



Francesco Grassi

UOC Malattie Infettive – Responsabile dr. Albano Terremoto

UOC Microbiologia e Virologia Direttore dr. Cristina Gibaldi

PDTA MALARIA

(percorso clinico diagnostico terapeutico)

Il
Pavolo Perugi
A. Benvenuto
Pavolo Perugi
Lorena Deh

Redazione	Elaborazione	Verifica	Approvazione
05.06.2012	<p>Coordinatore scientifico Dr. Filippo Luciani</p> <p>Gruppo di lavoro <u>UOC Microbiologia e Virologia</u> Dott. S. Dodaro* Dott. D. Perugini* (*) Responsabili Settore Parassitologia <u>UOC Malattie Infettive</u> Dott. F. Luciani Dott. S. De Santis** (**) Responsabile Malattie Infettive da vettori <u>UOC Pronto Soccorso</u> Dott. F. Crocco *** (***) direttore ff Pronto Soccorso OBI</p>	<p>Verifica clinica: Dott. C. Gibaldi Direttore UOC Microbiologia e Virologia</p> <p>Dott. A. Terremoto Responsabile UOC M. Infettive</p> <p>Verifica Metodologica: Dott.ssa M. Loizzo Direttore UOC Qualità ed Accredimento</p>	<p>.....</p> <p>Dott. F. Rose Direttore Sanitario ff PU Cosenza</p>
Prossima revisione			

- A. Coordinatore Scientifico
- B. Premessa
 - B.1 Motivazioni che sostengono la scelta della patologia su cui costruire il PDTA
 - B.2 Problematiche cliniche
- C. Fase 1: Accesso al Pronto Soccorso
- D. Fase 2 PDTA
 - D.1. QUADRI CLINICI
- E. QUANDO RICHIEDERE IL TEST PER MALARIA
- F. DIAGNOSTICA
 - F.1 INDAGINE MICROSCOPICA
 - F.2 TIPI DI PREPARATI
 - F.2 a - STRISCIO SOTTILE: ALMENO 5-6 VETRINI
 - F.2 b - GOCCIA SPESSA: ALMENO 2-3 VETRINI
 - F.3 COLORAZIONI
 - F.4 LETTURA MICROSCOPICA
 - F.4 a - Striscio Sottile_
 - F.4 b - Goccia Spessa_
 - F.5 QUANTIFICAZIONE DELLA PARASSITEMIA
 - F.5 a - Striscio Sottile: Indice di parassite mia
 - F.5 b - Goccia Spessa: Indice di parassitemia
 - F.6 TEST IMMUNOCROMATOGRAFICO
- G. TERAPIA
 - G.1 Terapia per malaria da Plasmodi non *falciparum*
 - G.2 Terapia per malaria da Plasmodi *falciparum*
 - G.2 a - Terapia per malaria da *P. falciparum* non complicata
 - G.2 b - Terapia per malaria da *P. falciparum* complicata
- H. FOLLOW TERAPEUTICO
- I. CHEMIOPROFILASSI
- L. BIBLIOGRAFIA

- ALLEGATO 1 EPIDEMIOLOGIA
- ALLEGATO 2 SCHEDA ACCETTAZIONE RICHIESTA MALARIA
- APPENDICE
- DIAGRAMMA DI FLUSSO
- REQUISITI DI QUALITÀ

A. COORDINATORE SCIENTIFICO

Il coordinatore Scientifico del PDTA è rappresentato dal Dott. Filippo Luciani, UOC Malattie Infettive

B. PREMESSA

B.1 Motivazioni che sostengono la scelta della patologia su cui costruire il PDTA

La malaria costituisce uno dei più gravi problemi sanitari nel mondo. La WHO ha stimato che ogni anno 300-500 milioni di persone nelle aree tropicali e sub-tropicali contraggano la malaria e che oltre due milioni di ammalati muoiano a causa dell'infezione.

L'infezione malarica, endemica nei paesi in via di sviluppo, per effetto degli scambi sempre più frequenti di tipo commerciale, turistico, umanitario, sta progressivamente interessando anche i paesi come l'Italia, come malattia da importazione e che per ragioni geografiche risentono più di altri dei flussi migratori. Premesso ciò si rende necessario instaurare un rapporto di collaborazione sistematica, finalizzata a garantire procedure diagnostiche omogenee nella gestione dei pazienti afferenti presso il Presidio Ospedaliero dell'Annunziata con sospetto di infezione malarica, tenuto conto che l'AO di Cosenza possiede le competenze cliniche e diagnostiche necessarie a garantire diagnosi e cura della malaria.

B.2 Problematiche cliniche

La gestione e la terapia della malaria sono principalmente determinati dalla presentazione clinica della malattia e dalla sua diagnosi eziologica:

- *Plasmodium falciparum* (responsabile della malaria perniziosa o terzana maligna)
- *Plasmodium vivax*,
- *Plasmodium ovale* (responsabili della terzana benigna),
- *Plasmodium malariae* (responsabile della quartana),
- *Plasmodium knowlesi* .

Clinicamente, si possono distinguere due diverse forme cliniche di malattia: malaria non complicata e malaria complicata o grave. La forma più frequente è quella non complicata e lo scopo principale del trattamento è la cura della malattia ovvero l'eliminazione del parassita dall'organismo con conseguente prevenzione dell'aggravamento e della trasmissione di malattia. Infine la scelta del trattamento differisce per dosaggio e/o per farmaco non solo in base alla gravità della malattia ma anche in relazione ad un eventuale stato fisiologico di maggior rischio come la gravidanza, l'allattamento, l'età neonatale.

Il paziente che giunge in Pronto Soccorso, con febbre e proveniente da area endemica verrà avviato al presente PDTA, come dettagliatamente descritto all'interno dell'elaborato, comprensivo di flow-chart del PDTA stesso, per garantirne la univoca presa in carico.

C. FASE 1: ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO

Il paziente con febbre parossistica accede al Pronto Soccorso, che accerta se proviene o ha soggiornato nell'ultimo mese in aree endemiche (vedi allegato 1 "Epidemiologia"). Se sussistono i criteri epidemiologico e clinico il paziente viene ricoverato in Malattie Infettive (tel. 0984/681215).

D. FASE 2 PDTA MALARIA

D.1 Quadri Clinici

L'accesso febbrile che rappresenta l'aspetto fondamentale della sintomatologia malarica è costituito da:

- fase prodromica con brivido scuotente e vasocostrizione periferica;
- fase febbrile vera e propria, con temperatura elevata (40-41), vasodilatazione;
- fase della defervescenza con abbondante sudorazione.

Accanto alla febbre coesiste un grado più o meno marcato di anemia, su base emolitica (più grave nella malaria *falciparum*) ed epatosplenomegalia.

Pressoché costanti sono altri sintomi quali cefalea, di grado più o meno severo, astenia, artromialgie.

Le alterazioni ematochimiche sono rappresentate da:

- anemia di tipo emolitico,
- quindi accompagnata da aumento di LDH,
- iperbilirubinemia indiretta,
- diminuzione di aptoglobina,
- trombocitopenia (che anche in caso di malaria non complicata può essere di grado severo),
- aumento – di solito modesto – delle transaminasi.

Tali sintomi sono presenti in misura più o meno accentuata nei vari tipi di malaria, ma è nella malaria *falciparum* che il decorso clinico può rapidamente assumere un andamento ingravescente. L'elevata parassitemia provoca grave anemizzazione con conseguente ipossia che, insieme all'ipoglicemia indotta dal parassita (o dalla terapia) concorre a determinare una seria compromissione neurologica, che si può manifestare con alterazioni dello stato di coscienza, da un lieve stato confusionale al coma, crisi convulsive, sindrome meningea, lesioni focali. Le manifestazioni cliniche tipiche della malaria *falciparum* complicata sono elencate nella tabella 1.

tabella 1 INDICATORI DI MALARIA COMPLICATA	
Clinici	Laboratoristici
Alterazioni dello stato di coscienza	Parassitemia >5%
<i>Distress</i> respiratorio	Ipoglicemia
Crisi convulsive	Anemia severa
Stato di <i>shock</i>	Acidosi
Edema polmonare	Insufficienza renale
Manifestazioni emorragiche	iperlattacidemia
Ittero	-
Oliguria	-

La mortalità complessiva per Malaria è dell' 1% circa, che tuttavia aumenta considerevolmente nei pazienti non immuni (viaggiatori o comunque persone, anche nativi, che hanno abbandonato l'area endemica da più di 6 mesi). Infatti non vi è una vera e propria immunità specifica, che protegga dalle infezioni successive; l'immunità conferita dalla malaria non è tanto condizionata dalla primo-infezione, bensì da ripetute e continue stimolazioni antigeniche. Le complicanze più temibili sono rappresentate da:

1. compromissione del sensorio, da un lieve stato confusionale sino al coma;
2. alterazioni del circolo, con quadri di shock o di edema polmonare acuto; a questo proposito è da rilevare come l'equilibrio idro-elettrolitico nel paziente affetto da malaria sia molto labile, potendo passare molto rapidamente da condizioni di sovraccarico a condizioni di ipovolemia;
3. ipoglicemia, in parte dovuta al patogeno, in parte alla terapia (il chinino è un potente induttore insulinico, vedi la parte relativa);
4. insufficienza renale acuta, da necrosi tubulare acuta, secondaria a ipovolemia;
5. acidosi metabolica;
6. insufficienza respiratoria, con quadri di ARDS, analoghi a quelli osservati in corso di sepsi.

Ne consegue che la gestione clinica della malaria falciparum complicata deve prevedere un approccio multidisciplinare: spesso, infatti, è necessario l'ausilio rianimatorio (sostegno del circolo, assistenza ventilatoria) o nefrologico (necessità di emodialisi o emofiltrazione continua) e comunque il paziente affetto da malaria, anche inizialmente non complicata, è sempre da sorvegliare con grande attenzione.

