World Health Organization

Centro collaboratore OMS

Strongiloidosi e altre malattie tropicali neglette (ITA-102)

Attività anno 2020-2021

Responsabile: Dora Buonfrate e Zeno bisoffi
26/01/2022

Ministero della Salute
www.salute.gov.it

Attività 1: Stima del burden globale della strongiloidosi

-Il Centro Collaboratore ha realizzato, in collaborazione con RTI International ed il centro collaboratore SWI-71 (Swiss Tropical and Public Health Institute) nuove stime di prevalenza globale di strongiloidosi. Una revisione della letteratura ha permesso di raccogliere i dati disponibili sulla prevalenza in diversi contesti. Le informazioni recuperate sono state incluse in un modello, che ha identificato le variabili associate alla presenza di strongiloidosi (ad esempio clima, precipitazioni, ecc.). Il modello ha consentito di stimare la prevalenza a livello globale e nazionale. Il lavoro ha evidenziato che la prevalenza era stata eccessivamente sottovalutata nei lavori precedenti. Lo studio è stato pubblicato su una rivista internazionale: The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, French M, Reithinger R, Gobbi F, Montresor A, Bisoffi Z.Pathogens. 2020 giugno 13;9(6):468.

-Il Centro Collaboratore ha stimato la prevalenza di *S. stercoralis* in diverse province dell'Ecuador attraverso l'analisi sierologica di campioni disponibili presso la biobanca dell'Università Centrale dell'Ecuador. Il lavoro è stato pubblicato: Mapping the Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection in Ecuador: A Serosurvey. Guevara AG, Anselmi M, Bisoffi Z, Prandi R, Márquez M, Silva R, Vicuña Y, Calvopiña M, Cevallos W, Pérez J, Baldeón L, Buonfrate D.Am J Trop Med Hyg. 2020 febbraio;102(2):346-349.

Attività 2 Titolo: Strategia per la gestione delle NTD nei migranti provenienti da aree endemiche verso l'Europa

Descrizione: La gestione delle NTD richiede un approccio diverso nelle aree non endemiche rispetto alle aree endemiche, a causa delle diverse caratteristiche; ad esempio: a) assenza di reinfezione (il trattamento può mirare all'eliminazione dell'infezione, non solo alla riduzione del carico parassitario); b) scarsa consapevolezza dei problemi di salute tropicale (pochi centri di riferimento in aree non endemiche possono occuparsi di questi temi sanitari); c) ostacoli all'accesso degli immigrati al sistema sanitario, in alcuni paesi (es. vincoli economici, barriere linguistiche); e) (in)disponibilità dei farmaci (non registrati o non disponibili in aree non endemiche, e non suscettibili di donazione da parte dei produttori

-Il Centro ha collaborato con diverse Istituzioni per studi che valutano il rapporto costo-efficacia di diverse strategie per lo screening e la gestione della strongiloidosi in aree non endemiche. Un lavoro si è concentrato sulle strategie nel contesto italiano: Strategies for management of strongyloidiasis in migrants from sub-Saharan Africa recently arrived in Italy: A cost-effectiveness analysis. Zammarchi L, Tilli M, Botta A, Buonfrate D, Bartoloni A, Boccalini S. Travel Med Infect Dis. 2020;36:101561. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101561. Epub 2020 .

-Un altro studio è stato focalizzato sulle strategie nel contesto dell'immigrazione in Europa, principalmente basate sui dati dalla Spagna: Cost-effectiveness of different strategies for screening and treatment of Strongyloides stercoralis in migrants from endemic countries to the European Union. Wikman-Jorgensen PE, Llenas-Garcia J, Shedrawy J, Gascon J, Muñoz J, Bisoffi Z, Requena-Mendez A.BMJ Glob Health. 2020 maggio;5(5):e002321. doi: 10.1136/bmjgh-2020-002321

Entrambi i lavori hanno evidenziato i problemi della scarsa/diversa disponibilità di ivermectina nei paesi europei e dei possibili ostacoli all'accesso della popolazione immigrata al sistema sanitario europeo. Inoltre, entrambi gli studi hanno concluso che l'attuale (mancanza di) strategia dovrebbe essere modificata, o con uno screening sierologico attivo, attualmente raccomandato anche dal MOH italiano e dall'ECDC, o con un trattamento presuntivo di pazienti immunosoppressi, o candidati all'immunosoppressione.

Inoltre, il Centro Collaboratore ha facilitato la comunicazione con i produttori di ivermectina generica e due produttori hanno ottenuto la prequalificazione dell'OMS per i loro prodotti generici.

