

VACCINI DI GUERRA

strategie contro un nemico invisibile

■ M Valsecchi, Direttore di Dialogo sui Farmaci e S Frau, Farmacista della Redazione di Dialogo sui Farmaci

Summary

The threat of a bioterroristic attack triggered an anxious race, from 2001 on, toward the defence against possible epidemics, leaving fear in the place of reason.

Health strategies cannot be justified by emotion because they would lead to speculations tied mostly to the huge economic investment, which employs national resources in the absence of a real threat.

La minaccia di un attacco bioterroristico ha innescato, dal 2001, ad oggi una corsa affannata alla difesa contro possibili epidemie, lasciando alla paura il posto della ragione.

Le strategie in ambito sanitario non possono essere giustificate dall'emotività in quanto lascerebbero adito a speculazioni legate soprattutto all'impotenza dell'investimento economico che impegna le risorse nazionali in assenza di una reale minaccia.

GLI ATTACCHI VERI

L'11 settembre 2001, un gruppo di terroristi dirottò in Nord America 4 aerei di linea. Due furono fatti schiantare contro le *Twin Towers* di New York causando 3.400 morti. Il terzo fu lanciato contro il Pentagono ed il quarto precipitò in Pennsylvania. Lo stato d'allarme e di vulnerabilità che questo attacco terroristico generò negli USA e nel mondo intero fu enorme e senza precedenti. A distanza di meno di un mese da questa strage il Nord America subì un secondo attacco terroristico, di tipo completamente diverso: la trasmissione per lettera di spore di antrace (**box 1**). Il 4 ottobre, infatti, le autorità sanitarie diedero notizia di un caso di antrace polmonare in un giornalista dell'*American Media Inc.* Il contagio fu inizialmente attribuito a cause naturali ma il comparire di altre segnalazioni rese chiaro che si trattava di un intenzionale attacco mediante l'invio di spore di carbonchio tramite lettere. Tra ottobre e novembre 2001 furono identificate 22 persone colpite da antrace in Florida, New York, New Jersey nei distretti di Columbia e Connecticut. Furono colpiti lavoratori delle poste, membri del Senato e del mondo dei media; dei soggetti colpiti 5 sono deceduti. A tutt'oggi l'autore dell'attentato è ignoto. Dopo un primo tentativo di attribuire questo attacco a reti terroristiche islamiche in relazione con l'Iraq, le indagini si orientarono rapidamente verso una fonte interna al Paese. Le analisi rilevarono infatti che le spore utilizzate erano state trattate, per renderle più diffusibili in aria (e quindi più pericolose), con materiali e tecniche in uso nei laboratori militari nordamericani che si occupano di guerra batteriologica. Anche il ceppo di antrace utilizzato per produrre le spore apparteneva a quelli in uso in questi laboratori.

Il *Federal Bureau of Investigation* nordamericano ha tracciato un profilo dell'attentatore: tutte le lettere contenenti spore di antrace sarebbero state spedite da una stessa persona che agiva da sola, probabilmente maschio, meticoloso e dotato di conoscenze scientifiche¹. Barbara Hatch-Rosemberg della *Federation of American Scientist* ha dichiarato che "l'attentatore è un microbiologo americano che ha accesso al tipo di antrace recentemente modificato per uso bellico o alla competenza ed ai materiali per giungere a questo prodotto in un laboratorio del governo USA o sotto contratto con lo stesso"². Secondo il *Washington Times*, l'uomo che ha inviato le lettere sarebbe un ex scienziato che ha lavorato presso l'Istituto di Ricerche sulle Malattie Infettive dell'esercito a Fort Detrick in Maryland dove si studiano armi di distruzione di massa. L'uomo avrebbe agito per risentimento nei confronti del governo degli Stati Uniti dal quale è stato licenziato³. Il ricercatore indagato era Steven Hatfill che si è sempre proclamato innocente e che ha intentato e vinto una causa civile contro l'FBI per diffamazione ricevendo un indennizzo di 5,82 milioni di \$.

L'attenzione dell'FBI si è successivamente concentrata su un collega di Hatfill, Bruce Edwards Ivins, un microbiologo civile dell'esercito che lavorava da 18 anni nei laboratori di biodifesa di Fort Detrick. Ivins, 62 anni, era considerato uno dei maggiori esperti di antrace degli USA, aveva partecipato alla messa a punto di un vaccino considerato più efficace dei precedenti ed era stato decorato per questo suo apporto con la medaglia al merito civile dell'esercito.