E. QUANDO RICHIEDERE IL TEST PER MALARIA

La richiesta di esami parassitologici è complementare alla clinica del paziente e rappresenta ed è un momento essenziale nella conferma diagnostica. Lo striscio deve essere eseguito in occasione degli accessi febbrili o, ancora meglio, durante la fase del brivido. Per ogni richiesta compilare la scheda apposita (vedi allegato n.2).

F. DIAGNOSTICA

Una diagnosi rapida e accurata rappresenta il presupposto indispensabile di una terapia efficace nei soggetti affetti da malaria.

La diagnosi si basa su:

1. indagine microscopica che valuta direttamente la presenza del parassita nel sangue
2. ricerca di antigeni malarici nel sangue mediante test immunocromatografico

Le suddette indagini sono essenziali sia nella diagnosi di malaria che per monitorare l'andamento della malattia nei giorni successivi dopo l'inizio della terapia.

F.1 INDAGINE MICROSCOPICA

Tipo di prelievo per esame microscopico

- Sangue capillare da puntura del polpastrello o del lobo auricolare o del tallone nei neonati
- Sangue venoso periferico in EDTA (allestire gli strisci su vetrino al massimo entro 1-2 ore dal prelievo. Si segnala che il numero di parassiti diminuisce del 50% se il campione di sangue periferico in EDTA è conservato per 24 ore a 4° C, con alterazioni nella morfologia sia dei parassiti che delle emazie parassitate.)

F.2 TIPI DI PREPARATI

Per ogni tipo di campione (sangue periferico o capillare) allestire sempre:

F.2 a - STRISCIO SOTTILE: ALMENO 5-6 VETRINI

Depositare su un vetrino pulito e sgrassato con alcool una piccolissima goccia di sangue (1-3 µl). Strisciare utilizzando il bordo di un secondo vetrino tenuto inclinato in modo da formare un angolo di 45° circa (fig. n.1). Lo spessore dello striscio deve essere regolare. Il sangue non deve ricoprire completamente la superficie del vetrino. Deve essere possibile osservare i margini laterali e terminali dello striscio; in queste zone è più facile osservare i globuli rossi parassitati. Far asciugare all'aria il preparato. Fissare con Metanolo per circa 20-30 secondi. Far asciugare prima di colorare.

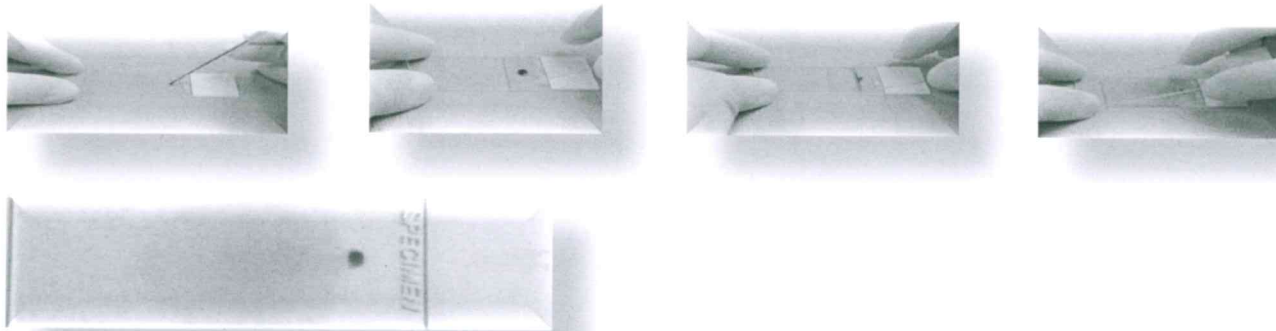


fig.n.1

F.2 b - GOCCIA SPESSA: ALMENO 2-3 VETRINI

Depositare su un vetrino pulito e sgrassato con alcool con un'ansa una piccola goccia (10-25 μL) di sangue. Con la medesima ansa o con l'angolo di un vetrino ruotare la goccia (per 1-2 minuti) ed allargarla su una superficie di circa 1-1,5 cm^2 . Far asciugare perfettamente il preparato per 18-24 ore a temperatura ambiente o, in caso di urgenza, per 2-3 ore a 37°. Il preparato non deve essere fissato. Le emazie durante la colorazione devono lisarsi (fig.n.

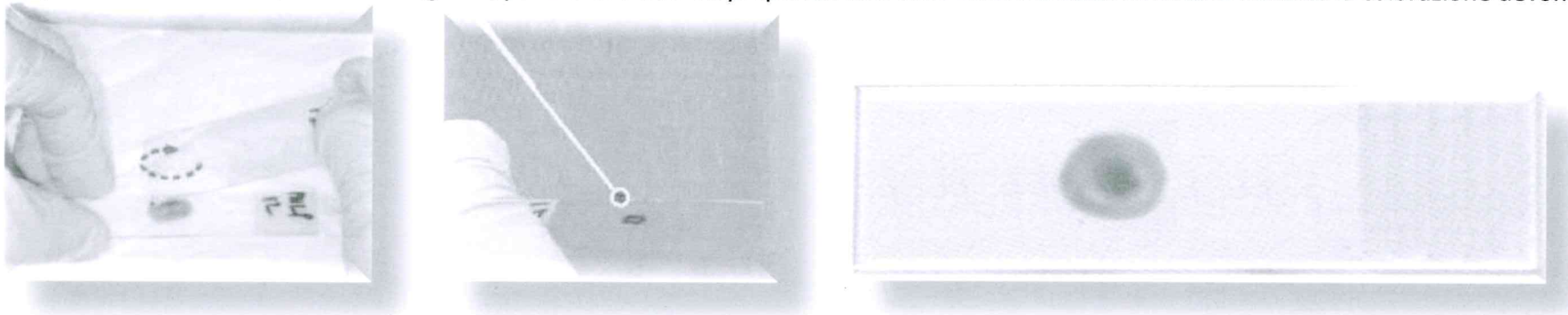


Fig.n.2

F.3 COLORAZIONI

I vetrini possono essere colorati con qualunque colorazione tipo Romanowsky:

- Giemsa (USA, UK)
- Field (USA, UK)
- May-Grünwald Giemsa * (Francia), solo per striscio sottile NON per goccia spessa
- Leishman (UK) o Wright (USA)

I coloranti sono sempre diluiti in acqua tamponata a pH 7,2.

Procedura di esecuzione dell'acqua tamponata a pH 7,2:

Preparare una Soluzione fosfato A, costituita da: 27,6 g di sodio diidrogeno fosfato idrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$) in 1000 mL di acqua distillata ed una Soluzione fosfato B costituita da: 28,39 g di sodio idrogeno fosfato anidro (Na_2HPO_4) in 1000 mL di acqua distillata. Le soluzioni A e B, conservate a 4-8° C, possono essere conservate per diversi mesi.

L'acqua tamponata a pH 7,2 è costituita dalla Soluzione fosfato A (140 mL) + Soluzione Fosfato B (360 mL) + acqua distillata (500 mL). Il pH deve essere sempre verificato con pHmetro o cartina ($7,2 \pm 0,2$).

In laboratorio sono utilizzate le seguenti colorazioni:

Colorazione di May-Grünwald Giemsa per STRISCIO SOTTILE (10 +30 minuti)

La procedura prevede di lasciare asciugare i vetrini strisciati in termostato e di preparare tre vaschette contenenti le seguenti soluzioni:

- Vaschetta n.1 300 ml di May Grünwald (intero)
- Vaschetta n.2 300 ml di Giemsa diluito 1/10 (30 ml di Giemsa + 270 ml di diluente Giemsa pronto uso). Il Diluente per Giemsa pronto uso si prepara come segue: 140 ml di tampone fosfato bisodico (soluzione B) + 60 ml di tampone fosfato monobasico (soluzione A) + 1800ml di acqua distillata
- Vaschetta n.3 acqua di fonte

Immergere i vetrini per 10 minuti nella vaschetta n.1

Immergere i vetrini per 30 minuti nella vaschetta n.2

Sciacquare i vetrini nella vaschetta n.3

Lavare accuratamente i vetrini con la spruzzetta da ambo i lati

Lasciare asciugare all'aria.

Colorazione di Giemsa 3% per GOCCIA SPESSA (30-50 minuti)

Si utilizzano 30 mL di Giemsa + Acqua Tamponata 270 ML. Immergere i vetrini in una vaschetta per colorazioni contenente la soluzione di Giemsa, colorare per 30-50 minuti, lavare i vetrini immergendoli in una vaschetta contenente acqua di fonte, per alcuni secondi. Fare attenzione perché il lavaggio della goccia spessa è particolarmente delicato. Porre i vetrini ad asciugare tenendoli in posizione verticale e pulire molto bene il retro dei vetrini con un batuffolo di cotone imbevuto d'alcol.

F.4 LETTURA MICROSCOPICA

Lo striscio sottile è utile per valutare le differenze di specie tra i vari *Plasmodi*, mentre la goccia spessa è più utilizzata nei casi di bassa parassitemia. Quest'ultima è in grado di rilevare una presenza generica di trofozoiti ma non di eseguire un esame comparativo tra specie.

F.4 a - Striscio Sottile

Si devono osservare almeno 200-400 campi del preparato a 1000 ingrandimenti in immersione.

F.4 b - Goccia Spessa

Si devono osservare almeno 100 campi contenenti circa 20 leucociti cadauno a 1000 ingrandimenti in immersione.

