI 1983-2003 505 persone



55% da Ghana 16%, Senegal 12%, Kenya10%, Nigeria 9% e C. d'Avorio 8%.

Decessi o complicanze secondo chemioprofilassi

malaria grave o letale: prevalenza 11.6%



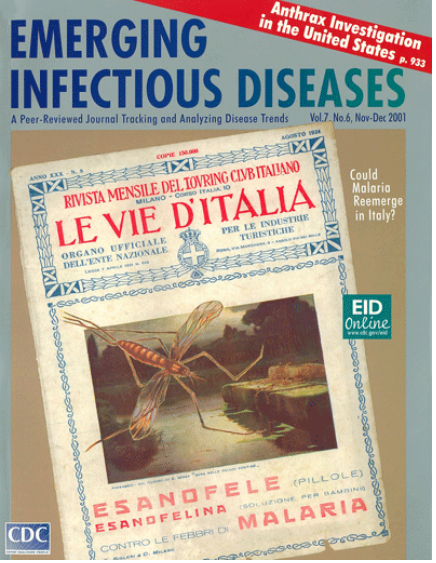
Patienti in profilassi malarica

Short term travellers: 31.0%
Long term visitors: 29.1%
Immigrants: 3.6%

INMI travellers' malaria: la chemioprofilassi

Calo della chemioprofilassi durante tutto il ventennio:

1. 32.6% (1983-88), 17.1% (1998-2003) ($p<0.001$);
2. Uso particolarmente basso in pazienti provenienti dall'Africa occ. (18%) ed Asia (19.5%) ($p=0.034$).
3. chemio profilassi inversamente correlata alla durata della permanenza ($p=0.009$).
4. graduale incremento dei pazienti di origine extracomunitaria dal 37.6% (1983-88) al 47.1% (1998-2003) che non assumono chemioprofilassi ($p<0.001$).



Dispatches

Malaria in Illegal Chinese Immigrants, Italy

Alberto Matteelli,* Alberto Volonterio,† Maurizio Gulletta,* Laura Galimberti,‡ Stefania Maroccolo,' Giovanni Gaiera,¶ Gloria Giani,# Maurizio Rossi,** Nicoletta Dorigoni,†† Luca Bellina,* Giovanna Orlando,# Zeno Bisoffi,§ and Francesco Castelli*

*University of Brescia, Brescia, Italy; †Ospedale Niguarda-Cà Granda, Milano, Italy; ‡University of Milano, Milano, Italy; §Institute for Tropical Medicine, Negrar, Italy; ¶Ospedale San Raffaele, Milano, Italy; #Ospedale Sacco, Milano, Italy; **Ospedale di Menaggio, Menaggio, Italy; and ††Ospedale Santa Chiara, Trento, Italy

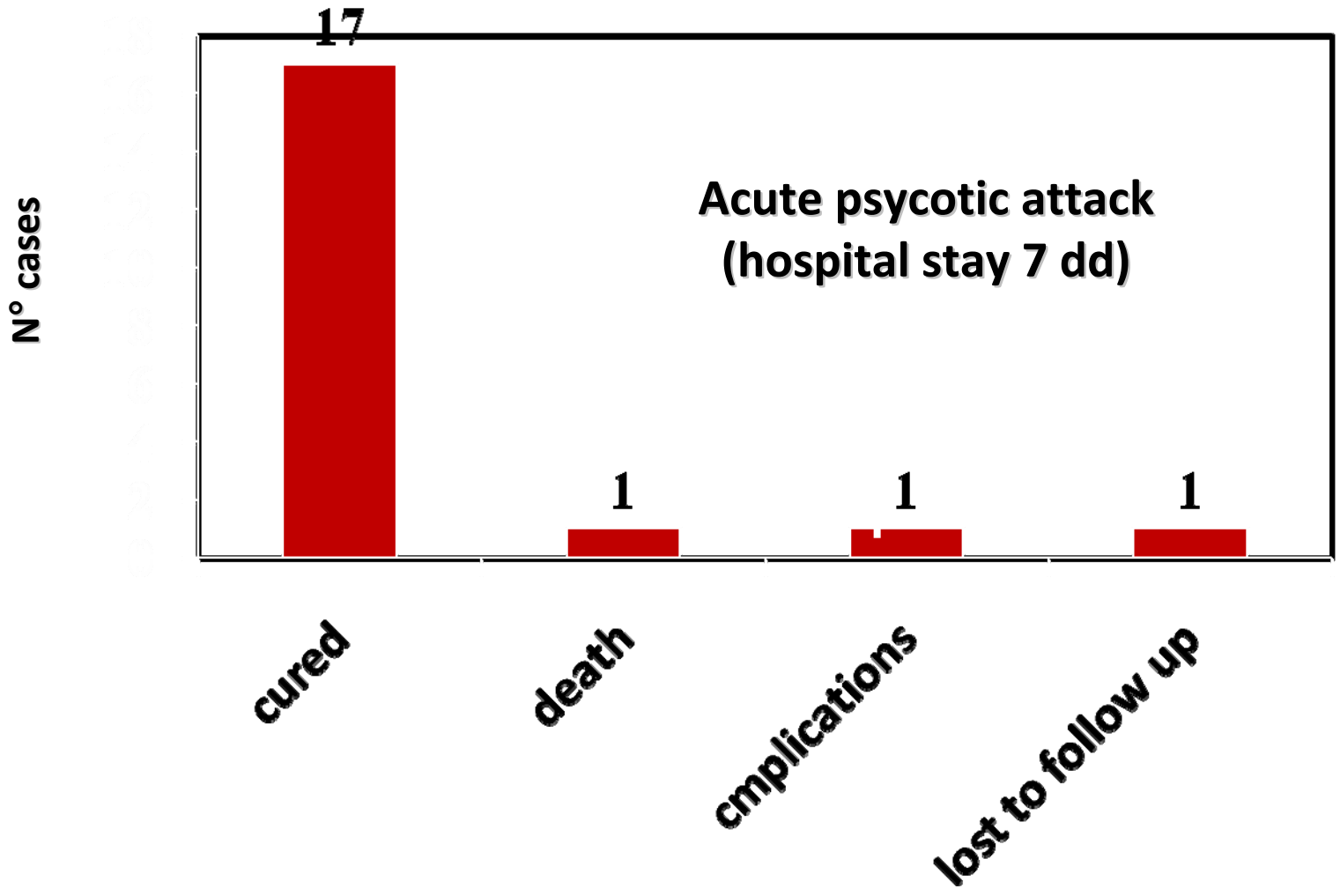
A cluster of 22 imported malaria cases, 21 caused by *Plasmodium falciparum*, was observed among illegal Chinese immigrants in northern Italy in the summer of 2000. The rate of severe disease was high because the patients were not immune and they sought health-care services late in their illness because of their clandestine status. Recognition of the outbreak was delayed because no regional alert system among infectious diseases hospitals was in place.

Il primo cluster del 2000

- **22 casi di malaria in immigrati cinesi clandestini, nell'estate del 2000 (fino ad allora: zero casi in Italia!)**
- **Alto tasso di complicazioni, *almeno* 1 decesso**



Outcome


N° cases
17
1
1
1
Acute psycotic attack
(hospital stay 7 dd)
cured
death
cmplications
lost to follow up

Itinerario del viaggio



Travellers' malaria: conclusioni

1. Ogni caso di malaria nel viaggiatore rappresenta probabilmente un lacuna da colmare nel mare della prevenzione primaria e nella ricerca di vaccini …….