Informato che l'FBI stava formalizzando l'accusa a suo carico Ivins si è suicidato il 29 luglio 2008. Il procuratore federale del distretto di Columbia, Jeffrey Taylor ha dichiarato: "Bruce Ivins fu l'unica persona a spedire le lettere e presto chiuderemo il caso". Di certo non sapremo mai cosa sia realmente successo.

Secondo la ricostruzione degli organi di polizia Ivins era ossessionato dal pe-

box 1

L'ANTRACE

L'antrace è una malattia infettiva che non si trasmette da uomo a uomo, ma si contrae per contatto diretto con le spore. Nella forma cutanea il contagio avviene attraverso ferite della pelle, in quella gastrointestinale per ingestione di cibi contaminati. La forma polmonare si ha quando le spore inalate raggiungono i polmoni. La terapia, in ogni caso è con antibiotici, ma l'infezione polmonare da antrace oltre ad essere difficile da diagnosticare perché provoca sintomi simili alla comune influenza, può rapidamente essere fatale.

ricolo che l'antrace potesse essere utilizzato dai terroristi contro il suo Paese poiché riteneva che le misure di protezione non fossero adeguate e che il pericolo fosse sottovalutato dalle autorità governative. Forse ha deciso che era necessario scatenare una "piccola" epidemia per mettere tutti in allarme. Se così è stato, ha certamente ottenuto il suo risultato ma è stato anche dimostrato quanto la ricerca forsennata di un nemico possa condurre a quelle stesse azioni verso cui ci si vorrebbe proteggere.

IL VACCINO CONTRO L'ANTRACE

Data la situazione di allarme creatasi (**box 2**), la FDA ha autorizzato in via eccezionale l'utilizzo anche per i civili di un vaccino (AVA, *Anthrax Vaccine Adsorbe*; 6 richiami in 18 mesi) che, a causa di pesanti effetti collaterali era stato fino allora utilizzato solo per militari ad alto rischio di contagio e operatori di laboratorio. L'uso di questo vaccino infatti ha provocato nel personale militare 6 morti e varie reazioni avverse gravi quali linfomi e sclerosi multipla tanto che, dal 2004, la sua somministrazione è stata sospesa^{2,4}.

Nonostante questo, il dipartimento della salute nordamericano ha programmato l'acquisto di 85 milioni di dosi di vaccino per l'antrace sufficiente per 28 milioni di persone (10% della popolazione Americana): 5 milioni di dosi sono stati già consegnati ed altri 5 sono attesi⁵. Gli altri 75 milioni dovevano essere del nuovo vaccino ricombinante, ma il contratto con l'azienda VAXGEN è stato scisso nel dicembre 2006 senza che venisse ultimato il vaccino in oggetto. Queste contromisure, adottate in modo forse impulsivo, hanno visto una prima vittima "virtuale" da "fuoco amico"; Jeffrey P. Koplan, l'epidemiologo che dirigeva i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la struttura di sanità pubblica incaricata di tutelare la salute della popolazione nordamericana.

Koplan era stato insediato dall'amministrazione Clinton nel 1998 ed aveva accresciuto la capacità di intervento ed il prestigio dei CDC dilatandone l'attività verso AIDS, obesità e lotta contro il fumo; fondamentale il suo contributo teorico per la definizione dei criteri di valutazione dell'efficacia degli interventi di sanità pubblica che abbiamo utilizzato anche in Italia nel tentativo (più faticoso che produttivo) di svecchiare la nostra normativa sanitaria. Il suo approccio cauto al programma enfatico lanciato dall'amministrazione Bush contro il bioterrorismo lo rese ben presto invisibile all'amministrazione. Era infatti apparsa eccessiva anche la sua cautela nel consigliare la somministrazione del vaccino contro l'antrace ai soli soggetti esposti alle spore di antrace, dato che non esistevano dati consolidati sul suo impiego post-esposizione. Accusato di non aver saputo gestire l'emergenza antrace si dimise nell'aprile 2002, sostituito da una infettivologa esperta di infezioni da carbonchio.