Nei pazienti immunocompromessi, per entrambi i sistemi, può essere necessario esaminare almeno 300 campi se non l'intero vetrino

F.5 QUANTIFICAZIONE DELLA PARASSITEMIA

F.5 a - Striscio Sottile: Indice di parassitemia

G. R. parassitati/G. R. contati X 100 = % di parassitemia

- Contare le emazie parassitate e non il numero totale di parassiti (alcune emazie possono essere poliparassitate)
- Contare almeno 1000 emazie; se la parassitemia è bassa (<1%) contarne almeno 2000
- Contare separatamente le forme asessuate dai gametociti; solo le prime sono clinicamente importanti
- Conoscendo il numero di emazie/ μL è possibile convertire la % nel numero di parassiti/ μL
- Se non si conosce il numero delle emazie/ μL è possibile calcolare approssimativamente presumendo 4.000.000 emazie/ μL

F.5 b - Goccia Spessa: Indice di parassitemia

Numero di parassiti/Numero di leucociti x Leucociti/ μL = Parassiti/ μL

- Contare almeno 500 parassiti o 1000 leucociti
- Contare separatamente le forme asessuate dai gametociti; solo le prime sono clinicamente importanti
- Se non si conosce il numero di leucociti/ μL è possibile calcolare approssimativamente presumendo 8.000 leucociti/ μL

F.6 TEST IMMUNOCROMATOGRAFICO

Oltre all'indagine microscopica il WHO raccomanda l'uso di metodi diagnostici alternativi come il test immunocromatografico, in grado di rilevare la presenza di antigeni malarici nel sangue periferico dei pazienti e di fornire una risposta diagnostica rapida entro i 15'. Con questo tipo di diagnostica, siglata RDTs (rapid diagnostic tests), si determina la presenza di:

- antigene *histidine rich protein-2* (HRP-2) associato al *Plasmodium falciparum* e vivax)
- enzima lattato deidrogenasi del Plasmodio (pLDH)

I vantaggi dell'utilizzo di questo test sono:

- la standardizzazione,
- elevata sensibilità, anche in caso di bassa parassitemia,
- possibilità di essere eseguito anche da personale non particolarmente addestrato.
- Utile nel follow up terapeutico. Il test si negativizza dopo circa una settimana dall'inizio della terapia.

La diagnostica della malaria si avvale pertanto di entrambi i test: esame microscopico su sangue periferico o sangue capillare e immunocromatografia.

G. TERAPIA

I farmaci antimalarici di uso corrente sono:

Chinoline:

tipo 1: cloroquina, amodiachina, pironaridina, piperachina

tipo 2: chinino, meflochina, alofantrina, lumefantrina

8-aminochinoline

primachina, tafenoquina

Antifolici

pirimetamina-sulfadossina, atovaquone-proguanil

Artemisinine

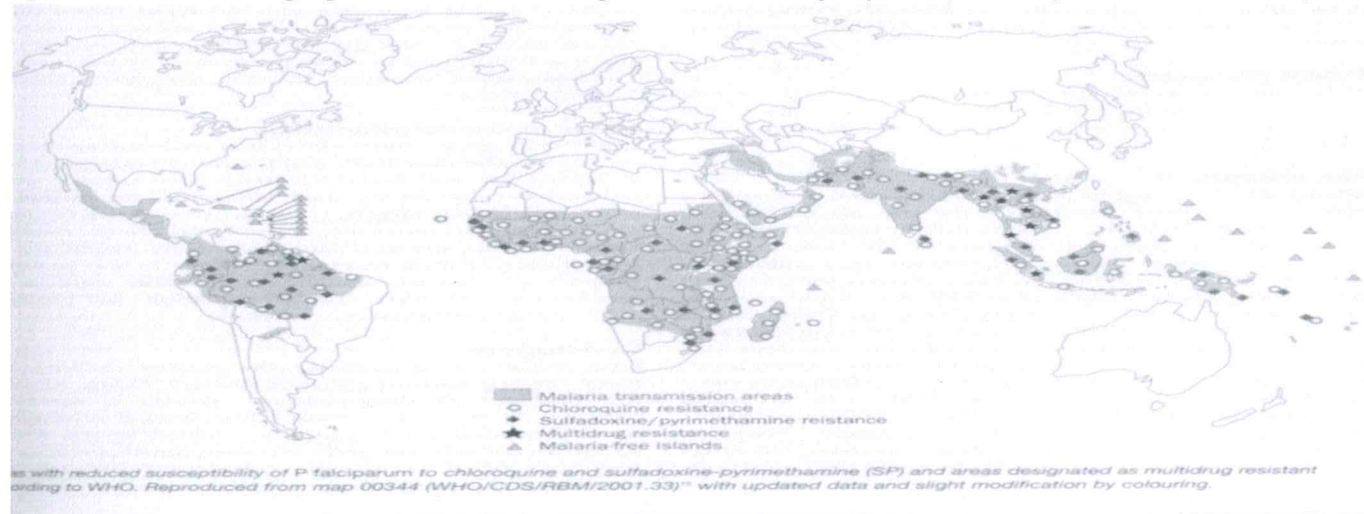
artemisinina, artesunato, artemeter, arteeter, diidroartemisinina.

La terapia della malaria segue diversi schemi dipendenti da:

- specie di plasmodio
- zona geografica di provenienza del paziente.

Infatti, se per i casi di malaria da *P. non-falciparum* è sufficiente, tranne rare eccezioni, la terapia con cloroquina, per quelli di malaria da *P. falciparum* occorre tener conto della clorochino-resistenza e, in alcune zone, della multifarmaco-resistenza (figura 2).

Figura n.2. Distribuzione geografica della resistenza agli antimalarici di *P. falciparum* (*Lancet Infectious diseases*, 2002)



G.1 Terapia per malaria da Plasmodi non *falciparum*

Nella malaria da Plasmodi non *falciparum*, la terapia di scelta è costituita dalla cloroquina, da somministrarsi in un ciclo terapeutico di 48 h, sebbene anche un ciclo compresso in 36 h sia risultato efficace (vedi appendice per il dosaggio). Fanno eccezione i soggetti provenienti da Papua-Nuova Guinea e isole limitrofe (Salomone, Vanuatu) dove *P.vivax* è costantemente clorochino-resistente. In tal caso il trattamento sarà quello previsto per *P.falciparum*. Nelle forme di malaria caratterizzate dalla presenza di ipnozoiti (*P.vivax*, *P.ovale*), il ciclo terapeutico in acuzie dovrà essere seguito da un ciclo eradicante le forme epatocitarie con Primachina.

G.2 Terapia per malaria da *P. falciparum*

Nella malaria da *P. falciparum*, da considerarsi in pratica sempre clorochino-resistente, la terapia deve essere strutturata in base alla gravità clinica, distinguendo forme non complicate da quelle complicate.

G.2 a - Terapia per malaria da *P. falciparum* non complicata

Nella malaria da *P. falciparum* non complicata la prima scelta (per tollerabilità ed efficacia) è la terapia di combinazione basata sulle artemisinine. Tale terapia ha il vantaggio di un inizio d'azione molto rapido (consentito dall'artemisinina) sostenuto successivamente dall'azione prolungata nel tempo del secondo componente (lumefantrina, piperachina). La tollerabilità di questi farmaci è sostanzialmente buona, con effetti collaterali gastrointestinali di lieve entità, mentre più preoccupante - almeno nell'animale da esperimento - appare la neurotossicità, soprattutto cerebellare. Attualmente i farmaci a base di Artemisinina non sono in commercio in Italia, tuttavia alcuni prodotti sono facilmente acquistabili all'estero, ad esempio Riamet® da Novartis (Farmacia del Vaticano e Farmacia di Chiasso – CH). Riteniamo infatti imprudente, in considerazione dell'efficacia ormai comprovata di tale terapia, ricorrere ad altri farmaci, meno tollerati ed efficaci. Alternative terapeutiche sono meflochina (Lariam, chinino solfato in combinazione con la doxiciclina), atovaquone-proguanil (Malarone), alofantrina (Halfan, non in commercio in Italia). Tutte queste terapie sono comunque gravate di importanti effetti collaterali: la meflochina determina frequentemente nausea, sindrome vertiginosa, allucinazioni e nell'1% circa, psicosi maniacali; il chinino ha una bassissima tollerabilità gastrica, l'alofantrina ha importanti effetti collaterali cardiologici (allungamento Q-T, torsade de pointe). L'atovaquone-proguanil, sebbene ben tollerato, è però meno potente degli altri farmaci e appare meglio utilizzabile in regimi di chemioprolifassi. Si rimanda all'appendice per i dosaggi dei vari schemi terapeutici.

G.2 b - Terapia per malaria da *P. falciparum* complicata

Nella malaria da *P. falciparum* complicata, viceversa, gli schemi terapeutici devono seguire un iter differente: la terapia deve essere somministrata per via parenterale sfruttando i farmaci disponibili in tale formulazione: il chinino cloridrato e l'artemeter che, in un articolo pubblicato sul New England Journal of medicine alcuni anni orsono, hanno dimostrato efficacia sovrapponibile in una popolazione di adulti (circa 500) affetti da malaria cerebrale. L'artemeter ha evidenziato una maggiore rapidità d'azione, con più rapido decremento della parassitemia, mentre l'effetto del chinino è risultato più sostenuto nel tempo. La somministrazione del chinino deve seguire alcune precauzioni, in considerazione degli effetti tossici del farmaco, cardiaci (allungamento di Q-T), neurologici (cinchonismo) e metabolici (il chinino è un potente induttore insulinico). L'infusione deve essere effettuata piuttosto lentamente (la prima in almeno 4 ore), il veicolo preferibilmente deve essere soluzione glucosata, l'inizio della terapia non deve seguire immediatamente l'utilizzo di altri farmaci antimalarici con tossicità cardiaca, quali meflochina e alofantrina. La terapia della malaria

complicata deve inoltre prevedere un'adeguata terapia supportiva, a seconda delle complicanze (IRA, coagulazione intravascolare disseminata, ARDS ecc.) che frequentemente sono da gestire in terapia intensiva.

H. FOLLOW TERAPEUTICO

Il follow terapeutico richiede dei controlli della parassitemia al tempo 0 (T0) e a 12 (T12), 24 (T24) e ogni 24 ore fino alla negatività della parassitemia stessa. Questo riscontro consente di definire la guarigione. L'incremento della parassitemia nelle prime 24 ore non è indice di fallimento terapeutico, al contrario se dopo 48 ore vi è un decremento della parassitemia inferiore al 75%, si impone il cambio di terapia.

