

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL  
MOLISE

INAUGURAZIONE ANNO ACCADEMICO 2004-2005

*Guido Maria Grasso*

***Le epidemie del XXI secolo:  
un lato oscuro della globalizzazione***

Campobasso 6 ottobre 2004

## 1. Malattie emergenti e globalizzazione

Nel corso del XX secolo la scoperta di antibiotici sempre più attivi, la produzione di vaccini efficaci e l'applicazione di idonee misure di igiene ambientale hanno contrastato con grande efficacia un crescente numero di malattie infettive. Infatti, la prevalenza di molte patologie, tra cui la tubercolosi, la poliomielite, la malaria, il vaiolo, la febbre tifoide, la difterite e la pertosse, è gradualmente diminuita soprattutto nei paesi industrializzati; l'eradicazione del vaiolo nel mondo intero alla fine degli anni '70 ha rinforzato notevolmente questa visione ottimistica. Questi successi hanno favorito la diffusione dell'idea che le malattie infettive siano state vinte e che le patologie cronico-degenerative, come le malattie cardiovascolari e il cancro, rappresentino la principale sfida della scienza medica (Centers for Disease Control and Prevention, 1999). Questo concetto è improprio per due aspetti: innanzitutto riflette un punto di vista etnocentrico che ignora i paesi in via di sviluppo, in cui le malattie infettive non sono state debellate ma rappresentano ancora la prima causa di morte; in secondo luogo risulta troppo ottimistico, ignorando la possibile emergenza di nuove patologie infettive (Chavers et al., 2002).

Il mondo microbico è, infatti, complesso, dinamico e in costante evoluzione: i microrganismi proliferano rapidamente, mutano frequentemente, si adattano con relativa facilità a nuove situazioni ambientali e a nuovi ospiti e possono, inoltre, sviluppare resistenza ai farmaci utilizzati per combatterli. I fattori legati alle attività umane possono accelerare e amplificare questi fenomeni naturali. Inoltre, quando le nazioni riducono la vigilanza e abbassano le difese, le conseguenze possono essere rapide e drammatiche: i microrganismi sono sempre pronti a sfruttare nuove opportunità per diffondersi, adattarsi e resistere. Infatti, oggi, all'alba del XXI secolo, le malattie infettive hanno nuovamente raggiunto una dimensione tale da meritare i più alti livelli di attenzione internazionale e da richiedere una stretta cooperazione tra le strutture di Sanità Pubblica dei vari Paesi.

L'accrescersi della minaccia microbica ha incrementato la vulnerabilità di tutte le nazioni alle epidemie siano esse causate da patogeni realmente emergenti, riemergenti o deliberatamente disseminati (Heymann et al., 2001). Inoltre, anche se il concetto di epidemia evoca nei più l'immagine di virus esotici come Ebola, il maggior rischio deriva oggi probabilmente da patologie che, a torto, consideriamo in via di contenimento, come l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV/AIDS), o meno pericolose, come l'influenza. Un ruolo di primo piano nella proliferazione e diffusione di questi agenti infettivi spetta al processo di globalizzazione, inteso come il flusso attraverso i confini nazionali di beni e servizi, capitali, persone, tecnologie, idee e culture con le sue ripercussioni economiche, politiche, culturali, sociali e anche sanitarie. Questo processo ha amplificato in maniera esponenziale le aggressioni all'uomo da parte dei microrganismi patogeni, siano essi realmente nuovi ed emergenti o già noti ma dotati di una nuova e maggiore virulenza, oppure capaci di superare la barriera di specie (animali – uomo), o veicolati da insetti vettori che si adattano e proliferano in nuove aree geografiche indenni. Nuove malattie infettive compaiono alla velocità di circa una per anno e negli ultimi tre decenni sono comparsi oltre trenta nuovi patogeni (Heymann et al., 2001).

Tra i fattori cruciali del processo di globalizzazione, soprattutto l'enorme sviluppo dei viaggi internazionali e il commercio hanno accresciuto enormemente la velocità con cui i patogeni possono attraversare i continenti e invadere nuovi territori, trasportati da persone

ignare della malattia, perché ancora in fase di incubazione, o da animali, oppure nascosti nelle navi mercantili o negli aerei. Come risultato, molte malattie epidemiche, una volta considerate remote e improbabili, sono ormai dietro l'angolo di casa, anche in un paese come il nostro. Infatti, in questi ultimi anni in tutti i continenti si sono verificate epidemie inaspettate, dalla SARS (Sindrome Respiratoria Acuta Grave) in Canada e alla febbre da virus West Nile in Nord America, alla variante umana della encefalopatia spongiforme bovina (vCJD, malattia di Creutzfeldt-Jakob) in Europa. Inoltre, una volta che una malattia si stabilisce in un'area geografica è difficile se non impossibile eliminarla, come dimostrato dalla febbre da virus West Nile negli USA e dalla malaria nei territori dell'ex Unione Sovietica.

## **2. La circolazione delle persone e dei beni**

La crescita della popolazione umana rappresenta uno dei più importanti fattori che globalmente ha favorito la riemersione delle malattie infettive. La popolazione del mondo si è più che raddoppiata nella seconda metà del XX secolo, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove le patologie infettive hanno avuto a lungo il maggiore serbatoio e in cui la crescita della popolazione, l'urbanizzazione estrema e l'inadeguatezza delle infrastrutture igienico-sanitarie (soprattutto nei sistemi di smaltimento dei reflui, nell'approvvigionamento idrico e nella conservazione e distribuzione delle derrate alimentari) hanno determinato una riemersione di malattie infettive come la tubercolosi, il colera, il tifo e la peste che allignano nelle condizioni di scarsa igiene e di sovraffollamento. Il colera, ad esempio, negli ultimi decenni si è diffuso in maniera epidemica in molte aree dell'America latina dove prima era riportato solo in maniera sporadica (Kumate *et al.*, 1998; Weir e Haider, 2004). Nei paesi industrializzati, invece, le malattie infettive colpiscono innanzitutto la popolazione resa più vulnerabile dalla povertà, da altre malattie, dalla emarginazione sociale o si diffondono per falle presenti nel sistema sanitario. Ad esempio, ceppi multiresistenti del bacillo tubercolare e altri patogeni si sono diffusi negli ospedali, nelle prigioni e nella popolazione dei senzatetto negli USA (Griffin *et al.*, 2004; Paolo e Nosanchuk, 2004; Robertson *et al.*, 2004) e nei paesi dell'ex Unione Sovietica (Coker *et al.*, 2004).