2. Ogni decesso per malaria rappresenta un peccato di omissione per noi operatori sanitari

La malaria

1. Cenni storici
2. Dati epidemiologici
3. La malaria nel viaggiatore migrante
4. **La malaria in Africa: Tanzania**
5. Prospettive future e ricerca

Malaria in Tanzania Mainland and Zanzibar

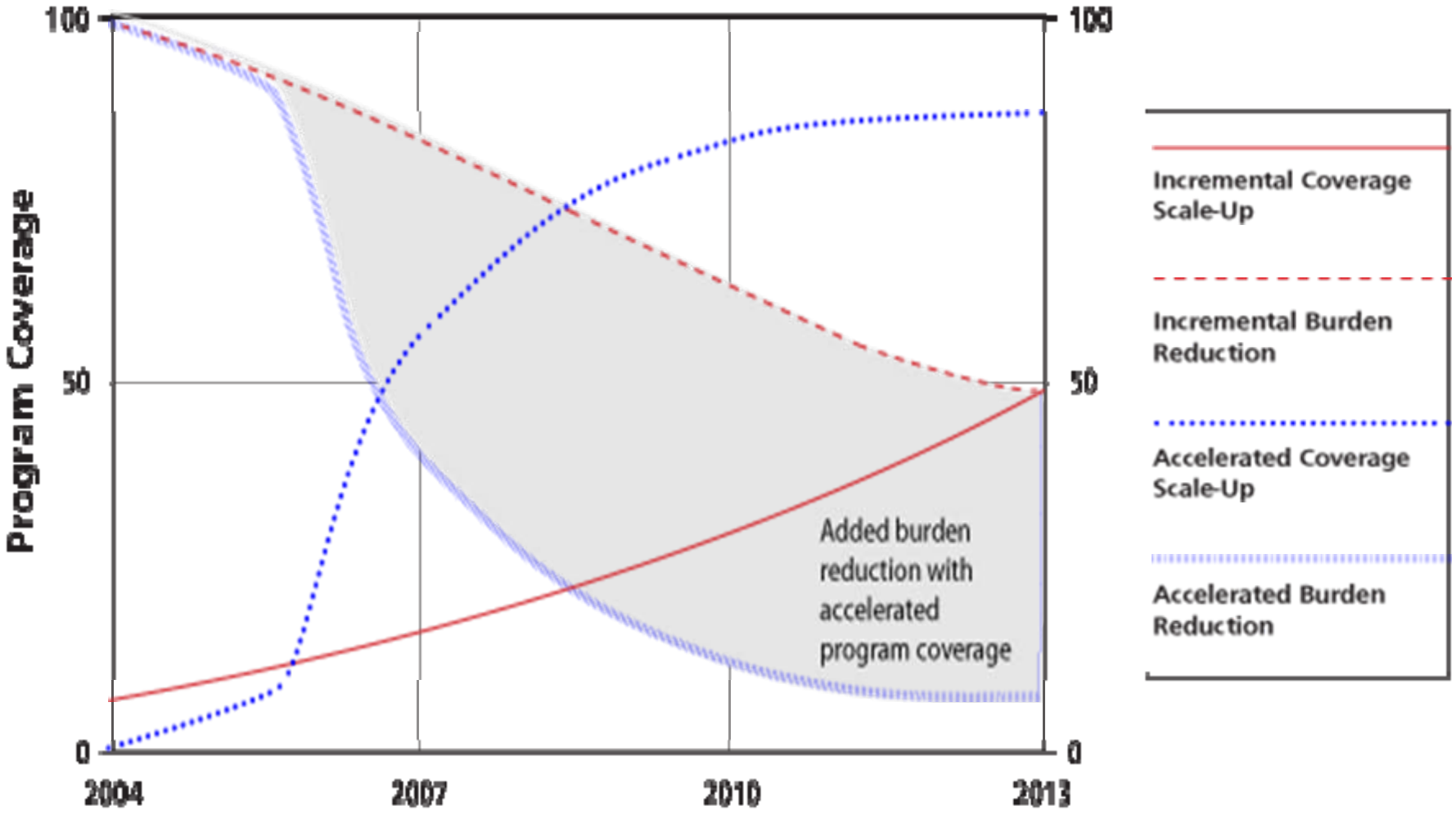
	Zanzibar	Mainland
Status of Control	Control achieved	Scale up for Impact
Aim	Consolidation and explore elimination feasibility	Control
Parasite Prevalence	<1% overall (range 0-3%)	14-19% overall (range 0->50%)
Slide positivity rate	<1% in Sentinel sites	10-45% in Sentinel Sites

Politiche strategiche contro la malaria in Tanzania

- uso di zanzariere impregnate di insetticida ITN - LLTN
- Fumicazione delle case – IRS
- Trattamento intermittente in gravidanza – IPT
- Uso di farmaci a base di Artemisina - ACT
- Controllo delle larve