I. CHEMIOPROFILASSI

La profilassi farmacologica, se correttamente eseguita, ha un'ottima efficacia protettiva (oltre il 90%) per coloro che si recano, anche per brevi periodi, in area malarica, ma sarebbe sbagliato dimenticare alcune elementari regole dettate dal buon senso, senza le quali nessun intervento farmacologico può essere completamente efficace. Quindi, oltre la somministrazione di un antimalarico, occorre ricorrere a utilizzo di repellenti antizanzare, di zanzariere alle finestre, meglio se impregnate di insetticida, nonché cercare di evitare di esporre parti corporee durante le ore serali. Tornando alla chemiopprofilassi, il farmaco ideale dovrebbe essere potente, dotato di emivita abbastanza lunga da poter essere assunto il meno frequentemente possibile, scarsamente o per nulla tossico, attivo sia su *P. falciparum* che sulle altre specie. Attualmente, nessun farmaco tra quelli disponibili soddisfa tutte queste esigenze.

Tuttavia, come già detto, è possibile effettuare una chemiopprofilassi efficace seguendo alcune avvertenze:

- per i viaggiatori in area endemica dove non sia segnalata resistenza di *P.falciparum* a cloroquina, la profilassi deve essere eseguita con cloroquina;
- per coloro che invece si recano in aree clorochino-resistenti le opzioni sono:
 1. meflochina, dotata di ottima efficacia protettiva, discreta comodità posologica, ma anche di importanti effetti collaterali;
 2. doxiciclina, ottima efficacia, schema posologico piuttosto complicato, effetti collaterali (intolleranza gastrica, fotosensibilità);
 3. atovaquone-proguanil, ottima efficacia, buona tollerabilità, schema posologico relativamente semplice (1 cp dal giorno precedente l'arrivo in zona endemica, proseguire con 1 cp/die sino a una settimana dopo l'abbandono della zona), costo piuttosto elevato;
 4. primachina, buona efficacia, effetti collaterali importanti (anemia emolitica in soggetti GSPD-), non in commercio in Italia;
 5. cloroquina-proguanil, scarsa efficacia, schema posologico complicato.

Tra i farmaci in fase di studio appare molto promettente (in profilassi) la tafenoquina - un analogo della primachina - che, grazie alle sue caratteristiche farmacocinetiche, può essere somministrata una volta la settimana con efficacia protettiva sovrapponibile alla meflochina. Livelli di tafenoquina protettivi sono stati dimostrati dopo un mese dalla dose di carico, ipotizzando quindi un suo impiego in dose unica prima della partenza, per viaggi sino a 30 giorni.

L. BIBLIOGRAFIA

1. CDC Malaria 2014
2. (Simit) Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali – Malaria 2014
3. (Amcli) Comitato di Studio per la Parassitologia (CoSP)
4. WHO 2010 - Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition.
5. Griffith KS, Lewis LS, Mali S. Treatment of Malaria in the United State. A systematic review. *JAMA*, 2007;Vol 297(20):2264-2277.doi: 101001/jama.297.20.2264
6. Silamut K, Newton PN, Teja-Isavadharm P, Suputtamongkol Y, Siriyanonda D, Rasameesoraj M, Pukrittayakamee S, White NJ. Artemether bioavailability after oral or intramuscular administration in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(12):3795-8.
7. Lèfevre G, Marrast AC, Grueninger H. Novartis malaria initiative. Best practice example of pharmaceutical industry's engagement in the fight against malaria. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1222:19-29
8. G6PD Deficiency Association. Drugs and foodstuff to avoid, <http://www.g6pd.org/>
9. Eurartesim, European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/ema/>
10. Tommasi C, Bellagamba R, Tempestilli M. Marked increase in etravirine and saquinavir plasma concentrations during atovaquone/proguanil prophylaxis. *Malaria Journal.* 2011;10:141
11. Bhalla A, Ajoo UN, Jain AP. Haemolysis with anti-malarial drugs in glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004;16(3):75-8
12. Laloo DG, Shingadia D, Pasvol G. UK Malaria treatment guidelines. *Journal of Infection.* 2007;54:111-121
13. Falade KO, Tongo OO, Ogunkunle OO. Effects of malaria in pregnancy on newborn anthropometry. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(7):448-453.
14. McGready R, S J Lee, J Wiladphaingern, E A Ashley, M J Rijken, M Boel, J A Simpson, M K Paw, M Pimanpanarak, Oh Mu, P Singhasivanon, N J White, F H Nosten. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 388–96
15. White NJ "Malaria" in Manson's Tropical Diseases. ed. Cook GC, Manson P, Zumla A. 22nd Ed: Saunders; 2009:1201-1300
16. Epidemiology, treatment and outcomes of severe malaria in Europe. A TropNetEurop study, last access on <http://www.artesunate.info/> February 5, 2011
17. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:717-25
18. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1647-57.

19. Jones KL, Donegan S, Lilloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database System Reviews*, 2007, Issue 4 (Article No. CD005967). doi:10.1002/14651858
20. Zamidei L, Durval A, Bettocchi D, Luzzio MG, Bartoloni A, Consales G. Efficacy and safety of quinine-artesunate in an HIV-positive patient with severe falciparum malaria. *Minerva Anestesiol*. 2010 Jan;76(1):66-9.
21. Bartoloni A, Tomasoni L, Bartalesi F, Galli L, Sani S, Veloci S, Zammarchi L, Pini A, Castelli F. Combined intravenous treatment with artesunate and quinine for severe malaria in Italy. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Aug;83(2):274-6.
22. Newton PN, Chierakul W, Ruangveerayuth R, Silamut K, Teerapong P, Krudsood S, Looareesuwan S, White NJ. A comparison of artesunate alone with combined artesunate and quinine in the parenteral treatment of acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001 Sep-Oct;95(5):519-23.
23. White NJ. The management of severe falciparum malaria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):673-674
24. Mishra SK, Newton CRJC. Diagnosis and management of the neurological complications of falciparum malaria. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(4):189-198

ALLEGATO N. 1

EPIDEMIOLOGIA E DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

Le zone endemiche per malaria sono principalmente localizzate nelle fasce tropicali e subtropicali del globo: regione caraibica, isole dell'Oceano indiano, America latina, Sud Est asiatico. E' opportuno conoscere esattamente i rischi che si corrono viaggiando in una determinata area geografica, tenendo in considerazione il fatto che in alcuni paesi (ad esempio la Thailandia) vi sono zone completamente sicure ed altre, viceversa, a notevole rischio, e proprio la sottovalutazione di tale rischio può far trascurare le opportune regole per un'efficace prevenzione. Una descrizione dettagliata delle aree endemiche per malaria è riportata nella tabella che segue. Generalmente la trasmissione dell'infezione non avviene al di sopra dei 1500 metri di altitudine, sebbene siano stati segnalati casi di trasmissione a oltre 3000 metri di quota, per cui opportune precauzioni vanno comunque prese anche in viaggi in zone montagnose di paesi a elevata endemia (es. Kenya, Tanzania). Di solito le punture dell'insetto vettore avvengono dopo o in prossimità del tramonto e subito prima dell'alba, ma anche questo dato, in paesi ad elevata endemia appare come una semplificazione non sempre rispondente al vero.

Paesi con rischio malarico in ordine alfabetico

Azerbaijan	<u>Aree endemiche</u> : da maggio a ottobre nelle zone rurali al di sotto dei 1.500 metri ; nessun rischio nella capitale Baku ; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 100%.
Bahamas	<u>Aree endemiche</u> : 1 caso di malaria confermato in una persona che ha viaggiato a Geat Exuma Island, tra febbraio e marzo 2012
BALI (vedi Indonesia)	Vedi Indonesia
Bangladesh	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese ; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato ; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 77%, <i>P. vivax</i> 23%
BELIZE	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese, in particolare nei distretti di Cayo, Stann Creek e Toledo; nessun rischio nella capitale Belize City e nelle isole frequentate dai turisti; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso ; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 100%
BENIN	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese ; <u>Rischio relativo stimato</u> : elevato ; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. ovale</i> 5%,-10%, <i>P. vivax</i> raro
Bhutan	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali meridionali sotto i 1700 metri , al confine con l'India: nelle aree meridionali comprese nei distretti di: Chirang, Geylegphug, Samchi, Samdrup, Jongkhar e Shemgang; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso ; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 50%, <i>P. vivax</i> 50%
Birmania (Myanmar)	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali al di sotto dei 1000 metri ; nessun rischio nella capitale di Yangon (Rangoon) e nella città di Mandalay ; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato ; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 80%, <i>P. vivax</i> 20%
BOLIVIA	<u>Aree endemiche</u> : zone sotto i 2.500 metri ; nessun rischio nella capitale La Paz. ; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 9%, <i>P. vivax</i> 91%.
Botswana	<u>Aree endemiche</u> : distretti di Central, Chobe, Ghanzi, Northeast e Northwest; nessun rischio nella capitale Gaborone e a Francistown ; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 90%, <i>P. ovale</i> 5%, <i>P. vivax</i> 5%.