Le migrazioni hanno sempre caratterizzato la storia dell'uomo, dal suo apparire sino ad oggi. I libri di storia citano spesso il ruolo di mercanti, viaggiatori, pellegrini, missionari, esploratori, guerrieri come portatori di pestilenze e morbi, spesso con conseguenze devastanti. Le americhe sono state duramente colpite quando gli esploratori provenienti dall'Europa hanno introdotto nella popolazione indigena, non protetta, malattie come il morbillo, il vaiolo e la tubercolosi (Crosby, 1972). L'AIDS è un esempio attuale di come una infezione, in pochi decenni, è stata "trasportata" dall'uomo in tutte le parti del mondo: la facilità con cui oggi ci si sposta da un paese all'altro e la crescita esponenziale del numero di viaggiatori ha certamente facilitato la sua diffusione, aiutata in molte aree da pratiche sessuali non protette, dal turismo sessuale e da altri comportamenti a rischio, come lo scambio di siringhe tra tossicodipendenti. Infatti, si ritiene che almeno 60 milioni di persone siano state infettate dal virus fin dalla metà degli anni '80 e che circa 40 milioni vivano oggi con il virus (UNAIDS/WHO, 2004). L'AIDS è ormai la quarta causa di morte nel mondo, vicina alle malattie cardiovascolari, agli incidenti e al cancro. Oltre che nell'Africa sub-sahariana, dove solo nel 2003 si sono infettate almeno 3 milioni di persone, l'epidemia si sta diffondendo ad una velocità impressionante nell'Europa orientale, soprattutto tra i tossicodipendenti, e in Asia, tra i tossicodipendenti, gli omosessuali maschi,

le prostitute e i loro clienti (UNAIDS/WHO, 2004). Le più gravi sfide di questa epidemia a livello mondiale sono oggi quelle rivolte alla popolazione femminile, che ormai ha quasi raggiunto quella maschile come frequenza di malattia (57% nell'Africa sub-sahariana), ai giovani di 15-24 anni, che rappresentano circa la metà di tutti i nuovi infetti, alle persone che non hanno la possibilità di effettuare una terapia antiretrovirale in grado di allungare di anni il decorso della malattia, che rappresentano il 93% degli ammalati nei paesi in via di sviluppo (UNAIDS/WHO, 2004). L'impatto sull'economia di molti paesi in via di sviluppo è devastante, con i giovani colpiti dalla malattia che, in assenza di una terapia adeguata, non riescono a sopravvivere per più di un decennio. E' soprattutto l'agricoltura che, in mancanza di risorse tecnologiche, richiede molta forza lavoro e tende al collasso. In Africa, l'AIDS è diventata la più grande minaccia allo sviluppo economico del continente (Buss, 2002).

In Italia si stima che i sieropositivi siano circa 110.000 - 130.000 con quasi 53.000 casi cumulativi di AIDS dal 1982, anno della prima diagnosi nel nostro paese, al 2003. Per quando riguarda i nuovi casi diagnosticati ogni anno (incidenza annuale) in Italia, si è osservato un aumento fino al 1995 (5.651 casi), seguito da una rapida diminuzione fino al 2001 (1.808); nel 2002 il numero dei casi è sovrapponibile a quello del 2003 (1.758). La repentina diminuzione dei casi negli ultimi anni non è dovuta, però, ad una riduzione del numero delle infezioni ma soprattutto all'effetto della terapia antiretrovirale, ampiamente seguita nel nostro paese, che allunga il periodo di latenza della patologia (Urcioli *et al.*, 2004).

Un altro preoccupante fenomeno è la globalizzazione dello sfruttamento sessuale e le sue conseguenze sulla salute. Il turismo rappresenta una delle attività più redditizie, anche per i paesi del terzo mondo: i paesi tropicali e subtropicali attraggono moltitudini di turisti, invogliati dalle bellezze naturali e da prezzi bassi. In molti di questi paesi l'industria del turismo è inscindibile dallo sfruttamento sessuale di bambini, adolescenti e adulti. Molti viaggiatori raggiungono le loro destinazioni proprio per le opportunità sessuali che offrono; tra questi paesi troviamo il Brasile, i Caraibi, la Thailandia, l'Indonesia e diversi stati africani. Le conseguenze sulla diffusione dell'AIDS e delle malattie a trasmissione sessuale sono evidenti, per non parlare dei danni mentali e personali derivanti dall'abuso sessuale di bambini, adolescenti e donne e della stretta connessione con il crimine organizzato (Buss, 2002).

Soprattutto cruciale è oggi, rispetto ai secoli scorsi, la velocità con cui si viaggia: è possibile, infatti, recarsi in ogni parte del mondo in un periodo di tempo inferiore al periodo di incubazione di moltissime malattie infettive (Wilson, 2003). Non viaggiano solo gli uomini ma anche le merci, compresi gli animali e gli alimenti, e con le merci possono viaggiare anche gli insetti vettori di malattie e i microrganismi patogeni. In tal modo si sono diffuse le zoonosi emergenti che possono avere impatti diretti e indiretti sulla salute umana, come l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE), l'influenza aviaria e l'infezione da virus West Nile. Il commercio globale (internazionale), soprattutto quello alimentare, rappresenta, quindi, un altro meccanismo di trasporto e disseminazione di microrganismi patogeni, di insetti vettori, come le zanzare, e di ospiti intermedi. I progressi nelle tecnologie di produzione e di conservazione degli alimenti insieme alla globalizzazione dei mercati hanno determinato un incremento senza precedenti della complessità e della lunghezza della catena alimentare creando nuove opportunità di contaminazione e diffusione dei patogeni. L'approvvigionamento alimentare è sempre più globalizzato e

prodotti alimentari freschi possono essere confezionati a centinaia di chilometri di distanza dal luogo di consumo (Tauze, 1997). Insetti potenzialmente pericolosi, tra cui numerosi vettori di infezioni umane, cioè capaci di trasmettere microrganismi patogeni da un ospite all'altro, possono essere trasportati in giro per il mondo con navi, aerei e altri veicoli (Russell, 1987). Nel 1985 la zanzara *Aedes albopictus*, vettore di molti virus patogeni per l'uomo (arbovirus, dengue), venne introdotta negli USA probabilmente con pneumatici usati provenienti dall'Asia (Hawley *et al.*, 1987). Anche altri animali possono trasportare microrganismi altamente patogeni, come dimostrato dalle epidemie da virus Ebola-Reston negli USA (1989, 1990) e in Italia (1992) in macachi provenienti dalle Filippine (Rollin *et al.*, 1999; Centers for Disease Control and Prevention, 2002). In particolare in Italia (Siena) nei mesi di marzo-aprile 1992 si verificò il decesso per febbre emorragica da virus Ebola-Reston di 8 su 57 scimmie importate per fini di sperimentazione dalle Filippine; non si verificò alcun caso di infezione umana e le scimmie non ancora ammalate vennero sacrificate (World Health Organization, 1992). Il virus Ebola è comparso per la prima volta nel 1976 con due epidemie nello Zaire (318 casi, 88% decessi) e nel Sudan (284 casi, 53% decessi) diffuse per contatto personale stretto e da attrezzature sanitarie contaminate. Da allora il virus riemerge, proveniente da un serbatoio animale ancora sconosciuto, ogni 2-3 anni sempre in Africa (soprattutto Gabon, Zaire, Uganda) con epidemie ad elevatissima mortalità (Centers for Disease Control and Prevention, 2002).