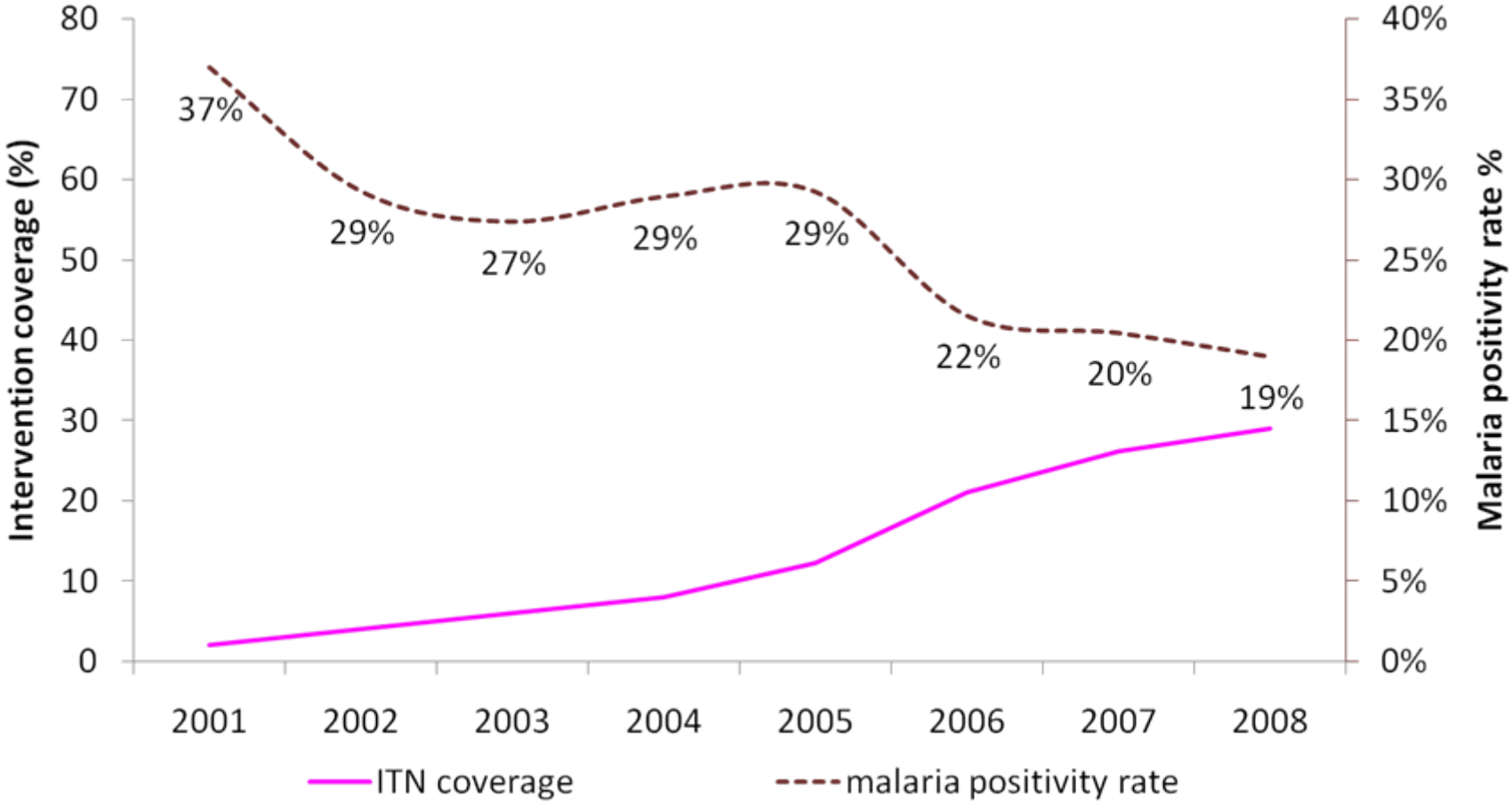
Malaria Program Scale-Up

Coverage and Burden Reduction

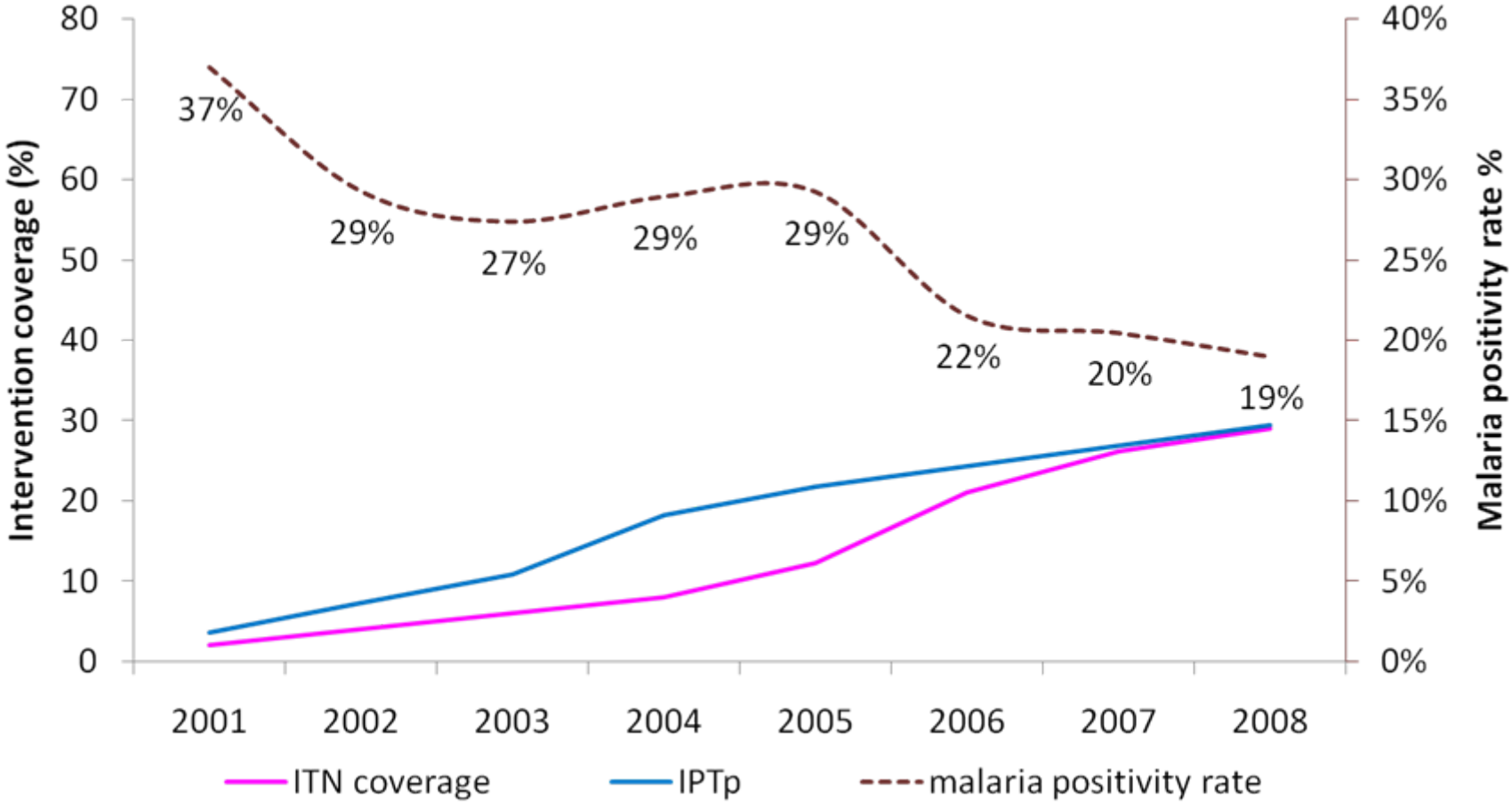


Tanzania Mainland

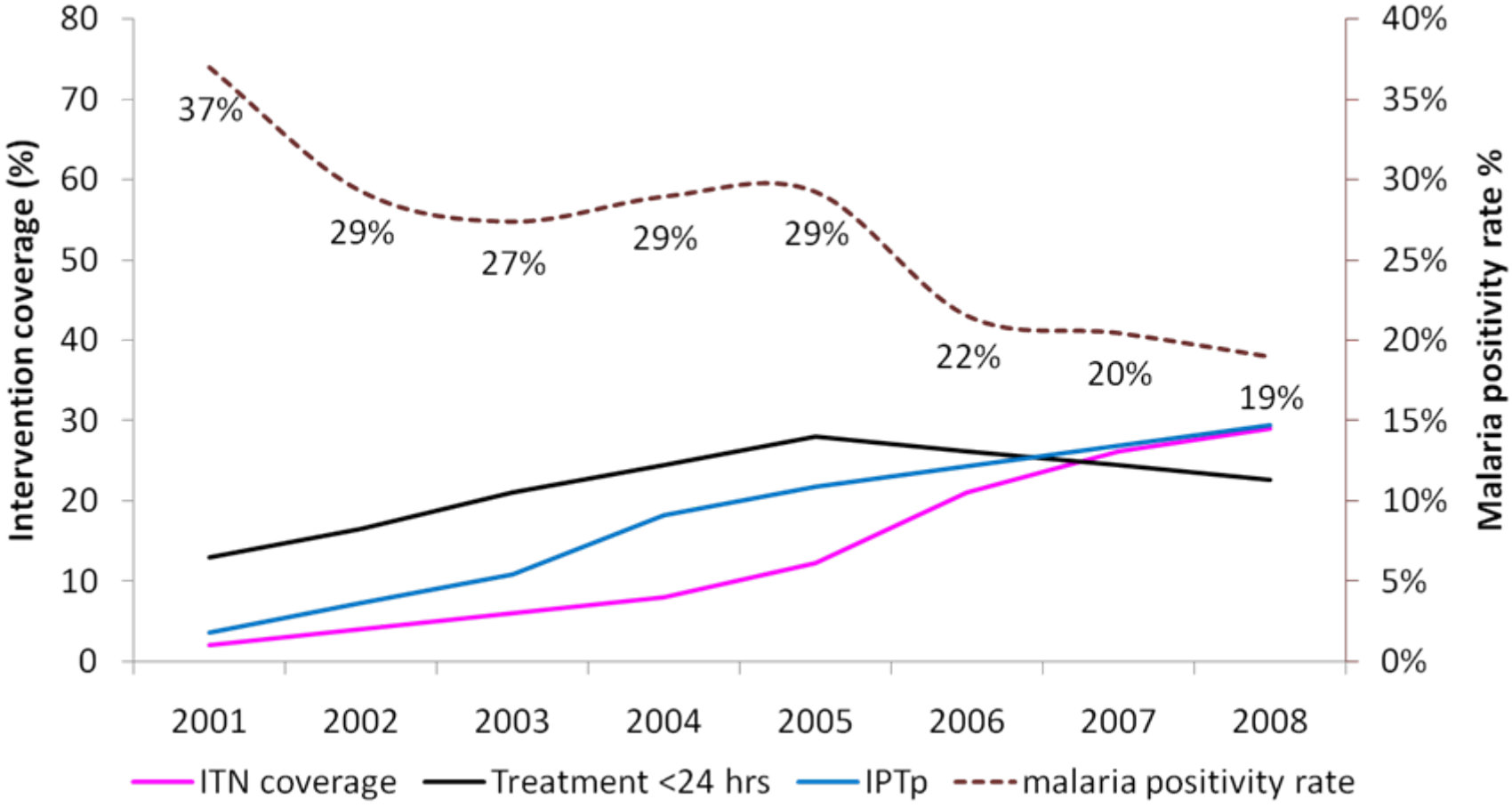
Tanzania Mainland: intervention coverage and malaria control