Brasile	<u>Aree endemiche</u> : stati di Acre, Amapà, Amazonas, Mato Grosso, Para, Rondonia, Roraima, Tocantis e nella parte occidentale dello stato di Maranhà; inoltre è presente nelle aree urbane delle città di Boa Vista, Macapa, Manaus, Maraba, Porto Velho e Santarem. Nessun rischio alle cascate di Igaussu; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso ; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 25%, <i>P. vivax</i> 75%
BURKINA FASO	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto ; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 80%, <i>P. Ovale</i> 5%-10%, <i>P. Vivax</i> raro
BURUNDI	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 86%, <i>P. Malariae</i> 12%, <i>P. Vivax</i> e <i>P. Ovale</i> rari
CAMBODIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese, eccetto le zone dei templi di Angkor Wat la capitale Phnom Penh e le aree adiacenti il Lago Tonle Sap; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 86%, <i>P. vivax</i> 12%., <i>P. Malariae</i> 2%
CAMERUN	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 80%, <i>P. Ovale</i> 5%-10%., <i>P. Vivax</i> raro
CAPO VERDE	<u>Aree endemiche</u> : casi limitati nell'isola di São Tiago; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : prevalentemente <i>P. Falciparum</i>
CIAD	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%; <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> e <i>P. vivax</i> 15%
Cina	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali delle province di Anhui, Guizhou, Hainan, Henan, Hubei, e province di Yunnan. Rari casi segnalati da maggio a dicembre, in altre zone rurali sotto i 1.500 metri, nessuno nelle aree urbane; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : prevalentemente <i>P. vivax</i> e <i>P. falciparum</i> in aree circoscritte
COLOMBIA	<u>Aree endemiche</u> : zone sotto i 1700 metri ; nessun rischio a Bogotà e Cartagena; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso ; <u>Specie</u> : 35-40% <i>P. falciparum</i> , 60-65% <i>P. vivax</i>
COMORE	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese ; <u>Rischio relativo stimato</u> non ci sono dati disponibili; <u>Specie</u> : principalmente <i>P. falciparum</i> .
REPUBBLICA DELCONGO	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese ; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto ; <u>Specie</u> : 90% <i>P. falciparum</i> , <i>P. ovale</i> 5%-10%, <i>P. vivax</i> raro
Corea del Nord	<u>Aree endemiche</u> : province meridionali; <u>Rischio relativo stimato</u> : <i>no dati disponibili</i> ; <u>Specie</u> : presumibilmente 100% imputabile a <i>P. Vivax</i>
Corea del Sud	<u>Aree endemiche</u> : da marzo a dicembre nelle zone rurali settentrionali delle province di Incheon, Kangwon-do e Kyônggi-do, inclusa la zona Demilitarizzata (ZDC).; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 100%
COSTA D'AVORIO	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. ovale</i> 5%-10%, <i>P. vivax</i> raro
COSTA RICA	<u>Aree endemiche</u> : Tutto il paese eccetto Limòn city (Puerto Limòn); <u>Rischio relativo stimato</u> : <i>basso</i> ; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 100%
ECUADOR	<u>Aree endemiche</u> : le zone sotto i 1500 metri; Nessun rischio nelle città di Guayaquil, nella capitale Quito e nelle isole Galapagos; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 90%, <i>P. falciparum</i> 10%

EL SALVADOR	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali dei dipartimenti di Ahuachapán, La Unión e Santa Ana; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 99%, <i>P. falciparum</i> 1%
ERITREA	<u>Aree endemiche</u> : tutte le zone sotto i 2200 metri; nessun rischio nella capitale Asmara; <u>Rischio relativo stimato</u> : no dati disponibili; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , 15%; <i>P. falciparum</i> 85
ETIOPIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese al di sotto dei 2500 metri; nessun rischio nella capitale Addis Abeba; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. vivax</i> 15%; <i>P. Malariae</i> e <i>P. ovale</i> rari
FILIPPINE	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali sotto i 600 m, nelle isole di Luzon, Mindanao, Mindoro, e Palawan; nessun rischio nelle aree urbane; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 70-80%, <i>P. vivax</i> 20-30%
GABON	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 95%; <i>P. vivax</i> , <i>P. Malariae</i> e <i>P. ovale</i> 5%
GAMBIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. vivax</i> , <i>P. Malariae</i> e <i>P. o</i>
Georgia	<u>Aree endemiche</u> : da giugno ad ottobre nella parte sud-orientale del paese al confine con l'Azerbaijan, principalmente nelle regioni di Kakheti e Kven Kartli; nessun rischio nella capitale Tbilisi; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 100%
GHANA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. ovale</i> 5-10%, <i>P. vivax</i> raro
GIAMAICA	<u>Aree endemiche</u> rari casi locali nella capitale Kingston; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 100%
GIBUTI	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : no dati disponibili; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 90%, <i>P. vivax</i> 5-10%
Grecia	Nel mese di agosto 2011, in Grecia si è verificato un focolaio di malaria nella regione meridionale del paese (in particolare, il distretto di Laconia). Dalla prima settimana di novembre 2011, non sono stati segnalati ulteriori casi. La CDC non considera più a rischio di malaria coloro che si recano nel distretto di Laconia.
GUATEMALA	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali sotto i 1500 metri; nessun rischio ad Antigua, nella capitale Guatemala City, lago Atitlan; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 97%. <i>P. falciparum</i> 3%
GUIANA FRANCESE	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; nessun rischio nelle città di Cayenne e Devil's Island (Ile du Diable); <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> <50%, il rimanente <i>P. vivax</i> e raro <i>P. Malariae</i>
GUINEA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. Ovale</i> 5%-10%, <i>P. Vivax</i> raro
GUINEA EQUATORIALE	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%; <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> e <i>P. vivax</i> 15%
GUINEA-BISSAU	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : no dati disponibili; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. Ovale</i> 5%-10%, <i>P. Vivax</i> raro
GUYANA	<u>Aree endemiche</u> : tutte le zone sotto i 900 metri, compreso la capitale Georgetown; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 50%, <i>P. vivax</i> 50%.

HAITI	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese compreso Port Labadee; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 100%
HONDURAS	<u>Aree endemiche</u> : tutte le zone sotto i 1.000 metri e a Roatàn e in altre Isole della baia. Nessun rischio nella capitale Tegucigalpa e a San Pedro Sula.; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 7%, <i>P. vivax</i> 93%
HONG KONG (Cina)	Rischio presente nelle sole aree extra-urbane
India	<u>Aree endemiche</u> : tutte le zone sotto i 2000 metri, comprese le città di Bombay (Mumbai) e Delhi; nessun rischio negli stati di Himachal Pradesh, Jammu, Kashmir e Sikkim; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 20-40%, <i>P. vivax</i> 40%, i restanti casi sono dovuti a <i>P. malariae</i> e <i>P. ovale</i>
INDONESIA	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali di , Kalimantan (Borneo), Nusa Tenggara Barat (compresa l'Isola di Lombok), Sulawesi e Sumatra. In tutte le aree dell'Indonesia Orientale (province di Irian Jaya Barat, Maluku, Maluku Utara, Nusa Tenggara Timur e Papua Indonesia). Nessun rischio nel territorio della capitale Jakarta, nelle aree turistiche dei resort dell'isola di Bali e Giava. Rischio basso nelle aree rurali di Giava;; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 66%, i restanti casi sono dovuti soprattutto a <i>P. vivax</i> .
Iran	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali della provincia di Sistan- Baluchestan, la parte meridionale, tropicale delle province di Kerman e Hormozgan; da marzo a novembre, anche nelle province di Ardabil e East Azerbaijan a nord dei monti Zagros;; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 88%. <i>P. falciparum</i> 12%
Iraq	In precedenza rischio molto basso. Zone sotto i 1500 metri nelle province di Duhok, Erbil, Ninawa, Sulaymaniyah e Tamim; non ci sono casi segnalati nel 2009
ISOLE SALOMONE	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : elevato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 60%, <i>P. vivax</i> 35-40% e <i>P. ovale</i> <1%
KENIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese sotto i 2500 metri, compresi i parchi; nessun rischio nella capitale Nairobi.; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. vivax</i> 5-10% e <i>P. ovale</i> >5%
Kyrgyzstan	<u>Aree endemiche</u> : rischio dovuto ai frequenti sconfinamenti di frontiera coi paesi limitrofi, Tajikistan, con malaria; nessun rischio nella capitale Bishkek; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 99%, <i>P. falciparum</i> rari casi importati
LAOS	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; nessun rischio nella capitale Vientiane; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 95%, <i>P. vivax</i> 4% , <i>P. ovale</i> e <i>P. Malariae</i> 1%
LIBERIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. ovale</i> 5-10%, <i>P. vivax</i> raro
Madagascar	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. vivax</i> 5-10% , <i>P. ovale</i> 5%
MALAWI	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; Rischio moderato nell'intero paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 90%; <i>P. Malariae</i> , <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> 10%
MALAYSIA (o Malesia)	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali del Borneo Malese (province di Sabah e Sarawak), minor rischio nelle zone rurali della Malaysia peninsulare; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 40%, <i>P. vivax</i> 50%; i restanti casi sono dovuti a <i>P. Malariae</i> , <i>P. Knowlesi</i> e <i>P.</i>

	ovale; P Knowlesi è causa del 28% dei casi verificatisi nella provincia di Sarawak, nel borneo Malese e nella Malaysia peninsulare
MALDIVE	Nessuno
Mali	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : P. falciparum 85%, P. ovale 5-10%, P. vivax raro
Mauritania	<u>Aree endemiche</u> : province meridionali; nessun rischio nelle regioni di Adrar, Dakhlet-Nouâdhibou, Inchiri e Tiris Zemmour; <u>Rischio relativo stimato</u> : No dati disponibili; <u>Specie</u> : P. falciparum 85%, P. ovale 5-10%, P. vivax raro
MAYOTTE (Dipartimento d'oltremare francese situate tra la parte settentrionale del Madagascar e quella del Mozambico)	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : no dati disponibili; <u>Specie</u> : P. falciparum 40-50%, P. vivax 35-40%, P. ovale <1%
Messico	<u>Aree endemiche</u> : stato di Chiapas, zone rurali degli stati di Nayarit, Oaxaca, Sinaloa e in un'area compresa tra le latitudini 24° e 28° e le longitudini 106° e 110°, che comprende parte degli stati di Chihuahua, Durango e Sonora; rari casi a Quintana Roo e Tabasco. Nessun rischio nella zona di confine con gli USA; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : P. vivax 100%
Mozambico	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : elevate; <u>Specie</u> : P. falciparum 98%, P. malariae, P. ovale 2%, P. vivax raro.
Nagorno Karabakh (Azerbaijan)	<u>Aree endemiche</u> : da maggio a ottobre nelle zone rurali al di sotto dei 1.500 metri ; nessun rischio nella capitale Baku ; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : P. vivax 100%.
Namibia	<u>Aree endemiche</u> : province di Kunene, Ohangwena, Okavango, Omaheke, Omusati, Oshana, Oshikoto, Otjozondjupa e nella striscia di Caprivi; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> P. falciparum 90%; P. malariae, P. ovale e P. vivax 10%
Nepal	<u>Aree endemiche</u> : zone sotto i 1.200 metri Nessun rischio nella capitale Kathmandu e nei tipici percorsi Himalaiani.; <u>Rischio relativo stimato</u> : dati non disponibili; <u>Specie</u> : P. vivax 88%, P. falciparum 12%
NICARAGUA	<u>Aree endemiche</u> : distretti di Chinandega, Leon, Managua, Matagalpa, Región Autónoma Atlántico Norte (RAAN), e Región Autónoma Atlántico Sur (RAAS); <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : P. vivax 95%, P. falciparum 5%
NIGER	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : P. falciparum 85%, P. ovale 5-10%, P. vivax raro
NIGERIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : P. falciparum 85%, P. ovale 5-10%, P. vivax raro.