Non tutte le situazioni ambientali e le popolazioni indigene sono ugualmente recettive alla introduzione ed alla diffusione di nuove infezioni. La trasmissione di infezioni a circuito interumano (per via respiratoria, per contatto diretto, per via sessuale) o a diffusione fecale-orale può essere favorita dalle condizioni di vita (affollamento, ventilazione, condizioni igieniche), dal sovraffollamento e dall'età della popolazione, dallo stato nutrizionale, dalla situazione immunitaria, dalle pratiche sessuali, da fattori genetici. Anche l'ambiente fisico e il clima hanno un impatto diretto e indiretto sul rischio infettivo mediante la sua influenza su patogeni, vettori, ospiti intermedi e sull'uomo stesso (Wilson, 2000). E' evidente che anche i fattori socioeconomici e politici, in particolare le infrastrutture sanitarie e l'accessibilità alle cure mediche, influenzano la diffusione e la gravità della patologia infettiva. La popolazione può essere sufficientemente immune ad una malattia per esposizione naturale o per vaccinazioni pregresse. La disponibilità di idonei sistemi di smaltimento dei liquami e di acqua pura ostacola la diffusione delle infezioni a circuito fecale-orale, comprese le infezioni alimentari e quelle veicolate dall'acqua (ad esempio, febbre tifoide, colera). La disponibilità di alloggi idonei, l'utilizzo di zanzariere e di sistemi di condizionamento dell'aria e di programmi di lotta agli artropodi può ridurre l'incidenza delle infezioni trasmesse da vettori. La disponibilità di una adeguata assistenza sanitaria e di sufficiente apporto nutrizionale può contenere l'impatto delle infezioni e può fermarne la diffusione. In tale situazione, il verificarsi di conflitti armati e di calamità naturali (inondazioni, uragani, terremoti) aumenta il rischio di diffusione delle malattie infettive attraverso molteplici meccanismi, tra cui spostamenti di popolazioni, contaminazione delle fonti di approvvigionamento idrico ed alimentare, moltiplicazione dei vettori di malattia (Wilson, 2003). In particolare, i conflitti etnici e i nazionalismi estremi sono alla base di migrazioni di massa e di spostamento di rifugiati, sempre in condizioni di gravissima carenza igienico-sanitaria, di malnutrizione e di elevatissimo rischio di malattie infettive (Noji, 2001a). Secondo l'Alto Commissariato per i rifugiati delle Nazioni Unite (UNHCR, United Nations High Commissioner for Refugees) nel 2003 ci sono stati quasi 10 milioni di

rifugiati, soprattutto in Africa (oltre 3 milioni) e in Asia (quasi 3 milioni) ma anche in Europa (quasi 2,5 milioni), e oltre 5 milioni di profughi interni, soprattutto in Sud America (oltre 2 milioni) e nell'Europa dell'Est (1.800.000) (United Nations High Commissioner for Refugees, 2003). Le malattie infettive rappresentano la prima causa di morbosità e di mortalità in queste situazioni, soprattutto in Africa e in Asia, per gli spostamenti di massa e i conseguenti problemi legati alla insufficienza e alla contaminazione dell'acqua, alla mancanza di igiene, al sovraffollamento, alla malnutrizione ed alla scarsità di cure mediche (Brennan e Nandy, 2001).

Le quattro principali patologie infettive associate alle emergenze umanitarie sono le malattie diarroiche, il morbillo, le infezioni respiratorie e la malaria (Connolly e Heymann, 2002). Le malattie diarroiche rappresentano la prima causa di morte nei rifugiati e nei profughi con le epidemie più gravi causate dal colera e dalla dissenteria da *Shigella dysenteriae*. Anche il morbillo determina, in persone malnutrite e indebolite, epidemie ad elevata mortalità (Brennan e Nandy, 2001). L'impatto dell'infezione da HIV/AIDS in situazioni di emergenza umanitaria non è ancora stato determinato anche se si ritiene di grandissima portata. Infatti, rifugiati e profughi provengono frequentemente da aree ad elevata prevalenza di AIDS, come il Rwanda, il Congo, la Tanzania, il Kenia, il Burundi, con donne e bambini frequentemente spinti ad attività sessuali per assicurarsi un rifugio, il cibo e la sopravvivenza o sottoposti a stupri e violenze sessuali; a ciò si aggiungono le scarse o nulle misure di igiene nella pratica iniettiva con rischio di trasmissione dell'infezione per condivisione tra ammalati di siringhe non sterili (Connolly e Heymann, 2002; Inter-Agency Standing Committee, 2003).

### **3. Degrado ambientale, globalizzazione e pandemie**

Il degrado ambientale provocato dall'uomo ha determinato nuove opportunità per la propagazione delle malattie infettive, soprattutto di quelle trasmesse da vettori. I numerosi focolai epidemici di febbre di dengue e di febbre gialla nelle aree urbane dei paesi in via di sviluppo sono state favorite e sostenute da comportamenti consumistici, come lo scarico di vecchi elettrodomestici, copertoni usati, contenitori di plastica e barattoli che costituiscono efficienti siti artificiali per la riproduzione degli insetti. Negli stati dell'ex Unione Sovietica, la presenza di ampie distese di acqua stagnante, determinata da pratiche incongrue di irrigazione, ha favorito la riemersione della malaria, soprattutto negli stati del sud, dove da un solo caso, probabilmente importato, agli inizi del 1990 si è giunti a 20.000 casi nel 1998 (Heymann et al., 2001; Temel, 2004).

L'invasione e il turbamento da parte dell'uomo di nicchie ecologiche ha aumentato la frequenza con cui malattie infettive, principalmente confinate agli animali, attraversano la barriera di specie e infettano l'uomo. La deforestazione, distruggendo l'habitat naturale, spinge gli animali, alla ricerca di cibo, a contatti più stretti con l'uomo. Le epidemie di febbre di Lassa in Africa e di hantavirus negli USA sono state correlate a questo fenomeno e, anche se fino ad oggi non ne è stata individuata l'origine, i virus di Ebola e Marburg probabilmente derivano da sorgenti animali (Heymann et al., 2001).

Una conseguenza del sempre maggiore contatto tra gli animali e l'uomo, favorito anche dagli allevamenti intensivi, soprattutto aviari, è la accresciuta probabilità di trasmissione interspecie di patogeni. Questo fenomeno è potenzialmente ancora più devastanti nel caso dei virus influenzali, dove, probabilmente, l'emergenza di un ceppo capace di provocare una pandemia ad elevata mortalità è solo una questione di tempo. Non è possibile

prevedere né il momento dell'inizio né l'impatto sulla popolazione di una futura pandemia, ma, in base ai dati epidemiologici delle epidemie trascorse, una nuova pandemia dovrebbe verificarsi entro il 2010. Nel caso di una pandemia simile a quella del 1918 si stima un numero di decessi globale variabile da 20 a 40 milioni di persone con circa la metà della popolazione mondiale colpita dalla malattia.