L'ATTACCO PRESUNTO: IL VAIOLO

Nel giugno 2001 (tre mesi, quindi, prima dell'attacco alle torri) l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) aveva emanato una raccomandazione per l'utilizzo del vaccino antivaioloso come protezione del personale esposto professionalmente al virus e contro un possibile attacco terroristico che veniva descritto come poco probabile. In seguito agli attacchi terroristici, il CDC chiese all'ACIP di rivedere le precedenti indicazioni. L'aggiornamento fu emanato il 4 aprile 2003. L'ACIP premetteva che, sulla base delle informazioni disponibili, esisteva il rischio che il virus del vaiolo fosse utilizzato per un attacco terroristico aggiungendo, però, che il rischio era basso e che l'entità della popolazione esposta non era determinabile. Il documento indicava, infine, una serie di figure pubbliche che era opportuno vaccinare: personale destinato a seguire casi di vaiolo con esposizione diretta¹⁰. Nonostante il tono cauto del documento, il 13 dicembre 2002, il Presidente nordamericano annunciava l'attivazione di un vasto programma di vaccinazione antivaiolosa che mirava ad immunizzare più di mezzo milioni di militari ed altrettanti civili addetti ai servizi civili. Culmine di questa campagna fu l'atto dimostrativo del Presidente George Bush che, poco prima del Natale del 2002, si fece inoculare pubblicamente il vaccino¹¹.

In realtà il piano, almeno per quanto riguarda i civili, è in gran parte fallito

box 2

FDA: CONTROMISURE D'EMERGENZA

A seguito della minaccia bioterroristica l'FDA, in accordo con i suoi partner, ha stabilito una serie di contromisure d'emergenza che sono andate a modificare la normale prassi sulla sperimentazione e sull'autorizzazione all'uso di alcuni farmaci. In caso di attacco terroristico l'agenzia regolatoria:

- ha la possibilità di approvare l'uso di farmaci sperimentati unicamente su animali, nel caso in cui non siano ancora disponibili dati sull'uomo o nel caso in cui non siano stati condotti per motivi etici²;
- può autorizzare l'uso off-label di medicinali per uso preventivo, terapeutico o diagnostico⁸ (è il caso dell'uso di ciprofloxacina e doxiciclina per la profilassi contro l'antrace⁹;
- può utilizzare farmaci che non hanno ancora ricevuto la formale autorizzazione FDA² (come nel caso del vaccino *Anthrax*).

WL Roper, Rettore della School of Public Health dell'Università del Nord Carolina, commentò questo cambio di guardia alla direzione del CDC, dicendo: "Potrebbe essere un errore focalizzare l'attenzione in modo predominante sul bioterrorismo e dimenticare che il ruolo più ampio dell'Agenzia è quello di lottare contro tutte le infezioni e le malattie croniche"^{6,7}

poiché tra il 24 gennaio e il 4 aprile 2003 il vaccino antivaioloso è stato somministrato a sole 31.297 persone operanti nelle strutture sanitarie pubbliche. Uno dei motivi della non riuscita del piano è legato agli effetti avversi da vaccino: sono stati infatti identificati 10 casi di miopericardite con 2 decessi attribuiti alla vaccinazione del personale civile, cosicché il 24 marzo le autorità federali avevano escluso dalla vaccinazione tutti i soggetti con precedenti patologie cardiache. Fra il personale militare vaccinato per la prima volta (250.000 unità) sono stati riscontrati 14 casi di miopericardite con un decesso mentre nessun caso è stato identificato nei 115.000 militari che avevano già ricevuto precedentemente una dose di vaccino¹². Critiche a questo programma di vaccinazioni sono state espresse da molti funzionari di sanità pubblica che osservavano (con molto buon senso) che il timore di un attacco fosse solo teorico mentre il rischio delle reazioni avverse al vaccino molto più concreto¹³. Lipsman, ad esempio, osservava sul *New York Times*: “Dobbiamo bilanciare sempre i rischi ed i benefici di ogni intervento di sanità pubblica. Nel caso del vaiolo, non c'è evidenza di che tipo di problema sia. Questa è la maggior campagna di sanità pubblica mai attivata su evidenze così labili che io ricordi nella mia carriera”¹⁴. Critiche ripetute sono, inoltre, state avanzate sull'utilità di dirottare risorse economiche così ingenti in questo settore a scapito degli altri interventi di sanità pubblica. In conclusione, i casi di decesso indotti dalla vaccinazione “preventiva” contro un attacco del virus vaioloso, che non è mai stato sferrato, sono stati di più dei casi generati dall'attacco vero con le spore di carbonchio. Fortunatamente l'Europa, nonostante sia stata sollecitata in tal senso, ha scelto di non seguire la politica nordamericana sulla base di uno studio francese che confrontava i possibili scenari di contagio e il rischio delle reazioni avverse del vaccino disponibile¹⁵ e di un'analisi costo/beneficio condotta dalla *European Commission Task Force on Bioterrorism* (BICHAT)¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Josefson D. *BMJ* 2001; 323: 1270.
2. Meadows M. FDA and the fight against terrorism. *FDA Consumer magazine* Jan-Feb 2004.
3. Center for Counterproliferation Research. *Anthrax in America: a chronology and analysis of the fall 2001 attacks*. Working Paper, November 2002.
4. Lipton E. Bid the stockpile bioterror drugs stymied by setbacks. *The New York Times*, 18.09.2006.
5. Center for Biosecurity. *Anthrax appraisal 5 years later: top 10 accomplishments and remaining challenges*. September 22, 2006.
6. Pear R. Embattled disease agency chief is quitting. *The New York Times*, 22.02.2002.
7. Warren Leary E. Infectious disease expert will lead National Health Agency. *The New York Times*, 03.06.2002.
8. Nightingale et al. Emergency use authorization. *Emerg Infect Disease* 2007; 13: 1046-51.
9. Drugs for possible exposure to anthrax: wath makes sense? *WPBP* 2001.
10. *MMWR* 2003; 52: 1-16.
11. Epicentro 09.01.2003.
12. *MMWR* 2003; 52: 313-5.
13. Gettleman J. Threats and responses: biological defenses; two hospitals refuses to join Bush's plan for smallpox. *The New York Times*, 19.12.2002.
14. Stone Lombardi K. *The New York Times*, 09.02. 2003
15. *Eurosurveillance* 2001; 11 : 171-8.
16. *Eurosurveillance* 2003; 7: 030102.
17. Trull MC et al. *Nat. Biotech* 2007; 25: 79-84.
18. Hughes JM. *Emerg Infect Dis* 2002; 10: 1013.
19. Mitka M. *JAMA* 2007;297: 575-6.
20. Clinicians' Biosecurity Network. *Anthrax appraisal 5 year later: top 10 accomplishments and remaining challenges*. Center for Biosecurity; 22 September 2006.
21. Vaxgen settles with US government over cancelled anthrax vaccine contract. *Scripnews* 2007; 3249/50: 21.
22. Ayoub HS. Project BioShield has given biotech little motivation protect americans. *BioHealth Investors* 14.01.2007.