Pakistan	<u>Aree endemiche</u> : tutte le zone sotto i 2500 metri; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 70%, <i>P. vivax</i> 30%
PANAMA	<u>Aree endemiche</u> : province a est del Canale di Panama, al confine con la Colombia (province di Panama ad est del Canale e Darien), province di C. Ngöbe-Buglé, Chiriqui, Coclé, Kuna Yala (San Blas) e Veraguas.. Nessun rischio nelle aree urbane della Città di Panama e nella zona del canale; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 99%, <i>P. falciparum</i> 1%
PAPUA-NUOVA GUINEA	<u>Aree endemiche</u> : tutte le zone sotto i 1800 metri; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 65%-80%, <i>P. vivax</i> 10%-30%, i restanti casi sono dovuti a <i>P. malariae</i> e <i>P. ovale</i>
Paraguay	<u>Aree endemiche</u> : dipartimenti di Alto Paraná, Caaguazú e Canindeyú; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 95%, <i>P. falciparum</i> 5%
PERU'	<u>Aree endemiche</u> : tutti i dipartimenti sotto i 2000 metri, incluse le città di Iquitos e Puerto Maldonado; nessun rischio nelle città di Ica, Lima (e sua costa meridionale), Nazca, nelle aree turistiche di Cuzco, Machu Picchu, e lago Titicaca, nelle città meridionali di Arequipa, Moquegua, Puno e Tacna; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 70%, <i>P. falciparum</i> 30%, <i>P. malariae</i> <1%
REPUBBLICACENTRAFRICANA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%; <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> e <i>P. vivax</i> 15%
REPUBBLICA DEMOCRATICA DEL CONGO	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : no dati disponibili; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 90%, <i>P. ovale</i> 5%, raro <i>P. vivax</i>
REPUBBLICA DOMINICANA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese, incluse le aree dei resort turistici; nessun rischio nelle città di Santiago e Santo Domingo; <u>Rischio relativo stimato</u> :basso; <u>Specie</u> : <i>P. Falciparum</i> . 100%
RUANDA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> >85%, <i>P. vivax</i> 5%, <i>P. ovale</i> 5%
Sahara Occidentale	<u>Aree endemiche</u> : riportati rari casi; <u>Rischio relativo stimato</u> : dati non disponibili; <u>Specie</u> : sconosciute
SAN TOME' E PRINCIPE	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. malariae</i> e <i>P. ovale</i> 15% in combinazione, <i>P. vivax</i> raro
SENEGAL	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> >85%, <i>P. ovale</i> 5%-10%, <i>P. vivax</i> raro.
SIERRA LEONE	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. Malariae</i> , <i>P. ovale</i> e <i>P. vivax</i> 15% in combinazione
SOMALIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : no dati disponibili; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 95%; <i>P. vivax</i> , <i>P. Malariae</i> e <i>P. ovale</i> 5% in combinazione
SOMALILAND (Somalia)	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : no dati disponibili; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 95%; <i>P. vivax</i> , <i>P. Malariae</i> e <i>P. ovale</i> 5% in combinazione

SRI LANKA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; nessun rischio nei distretti di Colombo, Galle, Gampaha, Kalutara, Matara e Nuwara Eliya; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 88%, <i>P. falciparum</i> 12%
Sud Africa	<u>Aree endemiche</u> : zona nord-orientale della provincia di KwaZulu-Natal fino a sud al fiume Tugela nella provincia Northern (Limpopo) e nella provincia di Mpumalanga (incluso il Kruger National Park); <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 90%, <i>P. vivax</i> 5%, <i>P. ovale</i> 5%
SUDAN	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 90%; <i>P. malariae</i> , <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> 10% in combinazione
SUD SUDAN	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 90%; <i>P. malariae</i> , <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> 10% in combinazione
SURINAME	<u>Aree endemiche</u> : province di Brokopondo e Sipaliwini; nessun rischio nel distretto della capitale Paramaribo; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 70%, <i>P. vivax</i> 15%–20%
Swaziland	<u>Aree endemiche</u> : aree orientali, al confine con Mozambico e Sud Africa, compreso il distretto Lubombo e la parte orientale dei distretti di Hhohho e Shiselweni; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 90%, <i>P. vivax</i> 5%, <i>P. ovale</i> 5%
Tagikistan	<u>Aree endemiche</u> : tutte le zone sotto i 2500 metri; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 90%, <i>P. falciparum</i> 10%
TANZANIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese sotto i 800 metri; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> >85%, <i>P. malariae</i> e <i>P. ovale</i> >10% in combinazione, <i>P. vivax</i> raro
THAILANDIA	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali e boschive al confine con Birmania (Myanmar), Cambogia, Laos; zone rurali e forestali del distretto di Phang Nga e dell'isola di Phuket; nessun rischio nelle città di Bangkok, Chiang Mai, Chiang Rai, Koh Phangan, Koh Samui, Pattaya, Phang Nga, e Phuket; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 50%, <i>P. vivax</i> 50%, i casi rimanenti sono dovuti a <i>P. ovale</i>
TIMOR EST	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : dati non disponibili; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 50%, <i>P. vivax</i> 50%, <i>P. ovale</i> <1%, <i>P. malariae</i> <1%
TOGO	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : alto; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 85%, <i>P. ovale</i> 5%-10%, i casi rimanenti sono dovuti a <i>P. vivax</i>
Turchia	<u>Aree endemiche</u> : zona sud orientale del paese; nessun rischio nelle principali rotte delle crociere e nella base aerea US di Incerlik <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : prevalentemente <i>P. vivax</i> , sporadicamente <i>P. falciparum</i>
UGANDA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : elevato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> >85%, i casi rimanenti sono dovuti a <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> e <i>P. vivax</i>
Uzbekistan	<u>Aree endemiche</u> : riportati, in passato casi sporadici lungo il confine con Afghanistan e Tajikistan. Nessun caso nel 2009; <u>Rischio relativo stimato</u> : molto basso; <u>Specie</u> : <i>P. vivax</i> 100%
VANUATU	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : elevato; <u>Specie</u> : <i>P. falciparum</i> 60%, <i>P. vivax</i> 35%–40%, <i>P. ovale</i> <1%

VENEZUELA	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali degli stati di Amazonas, Anzoátegui, Apure, Bolivar, Delta Amacuro, Monagas, Sucre e Zulia, zona delle cascate Angel Falls; Nessun rischio nell'Isola Margarita; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : P. vivax 83%, P. falciparum 17%
VIETNAM	<u>Aree endemiche</u> : zone rurali di tutto il paese eccetto la zona del delta del fiume Rosso e la costa a nord di Nha Trang; riportati rari casi al delta del Mekong; nessun rischio a Da Nang, Haiphong, Hanoi, Ho Chi Minh City (Saigon), Nha Trang e Qui Nhon; <u>Rischio relativo stimato</u> : basso; <u>Specie</u> : P. falciparum 50%–90%, P. vivax causa dei restanti casi.
YEMEN	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese sotto i 2000 metri; nessun rischio nella capitale Sana; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : P. falciparum 95%, P. malariae, P. ovale e P. vivax 5% in combinazione
ZAMBIA	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese.; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : P. falciparum >90%, P. vivax intorno al 5%, P. ovale intorno al 5%
ZIMBABWE	<u>Aree endemiche</u> : tutto il paese; <u>Rischio relativo stimato</u> : moderato; <u>Specie</u> : P. falciparum >90%, P. vivax intorno al 5%, P. ovale intorno al 5%

ALLEGATO N.2

UOC MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA SCHEMA ACCETTAZIONE RICHIESTA MALARIA

NOME E COGNOME: _____ DATA DI NASCITA : _____

REPARTO/ AMBULATORIO: _____

DATA PRELIEVO: _____

Motivazioni della richiesta:

FEBBRE	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
Se si:	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
fase prodromica con brivido	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
fase febbrile vera e propria, con temperatura elevata (40-41°C)	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
fase della defervescenza con sudorazione	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
anemia di tipo emolitico	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
aumento di LDH	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
iperbilirubinemia indiretta	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
diminuzione di aptoglobina	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
diminuzione di aptoglobina	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
trombocitopenia	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>
aumento modesto delle transaminasi	si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>

PROVENIENZA PAESE D'ORIGINE: _____

TERAPIA ANTIMALARICA : si no

il richiedente

APPENDICE

TERAPIA PER MALARIA DA *P. falciparum* NON COMPLICATA

Tabella 2

Dosaggio di artemether 20mg + lumefantrina 120Mg 8(Alu) (*Coartem*[®] o *Riamet*[®] cpr)*

Peso (Kg)	TEMPO					
	Tempo 0	dopo 8 ore	dopo 24 ore	dopo 36 ore	dopo 48 ore	dopo 60 ore
5-14	1 cpr	1 cpr	1 cpr	1 cpr	1 cpr	1 cpr
15-24	2 cpr	2 cpr	2 cpr	2 cpr	2 cpr	2 cpr
25-34	3 cpr	3 cpr	3 cpr	3 cpr	3 cpr	3 cpr
≥35	4 cpr	4 cpr	4 cpr	4 cpr	4 cpr	4 cpr

*Per praticità la prima dose può essere somministrata al momento della diagnosi, la seconda deve essere somministrata **esattamente** 8 ore dopo la prima, le successive possono essere somministrate con un classico schema mattina/sera.