Ogni anno, l'influenza colpisce centinaia di milioni di individui, con serie ripercussioni socio-sanitarie. Durante la scorsa stagione, in Italia, l'influenza ha colpito circa 10 milioni di persone. Si è trattato di una semplice epidemia in quanto il contagio, pur diffuso, ha colpito una minoranza della popolazione, all'incirca il 20%. Si è, invece, in presenza di una pandemia quando circa il 50 per cento della popolazione mondiale contrae l'influenza. Le epidemie annuali di influenza sono dovute a piccoli riarrangiamenti genetici che determinano cambiamenti delle proteine virali di rivestimento (emoagglutinina = H e neuraminidasi = N) e permettono al virus di provocare ugualmente una patologia raramente grave nelle persone che, per un episodio influenzale o la vaccinazione nell'anno precedente, sono parzialmente protette. Quando si verificano cambiamenti maggiori in una o entrambe le proteine di superficie il virus trova la popolazione priva di qualsiasi protezione e provoca una pandemia (WHO, 2004a). Nell'ultimo secolo ci sono state tre grandi pandemie: nel 1918 ("la Spagnola"), provocata dal virus A sottotipo H1N1, nel 1957 ("l'Asiatica"), causata dal virus A H2N2, e nel 1968 ("la Hong Kong"), provocata dal virus A H3N2 (Stephenson e Zambon, 2002). In Italia, negli ultimi decenni, l'epidemia di maggior entità è stata quella verificata nell'inverno del 1969-70, dopo l'introduzione del virus A H3N2 Hong Kong che ha provocato oltre 6.000 morti nel 1969 e oltre 5.000 morti nel 1970. Anche negli anni 1972, 1973, 1975, 1977, la mortalità per influenza è stata piuttosto elevata, superando i 1.500 morti l'anno. Negli anni 1971, 1976, 1980, 1981, 1983 e 1990 la mortalità si è invece mantenuta su livelli più bassi, compresi tra i 1.000 e i 1.500 l'anno. Negli anni rimanenti, non si sono verificate vere e proprie epidemie e la mortalità annuale ha oscillato mediamente tra i 500 e i 600 casi l'anno (Ministero della Salute, 2002).

L'andamento epidemico dell'influenza coincide con l'emergenza e la circolazione di nuove varianti del virus influenzale di tipo A (Stephenson e Zambon, 2002). I virus influenzali di tipo A non infettano solamente l'uomo ma anche diverse specie animali: maiali e altri mammiferi, uccelli selvatici e domestici (Capua e Alexander, 2003). In natura, gli uccelli selvatici (anatre in particolare) ne rappresentano il principale serbatoio. I virus aviari infettano l'intestino degli uccelli e sono eliminati con le feci, contaminando laghi e raccolte idriche, ove i volatili si posano. Nell'uomo l'infezione è quasi sempre seguita dalla malattia ed è stata causata fino ad ora da pochi sottotipi (H1N1, H2N2, H3N2), negli uccelli, invece, l'infezione decorre il più delle volte senza sintomi e solo un ristretto numero di sottotipi detti "altamente patogeni" (sottotipi H5, H7 e H9) causano la malattia. Quando uno di questi virus aviari arriva nei grandi allevamenti di polli la malattia diventa rapidamente epidemica. Di norma, esiste una "barriera di specie" per cui l'uomo contrae la propria influenza con i suoi virus e i polli si ammalano con i loro virus. Esistono, tuttavia, eccezioni a questa regola, documentate negli ultimi anni grazie anche alle nuove tecnologie di diagnostica molecolare. Vanno ricordati, solo per citare gli episodi più recenti, 82 casi verificatisi in Olanda, nel marzo 2003, tra il personale di un allevamento di polli, colpiti da virus A/H7N7 con un decesso (Capua e Alexander, 2003). Recentemente, tra dicembre 2003 e febbraio 2004, 34 casi umani di influenza, di cui 23 mortali, provocati da un virus A(H5N1) altamente virulento, sono stati segnalati in Vietnam ed in Thailandia, in

associazione con epidemie di influenza aviaria; le infezioni umane sono state determinate dall'esposizione a polli morti o ammalati, mentre non è stata riscontrata una chiara evidenza di contagio interumano se non nell'episodio verificatosi in Vietnam in cui potrebbe essersi verificato un focolaio a diffusione interumana (Stephenson et al., 2004). L'infezione diretta dell'uomo da parte del pollo ammalato è, quindi, possibile anche se, generalmente, la catena infettiva si arresta a questo primo passaggio, cioè non si verifica una successiva trasmissione da uomo a uomo. La possibilità che un virus influenzale umano e uno aviario infettino contemporaneamente un essere vivente e si scambino, durante la replicazione, materiale genetico, dando origine ad un nuovo virus che mantiene la proprietà di moltiplicarsi nell'uomo, ma presenta le proteine di superficie del virus aviario, è documentata dalla storia. E' oggi noto che la pandemia "Asiatica" del 1957 è stata causata da un virus A/H2N2, nuovo per l'uomo, derivante dal precedente virus umano A/H1N1 che si è rimescolato con un virus dell'anatra da cui ha ricevuto i geni che codificano l'H2 e l'N2. Lo stesso vale per la pandemia Hong Kong del 1968 con passaggio dal sottotipo A/H2N2 all'A/H3N2. Non è noto se tale rimescolamento sia avvenuto nell'uomo o in un altro animale, come il maiale, che ha funzionato da "vaso di ricombinazione".

Il rischio per l'uomo delle epidemie influenzali dei polli è, pertanto, di due tipi: uno è reale, riguarda chi ha contatti più o meno stretti con i polli ammalati e si esprime, comunque, su scala limitata; l'altro è potenziale e deriva dalla possibilità che il virus dei polli si adatti all'uomo dando origine ad una pandemia. La possibilità che tale evento si verifichi esiste da lungo tempo; tuttavia, in una situazione come la presente in cui vi è un'ampia circolazione di virus influenzali umani e una vasta epidemia di influenza aviaria, aumenta la probabilità che tale evento si realizzi. E' questo che la sanità pubblica mondiale teme e per cui è allertata in tutto il mondo (Lazzari e Stohr, 2004; WHO, 2004b). Anche il Ministero della Salute del nostro Paese ha predisposto un *Piano italiano multifase d'emergenza per una pandemia influenzale* (Ministero della Salute, 2002) per "a) ridurre la morbosità e la mortalità della malattia; b) far fronte al numero di soggetti con complicanze, alle conseguenti ospedalizzazioni e al numero di morti; c) assicurare il mantenimento dei servizi essenziali; d) minimizzare l'interruzione dei servizi sociali e delle perdite economiche; e) stabilire le modalità di diffusione di informazioni aggiornate per gli operatori sanitari e per la popolazione generale". Infatti, sempre fonti ufficiali del Ministero ritengono che "la comparsa di un nuovo ceppo influenzale, verso cui la maggioranza della popolazione risulta suscettibile, possa avere conseguenze paragonabili alla pandemia verificatasi nel 1918 (influenza spagnola) con costi senza precedenti, in termini di morbosità e mortalità. La velocizzazione degli spostamenti, e la conseguente riduzione dei tempi necessari per gli interventi, renderebbe inoltre ancora più difficile e pressoché impossibile controllare efficacemente la diffusione del virus". Le modalità di disseminazione geografica di una pandemia seguono, infatti, l'evoluzione dei mezzi di comunicazione e di trasporto, con le pandemie più recenti che si sono disseminate nel mondo più rapidamente delle precedenti. Considerando che le passate pandemie si sono diffuse in tutto il mondo in circa sei mesi e a ondate successive, con un intervallo di 12-18 mesi tra la scoperta del primo caso e l'estinzione della variante pandemica, e che il tempo medio per la produzione di un vaccino influenzale è di circa sei mesi, è possibile prevedere che, in caso di pandemia, il vaccino non potrà essere allestito per la prima ondata e, quindi, si dovranno prendere in considerazione misure di controllo alternative come l'uso di farmaci anti-virali e altre misure di prevenzione non specifiche (Stephenson et al., 2004).