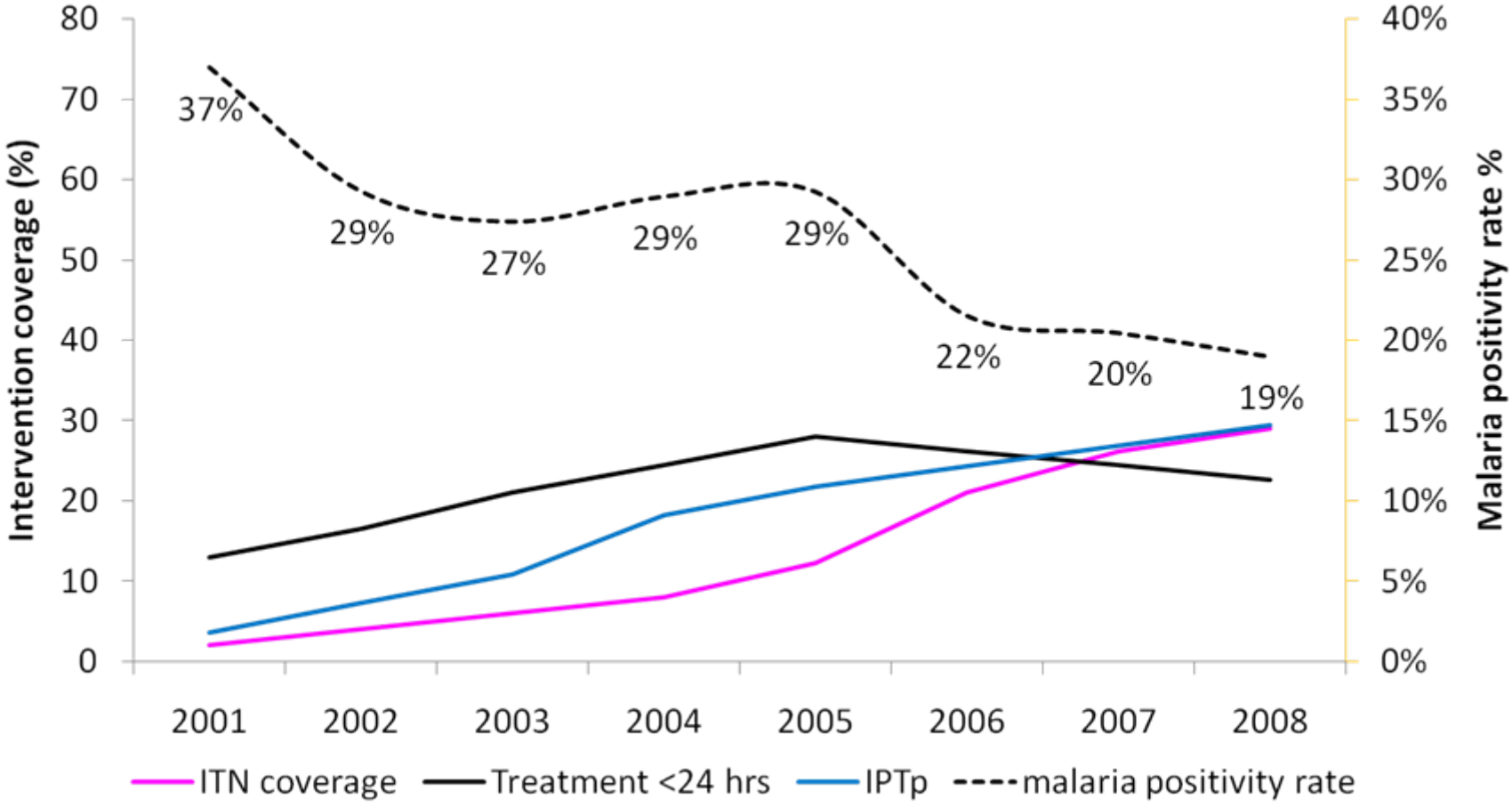
Tanzania Mainland: intervention coverage and malaria control