Il farmaco andrebbe assunto con pasto grasso o con il latte. Nel caso di vomito entro 30 minuti dall'assunzione va ripetuta l'intera dose. Non sono necessarie modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale o epatica. In caso di paziente dializzato occorre somministrare la dose dopo la seduta emodialitica. Gli effetti collaterali più comuni riscontrati in corso di trattamento con Alu sono di entità lieve/moderata a carico dell'apparato gastrointestinale e del sistema nervoso. Non risultano controindicazioni riguardo all'utilizzo di Alu nel paziente con deficit di G6PD.

Controindicazioni

- Primo trimestre di gravidanza
- Anamnesi positiva per aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente rilevante.
- Qualsiasi disturbo cardiaco predisponente ad aritmia, come ipertensione grave, ipertrofia ventricolare sinistra (inclusa cardiomiopatia ipertrofica) o insufficienza cardiaca congestizia, accompagnata da ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra.
- Squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia.
- Assunzione di medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc. Questi comprendono (ad es.): antiaritmici (ad es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo), neurolettici (ad es. fenotiazine, clorpromazina, aloperidolo), agenti antidepressivi, alcuni agenti antimicrobici inclusi agenti delle seguenti classi: macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina), fluorochinoloni (ad es. moxifloxacina), agenti antimicotici imidazolici e triazolici e anche pentamidina e saquinavir.
- Medicinali induttori enzimatici, come rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Avvertenze

Se Alu vien somministrato dopo l'assunzione di meflochina stretto monitoraggio dell'assunzione di cibo (la meflochina può ridurre l'assorbimento della lumefantrina); se viene somministrato dopo il chinino monitorare con maggiore frequenza ECG. La lunga emivita della lumefantrina deve essere considerata quando si somministra il chinino dopo l'assunzione di Alu. Studi in vitro indicano che il metabolismo della lumefantrina è inibito dall'alofantrina e dal chinino. Si consiglia di somministrare Alu solo dopo 1 mese dall'assunzione di alofantrina. Sia l'artemether che la lumefantrina sono metabolizzati dal CYP3A4 per cui particolare cautela con l'uso concomitante di antiretrovirali quali inibitori della proteasi o NNRTI. Questi farmaci potrebbero diminuire la concentrazione di artemether ed aumentare quella della lumefantrina.

Recentemente è stata approvata dall'agenzia europea del farmaco un'altra associazione: **diidroartemisinina più piperachina (DHA + PQP)** (*Eurartesim*[®], Sigma-Tau).

Tabella 3

Dosaggio di piperachina 160mg + diidroartemisinina 20mg (*Eurartesim*[®], *cpr*)*

Peso (Kg)	Dose giornaliera
Da 5 a <7	½ cpr da 160 mg/20 mg
Da 7 a <13	1 cpr da 160 mg/20 mg
Da 13 a <24	1 cpr da 320 mg/40 mg
Da 24 a <36	2 cpr da 320 mg/40 mg
Da 36 a <75	3 cpr da 320 mg/40 mg
Da 75 a <100	4 cpr da 320 mg/40 mg
>100	Non ci sono dati su cui basare una raccomandazione posologica in pazienti di peso superiore a 100 Kg

Eurartesim deve essere assunto per via orale, con acqua e senza cibo. Ciascuna dose deve essere assunta almeno 3 ore dopo l'ultima assunzione di alimenti e non devono essere assunti alimenti nelle 3 ore successive a ciascuna dose. L'assorbimento della piperachina, infatti, risulta aumentato in presenza di alimenti grassi e ciò può intensificare il suo effetto sull'intervallo QTc. Eurartesim non deve essere assunto con succo di pompelmo, perché può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di piperachina.

Se il paziente vomita entro 30 minuti dall'assunzione di Eurartesim, deve essere nuovamente somministrata l'intera dose; se il paziente vomita entro 30-60 minuti, deve essere risomministrata metà dose. La ri-somministrazione di Eurartesim non deve essere tentata più di una volta. Se compare il vomito dopo la seconda dose, deve essere istituita una terapia antimalarica alternativa.

Se una dose viene saltata, deve essere assunta non appena possibile e il regime di assunzione raccomandato deve essere continuato fino al completamento dell'intero ciclo di trattamento. Non vi sono dati su un secondo ciclo di trattamento. Non possono essere somministrati più di due cicli di Eurartesim in un periodo di 12 mesi. Un secondo ciclo di Eurartesim **non** deve essere somministrato nei 2 mesi successivi al primo ciclo, a

causa della lunga emivita di eliminazione della piperachina (22 giorni). La lunga emivita della piperachina deve essere tenuta presente nel caso in cui si inizi la somministrazione di un altro agente antimalarico a causa dell'insuccesso del trattamento o di una nuova infezione da malaria.

Controindicazioni

- Trattamento recente con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, che potrebbero essere ancora presenti nella circolazione nel momento in cui viene iniziata l'assunzione di Eurartesim (ad es. meflochina, alofantrina, lumefantrina, cloroquina, chinino e altri agenti antimalarici) tenendo conto della loro emivita di eliminazione.
- Anamnesi positiva per aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente rilevante.
- Qualsiasi disturbo cardiaco predisponente ad aritmia, come ipertensione grave, ipertrofia.
- ventricolare sinistra (inclusa cardiomiopatia ipertrofica) o insufficienza cardiaca congestizia, accompagnata da ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra.
- Squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia.
- Assunzione di medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc. Questi comprendono (ad es.): antiaritmici (ad es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo), neurolettici (ad es. fenotiazine, clorpromazina, aloperidolo), agenti antidepressivi, alcuni agenti antimicrobici inclusi agenti delle seguenti classi: macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina), fluorochinoloni (ad es. moxifloxacina, sparfloxacina), agenti antimicotici imidazolici e triazolici e anche pentamidina e saquinavir
- alcuni antistaminici non sedativi (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina)
- cisapride, domperidone.
- metadone, alcaloidi della vinca, arsenico triossido.

Avvertenze

Eurartesim non deve essere usato per il trattamento di malaria falciparum severa. Non è stato valutato nei soggetti con insufficienza epatica o renale moderata o grave. Si raccomanda pertanto cautela nella somministrazione di Eurartesim a questi pazienti. Non deve essere somministrato in gravidanza. Un ECG deve essere eseguito non appena possibile durante il trattamento con Eurartesim e il monitoraggio dell'ECG deve essere previsto per i pazienti che potrebbero avere un maggiore rischio di sviluppare aritmia in associazione con il prolungamento del QTc (vedere di seguito).

Se clinicamente opportuno, occorre considerare la possibilità di eseguire un ECG su tutti i pazienti prima dell'assunzione dell'ultima delle tre dosi giornaliere e circa 4-6 ore dopo l'ultima dose, poiché il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc potrebbe essere maggiore durante questo periodo. Intervalli del QTc superiori a 500 ms sono associati a un marcato rischio di tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali. Pertanto, il monitoraggio dell'ECG durante le 24-48 ore seguenti deve essere previsto per i pazienti in cui si riscontra un prolungamento di tale portata. Questi pazienti non devono ricevere un'altra dose di Eurartesim e devono essere sottoposti a una terapia antimalarica alternativa.

La piperachina viene metabolizzata dal CYP3A4 ed è un inibitore dello stesso. Pertanto, può aumentare le concentrazioni plasmatiche di altri substrati per questo enzima (ad es. inibitori della HMG-CoA reduttasi), con il rischio di un aumento della tossicità. Occorre prestare particolare attenzione in caso di co-somministrazione di medicinali aventi un indice terapeutico ristretto (ad es. medicinali antiretrovirali e ciclosporina) con

Eurartesim. La piperachina è metabolizzata dal CYP3A4 *in vitro*. Il trattamento concomitante con medicinali che inibiscono il CYP3A4 può provocare un marcato aumento della concentrazione plasmatica di piperachina, con conseguente esacerbazione dell'effetto sul QTc. Pertanto, si richiede particolare cautela se Eurartesim viene somministrato a pazienti che assumono tali medicinali (ad es. alcuni inibitori delle proteasi [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodone o verapamil), e si deve considerare il monitoraggio dell'ECG a causa del rischio di un aumento della concentrazione plasmatica di piperachina. È probabile che i medicinali induttori enzimatici, come rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), provochino una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di piperachina. Anche la concentrazione di DHA può essere ridotta. Il trattamento concomitante con tali medicinali non è raccomandato.

Esempi di regimi alternativi o di seconda linea

CHININO Chinino galenico® cpr 250 mg	Adulti 600 mg tid per 7 giorni Bambini 10 mg/Kg/tid per 7 giorni
<p>Ripetere l'intera dose se si verifica vomito entro mezz'ora dalla somministrazione, metà dose se vomito entro la prima ora. Nell'insufficienza renale o epatica il dosaggio dovrebbe essere ridotto di 1/3 dopo 48 ore. Nel paziente in dialisi praticare la dose dopo la seduta dialitica, senza somministrare dosi supplementari.</p> <p>Il rischio di crisi emolitiche derivanti da assunzione di Chinino in pazienti con deficit di G6PDH è basso, non ci sono pertanto controindicazioni al suo utilizzo a dosi terapeutiche.</p>	
doxiciclina Bassado cpr 100 mg	Adulti 100 mg bid per 7 giorni Bambini > 8 anni 2,2 mg/Kg/bid per 7 giorni

Per l'utilizzo di doxiciclina, che solitamente si somministra insieme con il chinino, non sono necessarie modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale. Si raccomanda un attento monitoraggio in corso di insufficienza epatica. La doxiciclina può essere assunta in pazienti con deficit di G6PDH.

MALARIA NON COMPLICATA DA *P. falciparum* IN PARTICOLARI CONDIZIONI FISIologiche

Gravidanza

Le donne gravide con malaria sintomatica rappresentano un gruppo a rischio e devono prontamente ricevere un trattamento efficace. La malaria in gravidanza è associata con peggioramento dell'anemia, aumentato rischio di malaria grave, ritardo della crescita intrauterina con conseguente basso peso alla nascita del neonato, morte intrauterina, parto prematuro e mortalità perinatale. Non vi sono dati sufficienti sulla sicurezza e l'efficacia di gran parte degli antimalarici in gravidanza, soprattutto nel primo trimestre. Primachina e tetracicline sono controindicate in gravidanza.