#### 4. Globalizzazione e bioterrorismo

In seguito agli 11 casi di antrace da inalazione diffusi negli USA nel 2001 con il servizio postale, il mondo si è trovato al cospetto dell'uso deliberato di microrganismi patogeni come arma e come agenti di terrorismo ed ha riconosciuto la necessità di una forte cooperazione internazionale per impedirne l'uso intenzionale (Centers for Disease Control and Prevention, 2001; Casadevall e Pirofski, 2004). In realtà il potenziale bioterroristico del *Bacillus anthracis* era emerso due decenni prima, nel 1979, quando, in seguito ad un evento accidentale in un laboratorio militare di microbiologia e virologia situato nella cittadina di Sverdlovsk negli Urali, si verificò una liberazione di spore nell'atmosfera sotto forma di aerosol con almeno 70 decessi nella popolazione circostante (Noji, 2001b; Perrotta, 2002). Tra le caratteristiche che favoriscono l'uso del *Bacillus anthracis* come agente di bioterrorismo troviamo la possibilità di produzione in grandi quantità e l'alto grado di morbosità e di mortalità per inalazione. Si stima che la liberazione di 50 Kg di spore lungo una linea di 2 Km sopravvento rispetto ad una città di 500.000 abitanti possa causare 125.000 infezioni con 95.000 decessi (Feldman *et al.*, 2002).

Il vaiolo è probabilmente la principale minaccia bioterroristica in quanto la dose infettante è ridotta ed il virus responsabile è facilmente trasmissibile da persona a persona. Questa malattia è stata considerata eradicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1980, dopo una eccezionale campagna di sanità pubblica internazionale con interventi di vaccinazione, di contenimento e di educazione sanitaria. L'ultimo caso di infezione naturale è stato riportato in Somalia nel 1977, mentre l'ultimo decesso si è verificato in Inghilterra nel 1978 per la fuoriuscita del virus da un laboratorio di ricerca (Pennington, 2003). Campioni del virus sono conservati in almeno due laboratori: i Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta (USA) e lo State Center for Virology and Biotechnology Research in Siberia (Russia). Non si esclude la possibilità che una campione di virus possa essere in possesso di paesi potenzialmente in grado di utilizzarlo come arma biologica. Anche se non è semplice coltivare un virus è sufficiente infettare alcuni terroristi e farli viaggiare intorno al mondo per provocare una pandemia assolutamente devastante. Infatti, la popolazione mondiale è ormai praticamente tutta suscettibile e in grado di contrarre questa malattia (Buss, 2002). La pericolosità di questo virus risiede nel suo potenziale di trasmissione da persona a persona, nell'elevato tasso di mortalità (30%) e nella mancanza di un trattamento terapeutico specifico (Feldmann *et al.*, 2002).

La caratteristica che accomuna tutti gli agenti biologici potenzialmente utilizzabili come armi è la capacità di provocare una patologia grave nella popolazione la cui gestione richiede preparativi adeguati e sforzi enormi di sanità pubblica. Infatti, le possibili armi biologiche, costituite sia da microrganismi vivi, come *Bacillus anthracis* (antrace), *Variola major* (vaiolo), *Yersinia pestis* (peste), *Filovirus* (febbre emorragica di Ebola), ma anche da loro parti o prodotti, come nel caso della tossina del *Clostridium botulinum* (botulismo), sono tutte dotate di un elevato grado di virulenza, cioè sono capaci di provocare gravi malattie in un lasso di tempo relativamente breve. La variabile tempo è, infatti, un fattore determinante nella scelta di un agente biologico come arma in quanto un breve periodo di latenza tra la liberazione del microrganismo e la comparsa degli effetti riduce la probabilità di risposta e aumenta il panico nella popolazione aggredita. Altri parametri sono l'elevata mortalità e l'assenza di misure terapeutiche o di profilassi come nel caso del virus Ebola e l'elevata proporzione di casi sintomatici rispetto ai casi subclinici e la facilità di trasmissione da una

persona all'altra (contagiosità), come nel vaiolo. Quest'ultimo parametro non è, però, una caratteristica necessaria di un'arma biologica, come nel caso dell'antrace e della tossina botulinica (Casadevall e Pirofski, 2004).

### **5. Siamo all'inizio di un'era post-antibiotica?**

Su di un altro fronte, sempre collegato alla globalizzazione, sta emergendo e va diffondendosi ad una velocità allarmante la resistenza dei microrganismi nei confronti degli antibiotici e dei farmaci ad azione antimicrobica utilizzati per combatterli, soprattutto di quelli più economici e di quelli più efficaci. L'inappropriato e indiscriminato uso degli antibiotici ha, infatti, favorito la selezione di microrganismi resistenti (Howson *et al.*, 1998). Gli antibiotici vengono utilizzati non solo per la terapia e la profilassi delle infezioni umane, ma anche nella cura delle patologie infettive degli animali e per incrementare la crescita degli animali da macellazione. La resistenza ai chinolonici di *Campylobacter jejuni*, il più importante agente di infezione intestinale nei paesi industrializzati, deriva dall'utilizzo di questi antibiotici come promotori di crescita nell'industria dell'allevamento di polli (Nelson, 2001). La resistenza agli antibiotici, cioè la capacità di un batterio di crescere e svilupparsi anche in presenza di elevate concentrazioni di un antibiotico che originariamente ne provocava la distruzione, può derivare da meccanismi diversificati, come acquisizione di geni di resistenza mediante plasmidi od integroni, che possono essere trasferiti anche ad altri microrganismi, mutazioni cromosomiche, produzione di sostanze che alterano o distruggono le sostanze antimicrobiche. La resistenza agli antibiotici non è un fenomeno recente ma è comparso poco dopo l'introduzione di questi farmaci; infatti, già nel 1946, appena due anni dopo l'introduzione della penicillina, sono emersi i primi ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti. Questo fenomeno non si osserva solo con i batteri e gli antibiotici, ma anche con gli altri agenti patogeni, siano essi virus, parassiti o funghi, nei confronti delle sostanze antimicrobiche utilizzate a scopo terapeutico.

E' ormai concreto il rischio che la cura di molte tra le più frequenti patologie infettive potrà diventare molto costosa o inefficace (World Health Organization, 2001). Infatti, tra le infezioni batteriche in cui sta emergendo una resistenza agli antibiotici troviamo proprio quelle più frequenti, come le malattie diarroiche (tra cui la dissenteria), le infezioni respiratorie (tra cui la polmonite pneumococcica e la tubercolosi), le patologie a trasmissione sessuale (come la gonorrea) e le infezioni che si acquisiscono durante la degenza ospedaliera. Di particolare importanza è anche lo sviluppo di resistenza ai farmaci antimalarici e anti-HIV. Alcuni microrganismi, come *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhi* hanno sviluppato geni di resistenza a tutti gli antibiotici attualmente disponibili ed hanno la capacità di provocare infezioni incurabili, facendo prospettare l'inizio di un'era post-antibiotica (Heymann *et al.*, 2001). Anche se le industrie farmaceutiche sono alla continua ricerca di nuove sostanze ad azione farmacologica, le tendenze attuali suggeriscono che alcune patologie infettive potranno, nei prossimi 10 anni, disporre di pochi farmaci efficaci e, in alcuni casi, di nessun presidio terapeutico (WHO, 2001). Inoltre molte procedure mediche e chirurgiche, come la chemioterapia antineoplastica e il trapianto di midollo osseo o di altri organi, potranno essere attuate solo con la consapevolezza che il conseguente deficit della risposta immunitaria potrà rendere il paziente suscettibile a infezioni di difficile terapia e potenzialmente fatali. Analogamente, anche le infezioni opportunistiche in corso di AIDS saranno di sempre più difficile gestione.