Tanzania Mainland: intervention coverage and malaria control

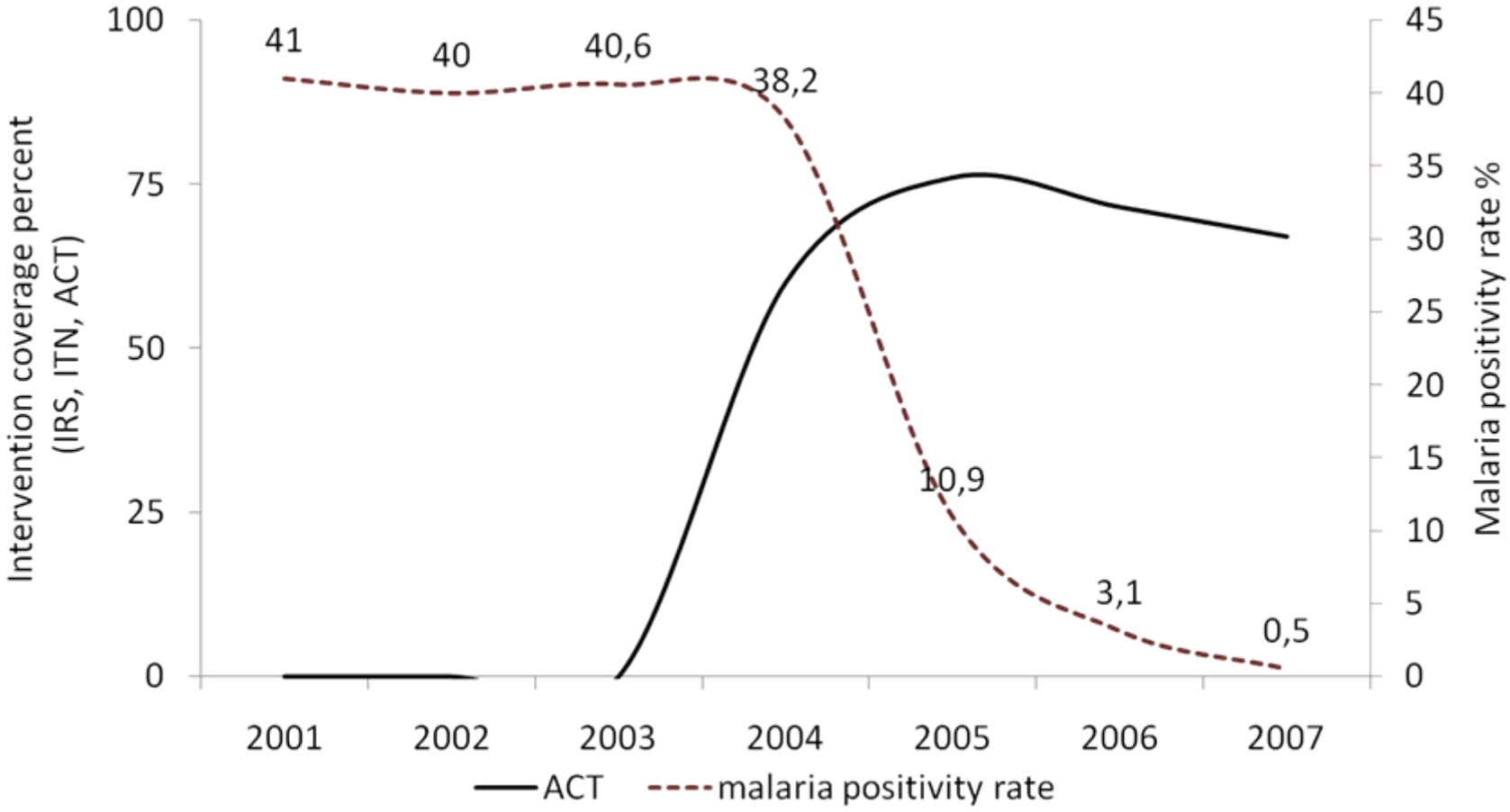


Tanzania Mainland: intervention coverage and malaria control

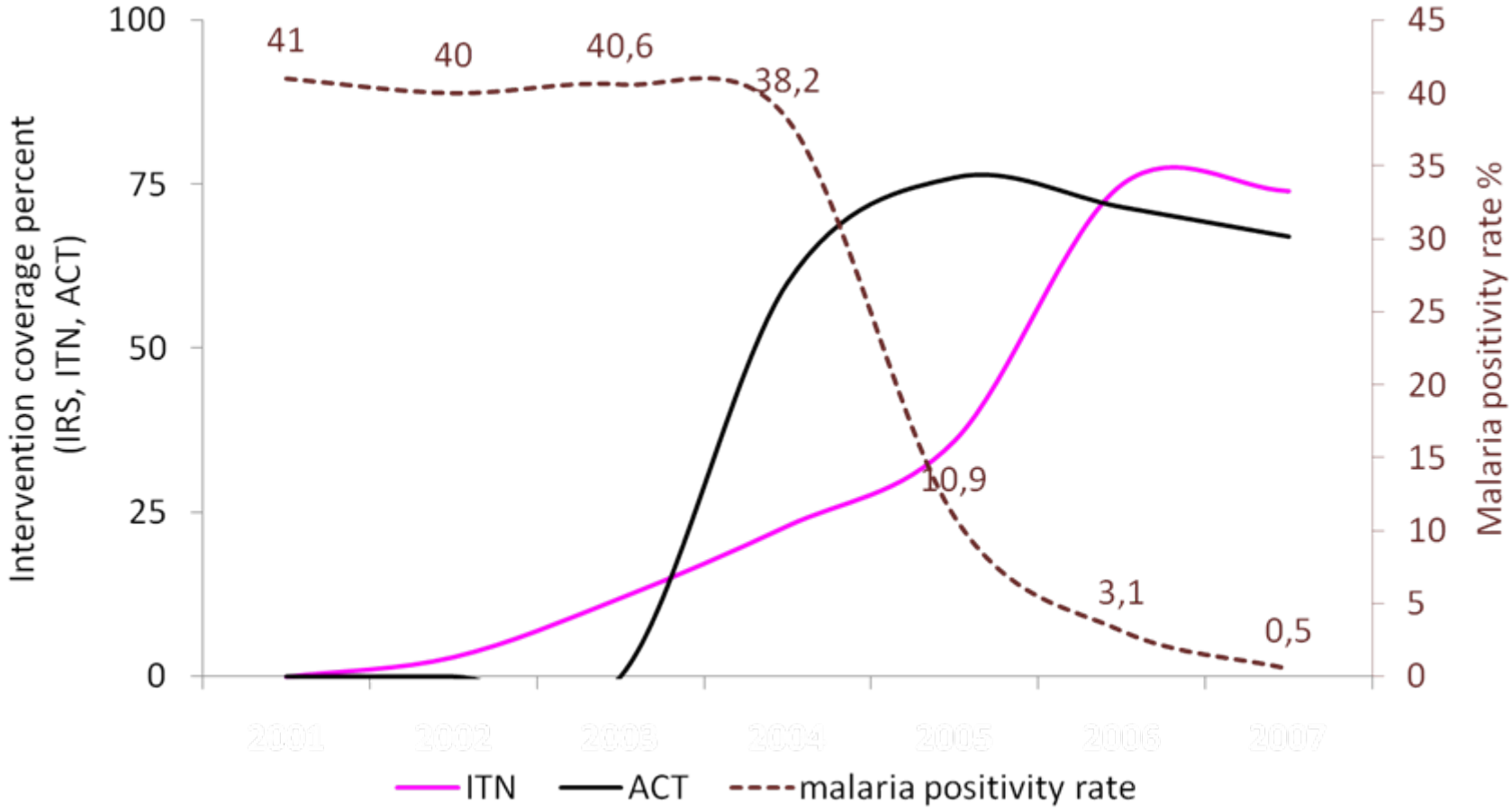


Tanzania Zanzibar

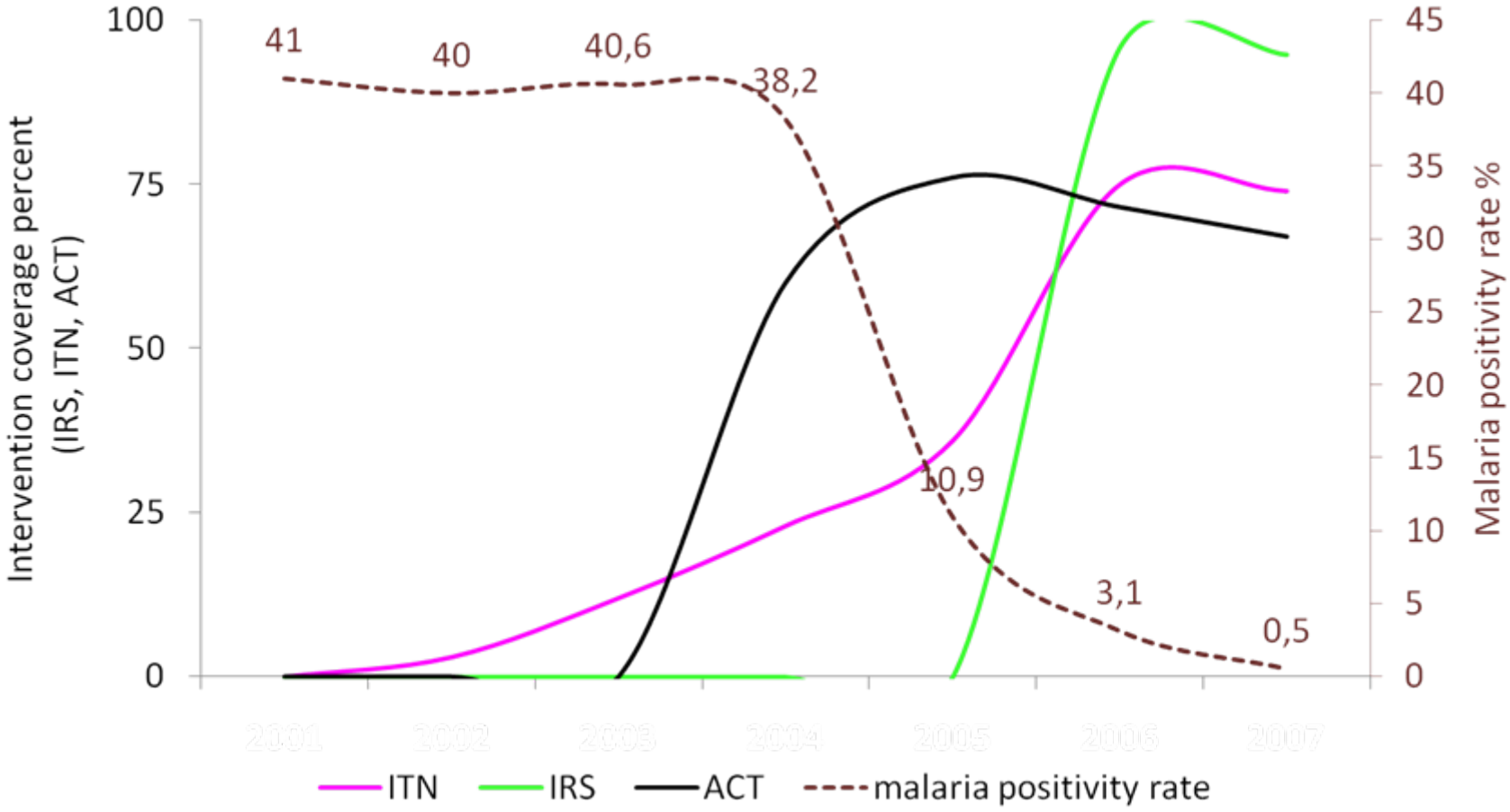
Zanzibar: intervention coverage and malaria control