Altri lavori pubblicati nell'ambito di questa attività sono i seguenti:

Buonfrate D, Marrone R, Silva R, Mirisola C, Ragusa A, Mistretta M, Perandin F, Bisoffi Z. Prevalence of Strongyloidiasis in a Cohort of Migrants in Italy and Accuracy of a Novel ELISA Assay for *S. stercoralis* Infection, a Cross-Sectional Study. Microorganisms. 2021 Feb 15;9(2):401. doi: 10.3390/microorganisms9020401

Tamarozzi F, Ursini T, Ronzoni N, Badona Monteiro G, Gobbi FG, Angheben A, Richter J, Buonfrate D, Bisoffi Z. Prospective cohort study using ultrasonography of Schistosoma haematobium-infected migrants. J Travel Med. 2021 Aug 27;28(6):taab122. doi: 10.1093/jtm/taab122

Tamarozzi F, Fittipaldo VA, Orth HM, Richter J, Buonfrate D, Riccardi N, Gobbi FG. Diagnosis and clinical management of hepatosplenic schistosomiasis: A scoping review of the literature. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Mar 25;15(3):e0009191. doi: 10.1371/journal.pntd.0009191. eCollection 2021 Mar

Tamarozzi F, Ursini T, Hoekstra PT, Silva R, Costa C, Gobbi F, Monteiro GB, Motta L, van Dam GJ, Corstjens PL, van Lieshout L, Buonfrate D. Evaluation of microscopy, serology, circulating anodic antigen (CAA), and eosinophil counts for the follow-up of migrants with chronic schistosomiasis: a prospective cohort study. Parasit Vectors. 2021 Mar 9;14(1):149. doi: 10.1186/s13071-021-04655-z

Formenti F, Tang TT, Tamarozzi F, Silva R, La Marca G, Pajola B, Piubelli C, Perandin F, Rubio JM, Escolar EM, Bisoffi Z, Gobbi F. Preliminary comparison between an in-house real-time PCR vs microscopy for the diagnosis of Loa loa and Mansonella perstans. Acta Trop. 2021 Apr;216:105838. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.105838. Epub 2021 Jan 21

Tilli M, Olliaro P, Gobbi F, Bisoffi Z, Bartoloni A, Zammarchi L. Neglected tropical diseases in non-endemic countries in the era of COVID-19 pandemic: the great forgotten. J Travel Med. 2021 Jan 6;28(1):taaa179. doi: 10.1093/jtm/taaa179.

Tamarozzi F, Silva R, Fittipaldo VA, Buonfrate D, Gottstein B, Siles-Lucas M. Serology for the diagnosis of human hepatic cystic echinococcosis and its relation with cyst staging: A systematic review of the literature with meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Apr 28;15(4):e0009370. doi: 10.1371/journal.pntd.0009370

Attività 3 Titolo: Diagnosi e trattamento della strongiloidosi e di altri NTD.

La sensibilità dell'esame microscopico è bassa per la diagnosi di *S. stercoralis* e *Schistosoma* spp. La valutazione di nuovi test diagnostici è ostacolata dalla mancanza di un gold standard diagnostico, quindi sono necessari metodi statistici per affrontare questo problema quando si implementa uno studio diagnostico. Per altri NTD, metodi diagnostici alternativi non sono nemmeno disponibili o

sono scarsamente studiati. Analogamente, le raccomandazioni per il trattamento non si basano sempre su appropriati studi randomizzati controllati (RCT), in quanto di difficile attuazione (vincoli di costo, rarità dei casi diagnosticati e così via). Infine, va tenuto in considerazione che le strategie appropriate e fattibili per lo screening, la diagnosi individuale e il trattamento possono differire in relazione al setting (area altamente endemica, area a basso endemismo, area non endemica).

Il CC ha collaborato a una revisione della letteratura che studia la sicurezza di alte dosi di ivermectina. Lo scopo era valutare se dosi fisse del farmaco potessero essere sicure per l'uso in possibili strategie di somministrazione di massa per la strongiloidosi. Il lavoro ha evidenziato l'eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza del farmaco a dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate per la strongiloidosi: Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, Gardon J, Boussinesq M, Muñoz J, Krolewiecki A.J Antimicrob Chemother 2020;75(4):827-834.