## 6. Quale risposta alle sfide per la salute?

Abbiamo visto come la globalizzazione, nei suoi molteplici aspetti, sia un fattore essenziale nella emergenza e riemergenza delle malattie infettive. Una tale minaccia, estesa su scala globale, non può certamente essere affrontata nell'ambito dei singoli confini nazionali ma solo con una forte e decisa cooperazione internazionale. Se la sfida per la salute viene dalla globalizzazione la nostra risposta deve utilizzare le risorse fornite dalla globalizzazione stessa.

La recente epidemia di SARS ha chiaramente mostrato come l'inadeguatezza degli attuali sistemi di sorveglianza e la capacità di risposta di un singolo stato può mettere in pericolo la salute pubblica non solo della popolazione nazionale ma anche del mondo intero. Per fortuna la SARS, pur trasmettendosi per via aerea con le secrezioni respiratorie, si diffonde con un contatto piuttosto stretto e non con la stessa facilità dell'influenza e delle altre infezioni respiratorie (Heymann, 2004). La SARS ci ha fatto inoltre comprendere come una nuova patologia, di cui non si ha ancora a disposizione un vaccino e una cura efficace, può influenzare negativamente la crescita economica, il commercio, il turismo, gli affari e la stabilità sociale: sono ancora vive nella memoria le immagini trasmesse dai media degli aeroporti vuoti, dei voli cancellati e della popolazione con le mascherine chirurgiche nella vita di tutti i giorni, anche in situazioni di basso rischio. L'epidemia di SARS ha anche mostrato un aspetto positivo della società globalizzata e cioè l'importanza di un sistema di sorveglianza delle patologie infettive esteso su scala mondiale e in grado di informare rapidamente la comunità internazionale al primo verificarsi di un'emergenza epidemica (Heymann, 2004). Questo network, utilizzabile anche in caso di attacchi bioterroristici, non deve limitarsi semplicemente ad allertare gli altri paesi ma deve essere utilizzato per fornire un eventuale supporto e consulenza a quanti si trovano ad affrontare in prima linea una epidemia. Le tecnologie di informazione e di comunicazione per realizzare questi sistemi sono già ampiamente disponibili a livello globale e sono in grado di fornire rapidamente un'assistenza tecnica cruciale. Ad esempio, un gruppo di esperti nella gestione di un evento epidemico, anche se dislocato in un altro continente, può in tempo reale aiutare il personale impegnato sul luogo per una pronta diagnosi ed assistere le autorità locali nelle misure di prevenzione e controllo. Eventuali aiuti, in termini di personale addestrato, attrezzature, prodotti farmaceutici, vaccini o presidi sanitari, possono affluire rapidamente nella zona interessata e anche i campioni clinici possono essere inviati in tempi brevi a laboratori centralizzati in grado di individuare rapidamente gli agenti responsabili e testarne la sensibilità ai farmaci antimicrobici.

Un sistema globale di sorveglianza è cruciale nell'individuazione e gestione di focolai epidemici da nuovi microrganismi, rendendo possibile una rapida identificazione dell'agente causale, lo sviluppo di metodiche diagnostiche e una migliore gestione degli interventi terapeutici e preventivi (Howson *et al.*, 1998). Esistono già numerosi gruppi di discussione, reti tematiche e portali che diffondono informazioni sull'insorgenza di minacce epidemiche, come *Eurosurveillance* (<http://www.eurosurveillance.org/>), che fornisce dati sulle malattie infettive e sulle epidemie in una prospettiva europea, il *Communicable Disease Surveillance & Response (CSR)* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità con il suo *Global Outbreak Alert & Response Network* (<http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/>) e il *Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED-mail)* (<http://www.promedmail.org/>) (Woodall, 2001). In particolare *ProMED-mail* rappresenta un sistema di allerta, basato prevalentemente su E-

mail, per la individuazione e il monitoraggio di epidemie emergenti con una rete di oltre 32.000 iscritti provenienti da 150 nazioni (Madoff, 2004).

La procedura di allarme e la conseguente risposta in caso di minaccia epidemica, concepita e realizzata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), è articolata in quattro fasi: (a) la raccolta sistematica delle segnalazioni sull'insorgenza di focolai epidemici, sia attraverso fonti formali (istituzioni governative, come i *Centers for Disease Control and Prevention* -CDC- negli USA, la *Health Protection Agency* in Inghilterra, l'*Istituto Superiore di Sanità* in Italia, le università, i centri di riferimento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) sia informali (sistemi elettronici di allerta, come il *ProMED-mail*; organizzazioni non governative, come la Croce Rossa e i *Médecins sans Frontières*); (b) la verifica della fondatezza delle segnalazioni da parte di un gruppo di esperti (*WHO Outbreak Verification Team*) che valuta l'importanza dell'evento sulla base dell'impatto atteso sulla popolazione colpita, sul potenziale di diffusione al di fuori dei confini nazionali, sui rischi per i viaggi e i commerci internazionali e sulla capacità dei governi interessati di contenere l'epidemia; (c) la comunicazione e diffusione elettronica dei dati sull'andamento dell'epidemia; (d) l'applicazione delle misure di contenimento anche sotto forma di personale, di supporto logistico e di materiale qualora la situazione lo richiedesse. Le procedure di contenimento sono necessariamente diverse se siamo di fronte ad un rischio noto rispetto a eventi inaspettati. In caso di epidemie già note, come il colera, l'influenza, il morbillo, la meningite, la febbre gialla e le infezioni alimentari, sono già disponibili procedure standardizzate, basate sulle esperienze passate, che facilitano un'azione pronta e coordinata. Le misure di contenimento sono più difficili se l'evento epidemico è inaspettato come nel caso di agenti ignoti, che sono riusciti a passare la barriera di specie dagli animali all'uomo, che si diffondono in un'area geografica considerata indenne, che sono disseminati intenzionalmente con un atto bioterroristico. Fortunatamente alcuni di questi patogeni non sono ben adattati a diffondersi nell'uomo e mancano di un forte potenziale diffusivo, anche se spesso sono associati ad elevati tassi di mortalità, come nel caso delle epidemie da virus Ebola. In tali situazioni spesso mancano le strategie iniziali di prevenzione e trattamento oppure quelle applicate si dimostrano inefficaci.