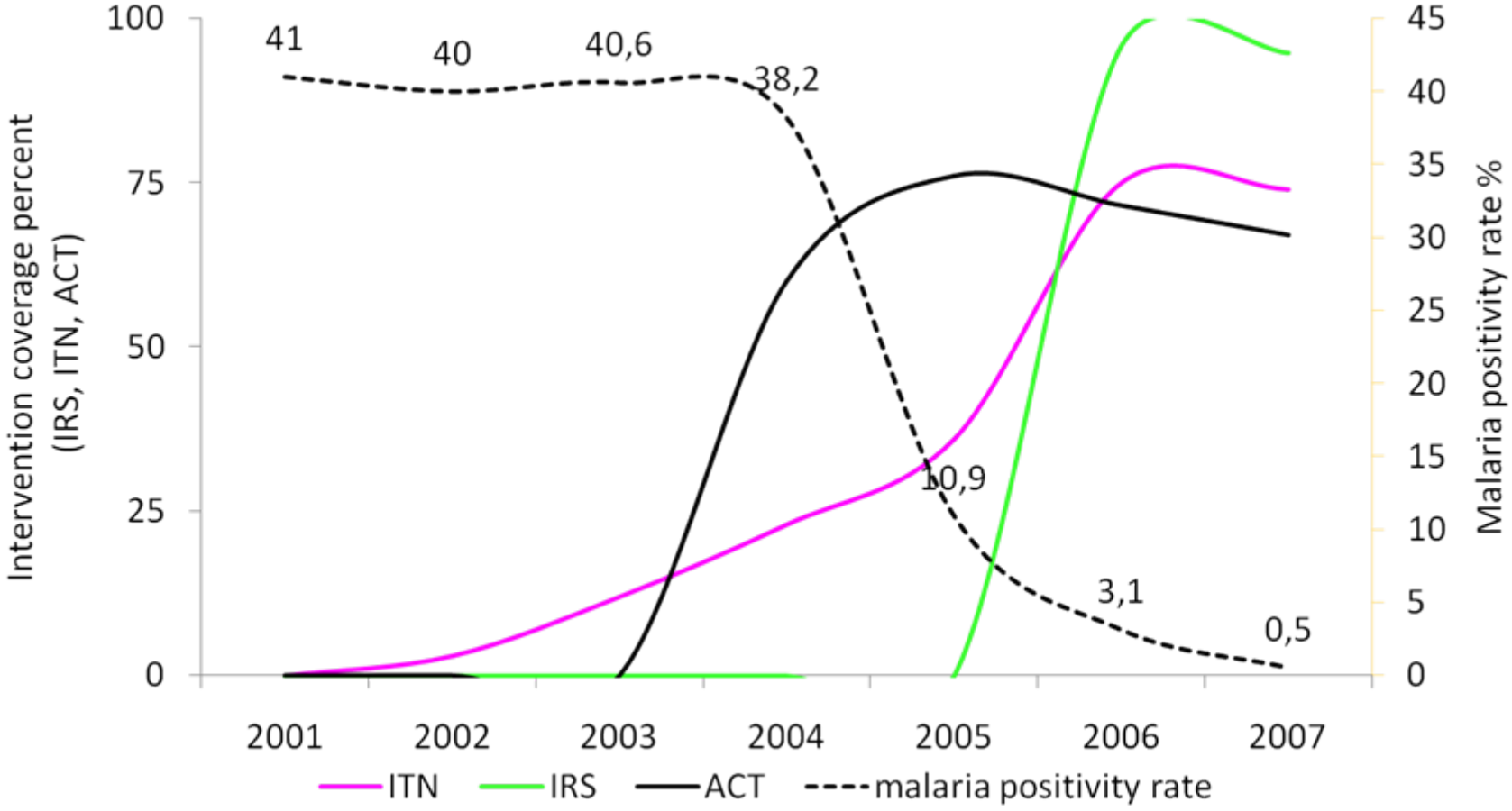
Zanzibar: intervention coverage and malaria control



Zanzibar: intervention coverage and malaria control

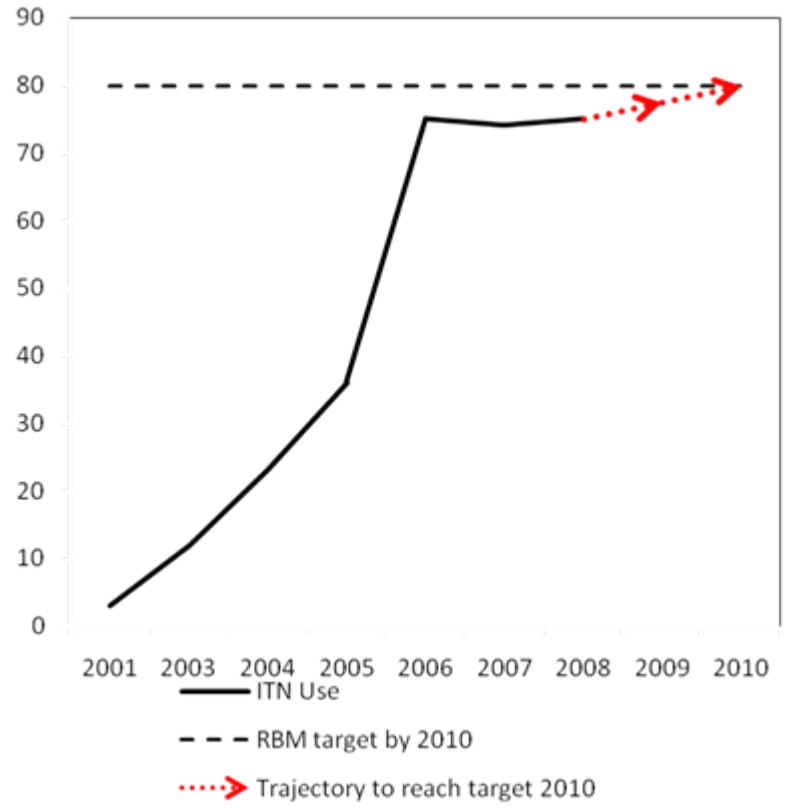


Zanzibar: intervention coverage and malaria control

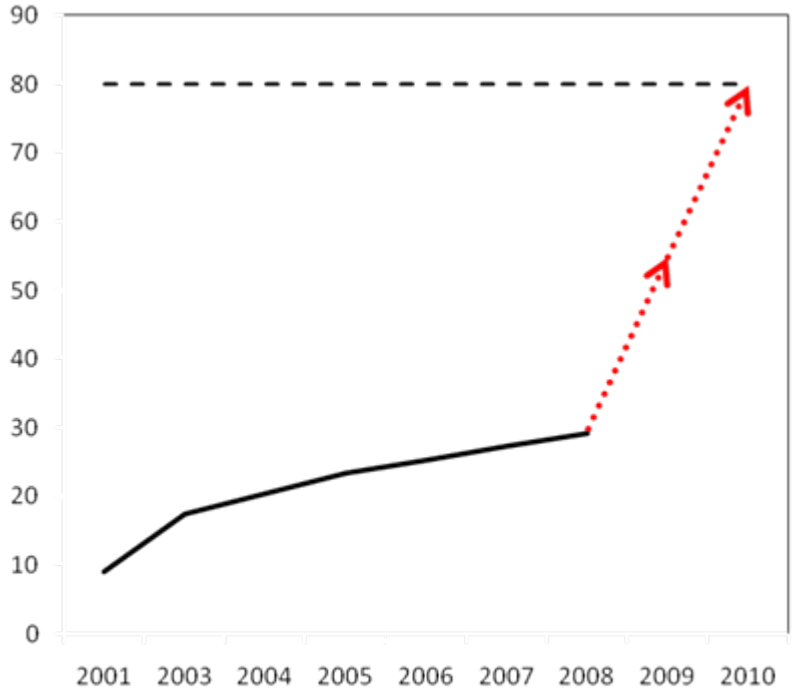


Actual underfive sleeping under an ITN 2001-2008 and trajectory towards targets (NMCP/ZMCP surveys 2001-2007)