QUELLO CHE CI ASPETTA

Attualmente sono in fase di sviluppo 152 vaccini per la profilassi di malattie ad alto rischio bioterroristico: 24 per l'antrace, 19 per il vaiolo, 13 per la peste, 14 per encefaliti virali e 28 per l'influenza aviaria. 102 sono in fase preclinica, 35 in fase I, 12 in fase II e solo 3 in fase III. C'è un solo vaccino per il botulino in fase I, attivo solo per alcuni sierotipi¹⁸. Il Dipartimento di Salute Pubblica americano (SHDs) per far fronte all'emergenza del 2001, aveva subito stanziato per il CDC più di 918 milioni di \$¹⁸. Un ulteriore stanziamento di 1 miliardo di \$ è stato effettuato nel 2002, mentre nel 2004 è stato approvato il progetto *BioShield I*. Con 5,6 miliardi di \$ stanziati in 10 anni, questo programma prevedeva l'acquisto di nuovi vaccini e medicine utili soprattutto contro antrace, vaiolo, botulino e peste bubonica. Anche se il progetto *BioShield I* creava un mercato garantito, il suo scopo era solo l'acquisto di nuovi farmaci e vaccini: di fatto non sosteneva la ricerca e lo sviluppo di nuovi prodotti perchè queste spese restavano a carico delle aziende^{17,19}. Il progetto è fallito. Lo stesso contratto chiave di *BioShield I* (877,5 milioni di \$) stipulato con la VAXGEN INC, Brisbane, California, per i 75 milioni di dosi di un nuovo vaccino per l'antrace è stato cancellato nel dicembre 2006. La VAXGEN non è infatti riuscita a rispettare i requisiti base per il nuovo vaccino²⁰. Nel tentativo di migliorare la performance del progetto, di cui sono attualmente attivi solo 9 contratti, e motivare anche le Big Company farmaceutiche ad investire in un programma ritenuto poco accattivante per mercato e profitti limitati^{6,21}, il governo americano ha approvato nel dicembre 2004 la legge “*Pandemic and all hazard preparedness*” (detto anche *BioShield II*). Si è così creata una nuova agenzia il “*Biodifense Advanced Research Authority*” (BARDA) che prevede l'erogazione di un budget addizionale di 1,07 miliardi di \$ per sostenere le aziende nello sviluppo di vaccini e farmaci contro agenti bioterroristici. La legge, che prevede un contributo da parte del BARDA dal 10 al 50% dell'investimento, è stata salutata favorevolmente anche dalle oltre 1.100 industrie biotecnologiche^{6,19,22}.