Il CC ha collaborato con il Dipartimento NTD nell'organizzazione di un incontro virtuale con esperti nel campo della strongiloidosi, con l'obiettivo di discutere i principali punti di forza e di debolezza degli strumenti diagnostici disponibili che potrebbero essere utilizzati per i programmi di controllo della strongiloidosi. Il 29 settembre 2020 si è svolto il meeting ("Metodi diagnostici per il controllo della strongiloidosi") ed è stata predisposta una relazione scientifica in collaborazione con il Dipartimento di NTD. Molti esperti concordano sull'importanza di valutare test sierologici basati su antigeni ricombinanti per i programmi di controllo (i campioni possono essere raccolti su carta da filtro per test successivi; questo facilita trasporto e conservazione, come accade per altri NTD). E' stato condotto uno studio diagnostico retrospettivo volto a stimare l'accuratezza di un kit ELISA di antigene ricombinante disponibile. Lo studio ha dimostrato una buona accuratezza del test. Sono stati pubblicati i risultati: Tamarozzi F, Longoni SS, Mazzi C, Pettene S, Montresor A, Mahanty S, Bisoffi Z, Buonfrate D. Diagnostic accuracy of a novel enzyme-linked immunoassay for the detection of IgG and IgG4 against Strongyloides stercoralis based on the recombinant antigens NIE/SsIR. Parasites & Vectors 2021 agosto 18;14(1):412. doi: 10.1186/s13071-021-04916-x.

Inoltre, il Centro Collaboratore ha svolto numerosi studi diagnostici volti a stimare l'accuratezza dei test diagnostici per la strongiloidosi che possono essere impiegati in aree endemiche. In particolare, lo studio "ESTRELLA" è in corso in Ecuador, con l'obiettivo di valutare l'accuratezza e la fattibilità di diverse metodiche diagnostiche, tra cui un test immunocromatografico rapido, per l'uso sul campo. Lo studio è stato registrato su Clinical Trials.gov (NCT04999774).

Attività 4 Titolo: Evidenze per l'inclusione della strongiloidosi nei programmi integrati per il controllo delle geoelmintiasi.

Al momento i programmi di controllo dell'OMS non includono *S. stercoralis*. I metodi diagnostici e il trattamento richiesti per un possibile programma di controllo mirato a *S. stercoralis* differiscono da quelli utilizzati per gli altri geoelminti, quindi strategie ad hoc dovrebbero essere implementate.

- Il Centro Collaboratore ha lavorato alla proposta di inclusione di *S. stercoralis* nell'elenco NTD, in aggiunta agli altri geoelminti. La proposta è stata accolta favorevolmente e il controllo di questa infezione è tra le attività raccomandate dalla Roadmap 2030 dell'OMS. Ciò è stato descritto tra gli altri risultati in un articolo scritto in collaborazione con il Dipartimento dell'OMS-NTD e altri centri collaboratori OMS: The global progress of soil-transmitted helminthiases control in 2020 and World Health Organization targets for 2030. Montresor A, Mupfasoni D, Mikhailov A, Mwinzi P, Lucianez A, Jamsheed M, Gasimov E, Warusavithana S, Yajima A, Bisoffi Z, Buonfrate D, Steinmann P, Utzinger J, Levecke B, Vlaminck J, Cools P, Vercruysse J, Cringoli G, Rinaldi L, Blouin B , Gyorkos TW.PLoS Negl Trop Dis. 2020 ago 10;14(8):e0008505.doi:10.1371/journal.pntd.0008505.

-Il Centro Collaboratore ha stimato il fabbisogno di ivermectina necessario per i programmi di controllo, al fine di consigliare i paesi sulla possibile quantità necessaria e incentivare i produttori a produrre il farmaco a costi accessibili. Questi dati sono stati pubblicati: Bisanzio D et al. Preventive chemotherapy for the control of strongyloidiasis in school-age children: Estimating the ivermectin need. PLoS Negl Trop Dis. 15 aprile 2021;15(4):e0009314. doi: 10.1371/journal.pntd.0009314

-Inoltre, il Centro Collaboratore ha svolto un'analisi economica dei diversi possibili approcci (terapia preventiva rivolta solo ai bambini o rivolta a bambini e adulti) per l'integrazione della strongiloidosi nei programmi di controllo dell'altro STH. I risultati sono stati pubblicati: Buonfrate D et al. Control programs for strongyloidiasis in areas of high endemicity: an economic analysis of different approaches. Infectious Diseases of Poverty 2021;10(1):76. doi: 10.1186/s40249-021-00858-9.

Inoltre, il Centro Collaboratore sta collaborando con Mundo Sano in un progetto pilota realizzato in Etiopia, in cui ai bambini in età scolare provenienti da aree ad alta prevalenza di strongiloidosi verrà somministrata la terapia presuntiva annuale con ivermectina con follow up di 5 anni, al fine di stimare l'impatto di tale strategia.

Infine, il Centro Collaboratore ha collaborato con l'OMS-CC ITA 107 su "Pilot Survey of Human Cystic Echinococcosis in Livestock-Keeping Communities of Northern Tanzania" (PI Francesca Tamarazzi dell'OMS-cc ITA 102).

Il Centro Collaboratore ha collaborato con l'OMS-CC ITA 115 allo studio "Valutazione delle prestazioni diagnostiche di otto test sierologici disponibili in commercio per l'echinococcosi cistica epatica umana e loro accuratezza a diversi stadi della cisti".