Zanzibar

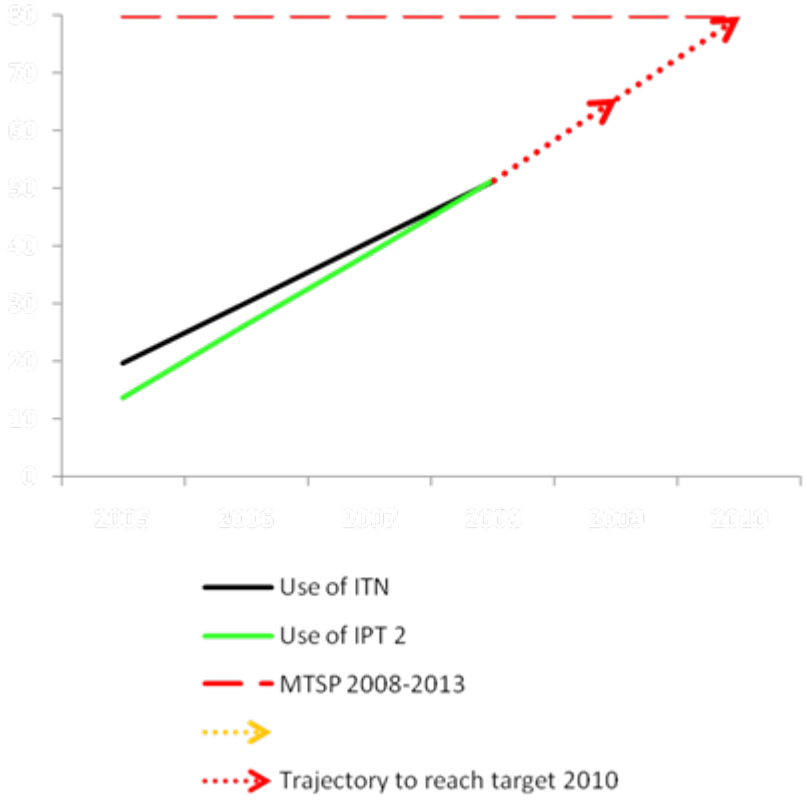


Tanzania Mainland

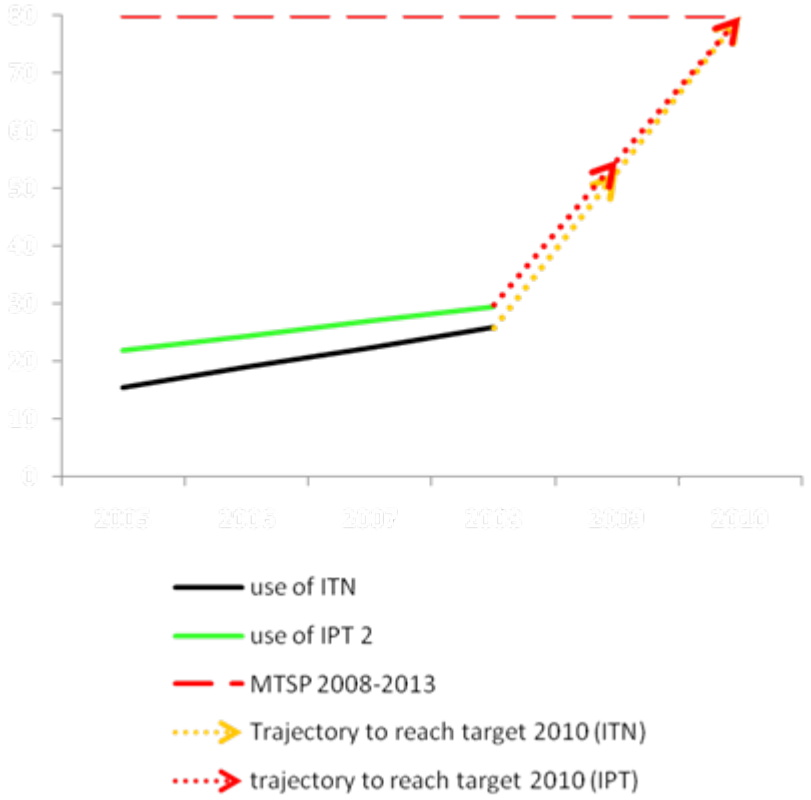


Pregnant women: Actual ITN and IPT use and trajectory towards set targets (DHS 2005/MIS 2008)

Zanzibar



Tanzania Mainland



Studi di ricerca INMI Tanzania

1. **Accuracy of malaria diagnosis by microscopy, rapid diagnostic test and PCR methods and evidence of antimalarial over prescription in non-severe febrile patients in two tanzanian hospitals.**

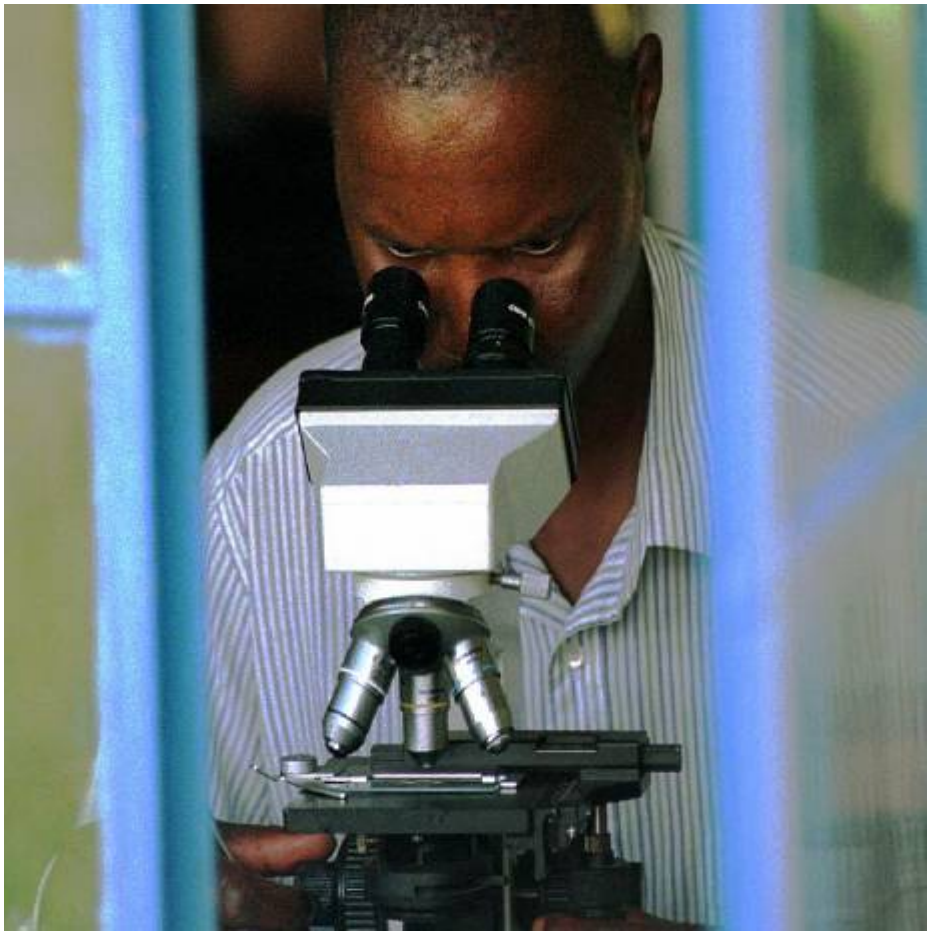
2. **Seroprevalence of viral hepatitis and HHV-8 in non-severe febrile patients in two tanzanian hospitals**