Il secondo aspetto positivo della globalizzazione è la constatazione che il miglioramento della salute delle popolazioni che vivono nei paesi in via di sviluppo, principale serbatoio della minaccia microbica, si riflette in modo positivo anche sulla salute degli abitanti delle nazioni industrializzate (Heymann *et al.*, 2001). E' ormai evidente che tutte le nazioni del mondo debbano concorrere a incrementare, su scala globale, la salute degli altri popoli, anche dei più poveri, non solo per ragioni umanitarie ma anche per un proprio interesse di salute. Non si deve, inoltre, dimenticare che le ricerche e i trial clinici svolti nei paesi in via di sviluppo hanno portato enormi benefici ai paesi industrializzati: per citare solo alcuni esempi correlati a microrganismi in grado di provocare epidemie, il vaccino antipolio orale, prima di essere reso obbligatorio, è stato testato su 15 milioni di bambini nell'ex Unione Sovietica; il vaccino contro l'epatite B è stato sperimentato in Cina e in Senegal mentre quello contro l'epatite A in Thailandia; il vaccino contro il colera, prima di essere distribuito negli USA, è stato provato in Bangladesh (Howson *et al.*, 2001).

Un aspetto fondamentale della gestione di una epidemia, oltre alla disponibilità di adeguate infrastrutture e risorse per l'approvvigionamento di acqua sicura, per lo smaltimento idoneo dei liquami e per la decontaminazione ambientale, è la necessità che le popolazioni abbiano un accesso senza restrizioni alle strutture di diagnosi e cura, se

presenti, o almeno ad assistenza medica e ai farmaci antinfettivi ed alle terapie di supporto. Tuttavia, nella quasi totalità dei paesi del terzo mondo l'industria farmaceutica è pressoché inesistente e, quando presente, deve affrontare molte difficoltà per il suo sviluppo, come la mancanza di infrastrutture tecniche e scientifiche con scarsa capacità di ricerca e sviluppo; le enormi difficoltà per l'importazione delle materie prime; l'assenza di controlli di qualità; restrizioni nei prezzi; la limitatezza dei sistemi di distribuzione (Ballance *et al.*, 1992; Kremer, 2002). Con l'esclusione della Cina, nessun paese in via di sviluppo è autosufficiente nella produzione di farmaci essenziali. Per tale motivo si stima che almeno 2,5 miliardi di persone abbiano uno scarso o nullo accesso ai farmaci essenziali (United Nations Development Programme, 2003). Oggi e nell'immediato futuro la disponibilità di farmaci e vaccini nei paesi in via di sviluppo dipende in gran parte dalle industrie farmaceutiche delle nazioni industrializzate. Al presente la produzione e l'esportazione di sostanze farmaceutiche verso i paesi in via di sviluppo è concentrata soprattutto in Europa (75% dei farmaci esportati nei paesi in via di sviluppo), USA e Giappone (Ballance *et al.*, 1992). Meccanismi di incentivazione a favore delle industrie che investono sulla produzione di farmaci destinati alle popolazioni povere dovrebbero entrare a far parte della politica estera di ogni nazione industrializzata per favorire l'esportazione di farmaci essenziali nei paesi poveri.

Le azioni che i paesi ricchi devono sostenere al fine di promuovere la salute globale riguardano: (a) l'aumento degli investimenti per la ricerca biomedica che, prioritariamente, deve essere rivolta ai problemi di salute globale; (b) la disponibilità di incentivi per rendere possibile lo sviluppo e il trasferimento dei progressi biosanitari dai paesi ricchi a quelli più poveri; (c) la creazione di partnership internazionali con altri governi e organizzazioni; (d) la formazione e l'addestramento di medici, ricercatori e operatori di sanità pubblica per i paesi più poveri. Solo investendo nella "salute globale" le nazioni più sviluppate potranno migliorare il benessere delle proprie popolazioni e promuovere i valori umani in un mondo che ha un profondo bisogno di salute ed equità.

In conclusione, gli aspetti principali della sfida rappresentata dalle "nuove" epidemie sono ben riassunti nelle ultime frasi del romanzo *La Peste* (1947) di Albert Camus. Dopo la fine dell'epidemia di peste nella città algerina di Orano, Camus descrive le sensazioni del protagonista, il Medico Rieux: "egli sapeva tuttavia che questa cronaca non poteva essere la cronaca della vittoria definitiva; non poteva essere che la testimonianza di quello che si era dovuto compiere e che, certamente, avrebbero dovuto ancora compiere, contro il terrore e la sua instancabile arma, nonostante i loro strazi personali, tutti gli uomini che non potendo essere santi e rifiutandosi di ammettere i flagelli, si sforzano di essere dei medici. Ascoltando, infatti, i gridi d'allegria che salivano dalla città, Rieux ricordava che quell'allegria era sempre minacciata: lui sapeva quello che ignorava la folla, e che si può leggere nei libri, ossia che il bacillo della peste non muore né scompare mai, che può restare per decine di anni addormentato nei mobili e nella biancheria, che aspetta pazientemente nelle camere, nelle cantine, nelle valigie, nei fazzoletti e nelle cartacce e che forse verrebbe giorno in cui, per sventura e insegnamento agli uomini, la peste avrebbe svegliato i suoi topi per mandarli a morire in una città felice". Queste righe richiamano efficacemente due aspetti: il senso di un'attenzione e di una vigilanza continua, che oggi sappiamo deve coinvolgere tutti i paesi, contro le minacce alla vita e alla salute delle persone e dei popoli; il valore di una professione, quella medica, che se non richiede la santità, come dice Camus,

certo richiede persone seriamente appassionate all'umanità e alla propria "vocazione" professionale.

### **Riferimenti bibliografici**

- 1 Ballance, R., Pogany, J., and Forstner, H. (1992) *The World's Pharmaceutical Industries. An International Perspective on Innovation, Competition and Policy.* Prepared for United Nations Industrial Development Organization (UNIDO). United Kingdom: Edward Elgar.
- 2 Brennan, R.J., Nandy, R. (2001) Complex humanitarian emergencies: a major global health challenge. *Emergency Medicine* 13, 147-156.
- 3 Buss, P.M. (2002) Globalization and disease: in an unequal world, unequal health! *Cadernos de Saúde Pública* 18, 1783-1788.
- 4 Camus, A. (1947) *La peste.* Editions Gallimard, Paris. Tr. It. (1948) Gruppo editoriale Fabbri, Bompiani, Sonzogno, Etas Spa.
- 5 Capua, I., Alexander, D.J. (2003) Human health implications of avian influenza viruses and paramyxoviruses. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 23, 1-6.
- 6 Casadevall, A., Pirofski, L.A. (2004) The weapon potential of a microbe. *Trends in Microbiology* 12, 259-263.
- 7 Centers for Disease Control and Prevention. (1999) Achievements in public health 1900-1999. Control of infectious diseases. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 48, 621-629.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. (2001) Update: investigation of bioterrorism-related anthrax. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 50, 1008-1010.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. (2002) Ebola Hemorrhagic Fever Information Packet. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/ebola.pdf> (accesso 9 settembre 2004).