La malaria

1. Cenni storici
2. Dati epidemiologici
3. La malaria nel viaggiatore migrante
4. La malaria in Africa: Tanzania
5. **Prospettive future e ricerca**

Impact of research in poor countries on International Journals

- 7 Journals scanned
- 1306 full papers pubblished in 12 months (April 2006-7)
- Not included: case report, guidelines letters, reviews



Impact of research in DCs on International Medical Journals-1

Papers on IDs diseases

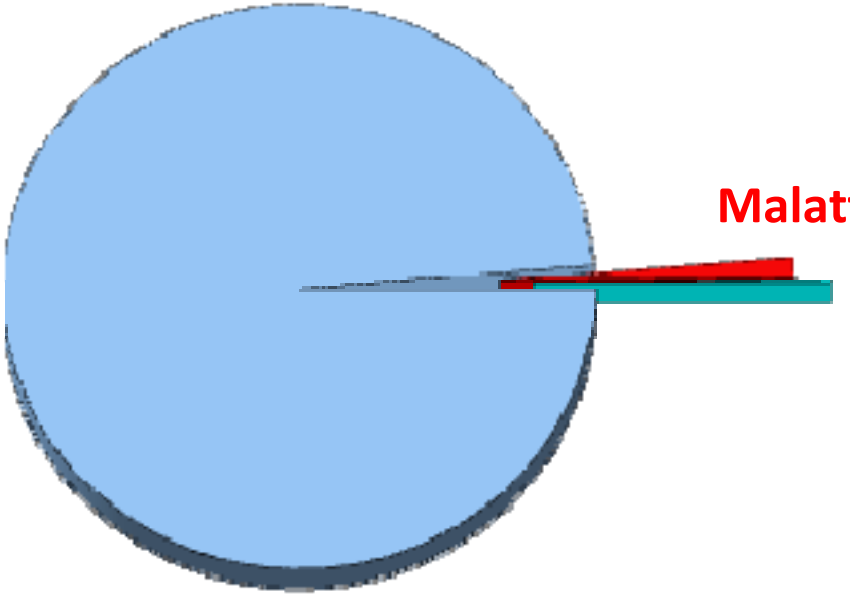
	%	n/tot
All Journals	**8.3**	**108/1306**
JAMA	**3.5**	**7/200**
AIM	**1.5**	**2/129**
NEJM	**5.7**	**16/276**
The Lancet	**19.3**	**58/300**
JID	**6.2**	**25/401**

Impact of research in poor countries on International Journals-2

Themes of the 105 papers on IDs diseases in DCs

	%	n
Malaria	**16.2**	**17**
TB	**7.6**	**8**
HIV/AIDS	**26.7**	**28**
Tropical Diseases	**49.5**	**52**

I nuovi farmaci sviluppati dal 1975 al 2004



Totale: 1.556

Malattie tropicali : 18

TBC: 3

1.3%

Le malattie tropicali rappresentano il 12% del carico globale di malattia, ma solo l'1,3% dei nuovi farmaci immessi sul mercato.

Source: Chirac P, Torreele E. *Lancet*. 2006 May 12; 1560-1.

THE END OF THE BEGINNING

After decades of work, a pioneering malaria vaccine may soon reach the final phase of clinical trials. In the first of two features on efforts against malaria, **Brendan Maher** reports on a vaccine that is far from perfect — but which may provide new direction and save thousands of lives.

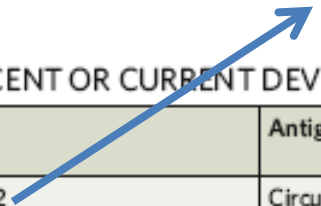


- Nel 1987 Rip Ballou Medico della Marina Militare USA e 5 suoi colleghi si facevano inoculare da zanzare malariche dopo essere stati testati da un vaccino sperimentale – FSV 1
- 4 settimane dopo solo 1 volontario non si era ammalato.
- Era la prima volta che un vaccino malarico dimostrava qualche protezione (Lancet 1987)

THE END OF THE BEGINNING

After decades of work, a pioneering malaria vaccine may soon reach the final phase of clinical trials. In the first of two features on efforts against malaria, **Brendan Maher** reports on a vaccine that is far from perfect — but which may provide new direction and save thousands of lives.

RTS,S with AS01/AS02 | Circumsporozoite protein (CSP)



SOME MALARIA VACCINES IN RECENT OR CURRENT DEVELOPMENT

Stage of infection targeted	Vaccine	Antigen	Phase	Location	Developer
Pre-erythrocytic (targets sporozoite cells, or the liver cells they infect)	RTS,S with AS01/AS02	Circumsporozoite protein (CSP)	Ib/IIb	Multiple African sites	GlaxoSmithKline
	Fowlpox (FP) 9/modified vaccina virus Ankara (MVA), ME-TRAP	Multi-epitope thrombospondin-related adhesive protein (ME-TRAP)	IIb	Kenya	University of Oxford
	Simian adenovirus/MVA	ME-TRAP	Ia/Ib	United Kingdom	University of Oxford
	Liver-stage antigen (LSA) 1/AS02	LSA-1	Ia/IIa	United States	Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)
	Human adenovirus serotype 35 (AdHu35)	CSP	Ia	United States	Crucell
Blood stage (targets merozoite cells that infect human erythrocytes)	Falciparum malaria protein (FMP) 1/AS02	$MSP1_{42}$	Ib/IIb	Kenya/Mali	WRAIR
	Apical membrane antigen (AMA) 1/AS02	AMA1	Ia/IIa	United States	WRAIR
	Merozoite surface protein (MSP) 1_{42}/Alum bi-allelic	MSP1	Ia	United States	National Institutes of Health (NIH)
	AMA1 C1/Alum + CpG	AMA	Ia/Ib	United States/Mali	NIH
	pfAMA1-FVO$_{[25-545]}$	AMA1	Ia/Ib	Netherlands/Mali	Biomedical Primate Research Centre
	GMZ2	Glutamate-rich protein/MSP3	Ia	Germany	Statens Serum Institute
	PfCP2.9	AMA1/$MSP1_{19}$	Ia	China	Shanghai Wanxing
	MSP3-Long synthetic peptide	MSP3	Ib	Tanzania	Pasteur Institute
Multi-stage (targets multiple stages of the parasite)	FP9/MVA polyprotein	Six antigens	IIa	United Kingdom	University of Oxford
	PEV3a	AMA1/CSP	IIa	United Kingdom	Pevion
	Adenovirus 5	AMA1/CSP	I/IIa	United States	US Navy

A. V. S. HILL

THE END OF THE BEGINNING

After decades of work, a pioneering malaria vaccine may soon reach the final phase of clinical trials. In the first of two features on efforts against malaria, **Brendan Maher** reports on a vaccine that is far from perfect — but which may provide new direction and save thousands of lives.



Salim Abdulla wants new vaccines to be able to build on the advances of RTS,S.

- In una coorte di 1600 bambini l'infezione malarica era ridotta del 37% e la malaria grave del 65% nel gruppo dei vaccinati (Alonso Lancet 04).

- Se anche si arrivasse solo ad una efficacia del 50% a un anno; si salverebbero circa 1000-1500 bambini al giorno (Loucq - MVI)

La fase III – con studi registrativi del vaccino RST, S con ASO1/2 è attualmente in corso in molti siti africani