- 10 Chavers, S., Fawal, H., Vermund, S.H. (2002) An introduction to emerging and reemerging infectious diseases. In *Emerging Infectious Diseases Trends and issues*. Springer Publishing Company, New York, 3-22.
- 11 Coker, R.J., Atun, R.A., McKee, M. (2004) Health-care system frailties and public health control of communicable disease on the European Union's new eastern border. *Lancet* 363: 1389-1392.
- 12 Connolly, M.A., Heymann, D.L. (2002) Deadly comrades: war and infectious diseases. *Lancet* 360 Suppl, s23-24.
- 13 Crosby, A.W. Jr. (1972) *The Columbian Exchange*. Westport, Connecticut: Greenwood Press.
- 14 Feldmann, H., Czub, M., Jones, S., Dick, D., Garbutt, M., Grolla, A., Artsob, H. (2002) Emerging and re-emerging infectious diseases. *Medical Microbiology & Immunology (Berl)* 191, 63-74.
- 15 Griffin, P., McClenahan D., VandeVelde, J., Pezzino, G., Funk, R., Kitt, M. (2004) Tuberculosis transmission in multiple correctional facilities--Kansas, 2002-2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 53, 734-738.
- 16 Hawley, W.A., Reiter, P., Copeland, R.S., Pumpuni, C.B. and Craig, G.B. Jr. (1987) *Aedes albopictus* in North America: probable introduction in used tires from northern Asia. *Science* 236, 1114-1116.
- 17 Heymann, D.L. (2004) The international response to the outbreak of SARS in 2003. *Philosophical Transactions of the Royal Society London : Biological Sciences*.
- 18 Heymann, D.L., Rodier, G.R. and WHO Operational Support Team to the Global Outbreak Alert and Response Network. (2001) Hot spots in a wired world: WHO surveillance of emerging and re-emerging infectious diseases. *The Lancet Infectious Diseases* 1, 345-353.
- 19 Howson, C.P., Fineberg, H.V., Bloom, B.R. (1998) The pursuit of global health: the relevance of engagement for developed countries. *Lancet* 351, 586-590.
- 20 Inter-Agency Standing Committee. (2003) Guidelines for HIV/AIDS interventions in Emergency Settings. <http://www.humanitarianinfo.org/iasc/publications.asp> (accesso 10 settembre 2004).
- 21 Kremer, M. (2002) Pharmaceuticals and the Developing World. *The Journal of Economic Perspectives* 16, 67-90.
- 22 Kumate, J., Sepúlveda, J., Gutiérrez, G. (1998) Cholera epidemiology in Latin America and perspectives for eradication. *Bulletin de l'Institut Pasteur* 96, 217-226.
- 23 Lazzari, S., Stohr, K. (2004) Avian influenza and influenza pandemics. *Bulletin of the World Health Organization* 82, 242-243.
- 24 Madoff, L.C. (2004) ProMED-mail: an early warning system for emerging diseases. *Clinical Infectious Diseases* 39, 227-232.
- 25 Ministero della Salute. (2002) Piano italiano multifase d'emergenza per una pandemia influenzale. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 72 del 26 marzo 2002*.

- 26 Nelson, K.E. (2001) Emerging and new infectious disease. In *Infectious Disease Epidemiology* (ed.: Nelson, K.E., Williams, C.M., Graham N.M.H.). Aspen Publishers, Inc.
- 27 Noji, E.K. (2001a) The global resurgence of infectious disease. *Journal of Contingencies and Crisis Management* 9, 223-232.
- 28 Noji, E.K. (2001b) Bioterrorism: a 'new' global environment health treat. *Global Change & Human Health* 2, 46-53.
- 29 Paolo Jr, W.F, Nosanchuk, J.D. (2004) Tuberculosis in New York city: recent lessons and a look ahead. *The Lancet Infectious Diseases* 4, 287-293.
- 30 Pennington, H. (2003) Smallpox and bioterrorism. *Bulletin of the World Health Organization* 81, 762-767.
- 31 Perrotta, D.M. (2002) Bioterrorism In *Emerging Infectious Diseases Trends and issues*. Springer Publishing Company, New York, 325-348.
- 32 Robertson, M.J., Clark, R.A., Charlebois, E.D., Tulsy, J., Long, H.L., Bangsberg, D.R., Moss, A.R. (2004) HIV seroprevalence among homeless and marginally housed adults in San Francisco. *American Journal of Public Health* 94, 1207-1217.
- 33 Rollin, P.E., Williams, R.J., Bressler, D.S., Pearson, S., Cottingham, M., Pucak, G., Sanchez, A., Trappier, S.G., Peters, R.L., Greer, P.W., Zaki, S., Demarcus, T., Hendricks, K., Kelley, M., Simpson, D., Geisbert, T.W., Jahrling, P.B., Peters C.J., Ksiazek, T.G. (1999) Ebola (subtype Reston) virus among quarantined nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States. *The Journal of Infectious Diseases* 179 Suppl 1, S108-114.
- 34 Russell, R.C. (1987) Survival of insects in the wheel bays of a Boeing 747B aircraft on flights between tropical and temperate airports. *Bulletin of the World Health Organization* 65, 659-662.
- 35 Stephenson, I., Nicholson, K.G., Wood, J.M., Zambon, M.C., Katz, J.M. (2004) Confronting the avian influenza threat: vaccine development for a potential pandemic. *The Lancet Infectious Diseases* 4, 499-509.
- 36 Stephenson, I., Zambon, M. (2002) The epidemiology of influenza. *Occupational Medicine* 52, 241-247.
- 37 Tauxe, R.V. (1997) Emerging foodborne diseases: an evolving public health challenge. *Emerging Infectious Diseases* 3, 425-441.
- 38 Temel, T. (2004) Malaria from the gap: need for cross-sector co-operation in Azerbaijan. *Acta Tropica* 89, 249-259.
- 39 UNAIDS/WHO Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. (2004) 2004 Report on the global AIDS epidemic. <http://www.unaids.org/bangkok2004/report.html> (accesso 14 settembre 2004).
- 40 United Nations Development Programme. (2003) Human Development Report 2003. New York, Oxford University Press. <http://hdr.undp.org/reports/global/2003/> (accesso 12 settembre 2004).

- 41 United Nations High Commissioner for Refugees. (2003) UNHCR Global Report 2003. <http://www.unhcr.ch/cgi-bin/texis/vtx/publ> (accesso 9 settembre 2004).
- 42 Urciuoli, R., Boros, S., Lepore, D., Valdarchi, C. (2004) Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia al 31 dicembre 2003. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 17 (4) Suppl. 1, 3-18.
- 43 Weir, E., Haider, S. (2004) Cholera outbreaks continue. *Canadian Medical Association Journal* 170, 1092-1093.
- 44 World Health Organization. (1992) Viral haemorrhagic fever in imported monkeys. *Weekly Epidemiological Record* 19, 142-143.
- 45 World Health Organization. (2001) WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. <http://www.who.int/csr/drugresist/en/> (accesso 14 settembre 2004).
- 46 World Health Organization. (2004a) Pandemic preparedness. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/print.html> (accesso 5 settembre 2004).
- 47 World Health Organization. (2004b) Avian influenza and human health - Report by the Secretariat. [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB114/B114\\_6-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB114/B114_6-en.pdf) (accesso 5 settembre 2004).
- 48 Wilson, M.E. (1995) Travel and the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases* 1, 39-45.
- 49 Wilson, M.E. (2000) Environmental change and infectious diseases. *Ecosystem Health* 6, 7-12.
- 50 Wilson, ME. (2003) The traveller and emerging infections: sentinel, courier, transmitter. *Journal of Applied Microbiology* 94 Suppl:1S-11S.
- 51 Woodall, J.P. (2001) Global surveillance of emerging diseases: the ProMED-mail perspective. *Cadernos de Saúde Pública* 17 Suppl, 147-154.