I trimestre

I farmaci antimalarici considerati sicuri durante questo periodo sono il chinino, la clindamicina, cloroquina e proguanil.

Spesso durante il primo trimestre la donna potrebbe non essere a conoscenza della gravidanza, per tale ragione si raccomanda di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare la terapia. Tale misura rappresenta una buona pratica clinica per qualunque somministrazione di farmaci in età fertile. Il rischio di aborto in caso di malaria nel primo trimestre di gravidanza è correlato alla severità della malaria e alla parassitemia, come indicato da uno studio pubblicato recentemente su Lancet. Non sono stati osservati effetti collaterali aggiuntivi nelle donne in cui è stato utilizzato artesunato e.v.

La terapia di scelta in gravidanza è costituita da:

Chinino + clindamicina per 7 giorni ai dosaggi standard.

Nel caso di fallimento terapeutico o di vomito o di altre reazioni avverse può essere usata l'associazione **Artesunato + Clindamicina**, secondo le modalità prescrittive raccomandate nella terapia della malaria grave.

Si raccomanda di aggiungere vitamina B1 (100mg/die), ferro (200mg/die) e ac folico (5mg/settimana) ai dosaggi di profilassi.

Secondo e terzo trimestre

In tale periodo possono essere somministrate le combinazioni contenenti i **derivati dell'artemisinina** (fatta eccezione della diidroartemisinina più piperachina) o l'associazione di chinino più clindamicina per 7 giorni. A causa dell'aumentato rischio di ipoglicemia durante le ultime fasi della gravidanza, il chinino dovrebbe essere usato solo nel caso in cui le altre scelte non siano disponibili.

Allattamento

Le donne in allattamento devono ricevere i farmaci raccomandati ad eccezione delle tetracicline e della primachina. Quest'ultima è da evitare nell'eventualità che il neonato sia affetto da deficit di G6PDH

TERAPIA DELLA MALARIA GRAVE

Trattamento di scelta

La terapia di scelta si basa sull'utilizzo dell'**artesunato ev** (Guilin Pharmaceutical Factory, Guangxi,China[®]). L'**artesunato** viene commercializzato in fiale da 60 mg e va somministrato secondo lo schema seguente:

ARTESUNATO (Guilin Pharmaceutical Factory, Guangxi,China [®])	Adulti e bambini: 2,4 mg/Kg in 100 cc di NaCl 0,9%				
	Tempo 0	dopo 12 h	dopo 24 h	dopo 48 h	dopo 72 h
Dosaggio		2,4 mg/Kg	2,4 mg/Kg	2,4 mg/Kg	2,4 mg/Kg

Non sono necessarie modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale ed epatica ed in emodialisi. Attenzione ad eventuali interazioni farmacologiche perché l'**artesunato** viene metabolizzato dal citocromo P450.

Appena il paziente è in grado di tollerare una terapia orale (non prima di 3 somministrazioni di **artesanato ev**) passare alla somministrazione per via orale di **artemether più lumefantrina** (*Coartem®* o *Riamet® cpr*) o diidroartemisina più piperachina (*Eurartesim®*) nel caso di *P. falciparum*. Se il paziente non fosse in grado di assumere terapia orale dopo le prime 24 ore continuare la terapia con artesanato ev associando clindamicina ev.

N.B. L'**artesanato** non è disponibile in Italia ma dal 7 gennaio 2008 è stato riconosciuto come farmaco orfano dall'EMA e dal 5 novembre 2010 è stato inserito nella lista dei farmaci che hanno ricevuto la certificazione prequalificatoria del OMS. L'**artesanato** non è inserito nel prontuario farmaceutico regionale né nazionale. Pertanto pur in presenza di evidenze scientifiche di superiorità rispetto al chinino ev sia in termini di mortalità che di riduzione degli eventi avversi (vedi RCT SEAQUAMAT, AQUAMAT e revisione COCHRANE), la prescrizione è considerata **off-label** ed il paziente deve firmare un consenso informato.

Trattamento alternativo o di seconda scelta

La seconda scelta **[che però diventa la prima per le difficoltà di reperimento di artesanato EV e perché lo stesso è off-label]** è rappresentata dal **chinino dicloridrato** (*chinino galenico f 500 mg ev*): 20 mg/kg in glucosata al 5% 500 ml per infusione lenta in >4 ore (dose massima 1500 mg), quindi 10 mg/kg in glucosata 500 cc (per infusione lenta in >2 ore) ogni 8 ore [1]. Nel paziente pediatrico si adotta la medesima posologia descritta per il paziente adulto [13]. Anche in questo schema, appena possibile passare alla terapia orale con uno dei seguenti schemi: artemether più lumefantrina o diidroartemisina più piperachina, chinino più doxiciclina (o clindamicina; se utilizzata per via endovenosa: 10mg/Kg prima dose poi 5mg/Kg ogni 8 ore sia negli adulti che nei bambini) ai dosaggi della malaria non complicata. Monitorare l'ECG e la glicemia. Nell'insufficienza renale o epatica il dosaggio dovrebbe essere ridotto di 1/3 dopo 48 ore [2]. Se in emodialisi praticare la dose dopo la seduta dialitica, non somministrare dosi supplementari.

Non somministrare la dose carico se sono stati assunti >40mg/Kg di chinino nelle 48 ore precedenti o di meflochina nelle 12 ore precedenti.

Malaria Grave/Complicata Da *P. falciparum* in gravidanza

Le donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza hanno un maggior rischio rispetto agli adulti di sviluppare una malaria grave con maggior rischio di edema polmonare ed ipoglicemia.

La terapia deve essere assolutamente somministrata per via parenterale e senza ritardo.

I trimestre: **Chinino di cloridrato** e.v. e artesanate ev alle dosi riportate nei rispettivi paragrafi possono essere considerati farmaci equivalenti come regime di prima linea. In questo trimestre il rischio di ipoglicemia indotta da chinino è basso mentre non sono disponibili ancora dati di sicurezza dell'artesanate.

II-III trimestre: poiché il chinino è associato ad alto rischio di ipoglicemia ricorrente si dovrebbe preferire la somministrazione di **artesanato** per via parenterale.

MALARIA GRAVE/COMPLICATA DA *P. vivax*

Sebbene *P. vivax* abbia una letalità bassa e causi una malattia che può essere considerata benigna, in alcuni casi tale infezione può essere causa di forme gravi. Le manifestazioni cliniche associate alla malaria da *P. vivax* sono la malaria cerebrale, anemia grave, trombocitopenia e pancitopenia severa, ittero, rottura della milza, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria acuta. Il trattamento e la gestione di tale forma di malaria è lo stesso della malaria grave da *P. falciparum*.

Malaria grave/complicata da *P. vivax* in gravidanza

In questo caso vanno seguite le raccomandazioni riportate nel Par 4 per la malaria grave da *P. falciparum* in gravidanza.

Malaria non complicata da *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*

Plasmodium vivax rappresenta la specie di parassita malarico prevalente al di fuori dell’Africa e risulta endemica in Asia, America centrale e del Sud, Medio Oriente e Oceania. In Africa è presente nell’area del Corno d’Africa ed è quasi del tutto assente in Africa occidentale.

Plasmodium malariae e *ovale* hanno una incidenza minore ma sono presenti in tutti i continenti, specialmente nelle aree tropicali dell’Africa. La caratteristica principale di *P. vivax* e *P. ovale*, che determina anche la terapia di scelta, è la capacità di formare ipnozoiti (stadio epatico del parassita) che possono provocare episodi di recidiva di malattia a distanza di settimane, mesi e anni. Di conseguenza l’obiettivo del trattamento di *P. vivax* e *P. ovale* è di curare l’infezione sia allo stadio ematico che a quello epatico.

Il regime terapeutico di scelta per le infezioni da *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* è la **cloroquina**:

Cloroquina Cloroquina Bayer®, cpr 250 mg	Adulti e Bambini: 10 mg/Kg seguiti da 5 mg/Kg dopo 6-24-48 h oppure Adulti e Bambini: 10 mg/Kg il I e II giorno e 5 mg/Kg il III giorno
---	---

La dose va assunta a stomaco pieno. Ripetere la dose se vomito entro mezz’ora. Ridurre la dose del 50% se ClCr <10 ml/min. Se il paziente è dializzato, somministrare la dose dopo la seduta dialitica. Si raccomanda attento monitoraggio in corso di insufficienza epatica.

La cloroquina è tra i farmaci associati a un rischio elevato di crisi emolitiche nel paziente affetto da deficit di G6PDH. Il suo utilizzo è pertanto consigliato solo sotto supervisione medica in questa categoria di pazienti.

Per le infezioni *P. ovale* e *P. vivax*, far seguire la somministrazione di **Primachina secondo il seguente schema**:

Primachina Primaquine®, cpr 7.5 mg	Adulti e Bambini: 0,25 mg/Kg/die (2 cpr al giorno) per 14 giorni <u>oppure se l’infezione è stata acquisita in Indonesia ed Oceania</u> Adulti e Bambini: 0,50 mg/Kg/die (4 cpr al giorno) per 14 giorni
---------------------------------------	---

Ripetere la dose se vomito entro 30 ore. Non sono necessarie modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale. Se il paziente è in dialisi, somministrare la dose dopo la seduta dialitica. Si raccomanda attento monitoraggio in corso di insufficienza epatica.

Primachina e deficit di G6PDH

Vi sono diversi genotipi responsabili del deficit di G6PDH con diversi livelli di deficienza. La primachina è un potente ossidante e causa livelli variabili di emolisi nei soggetti con deficienza di G6PDH. La gravità dell'anemia emolitica conseguente alla somministrazione di primachina è direttamente correlata con il dosaggio del farmaco e con la variante di deficit di G6PDH.

Pertanto, prima di iniziare la terapia con Primachina va determinata la presenza di deficit di G6PDH. Se il paziente presenta una **deficienza grave la primachina** è assolutamente controindicata, negli altri casi è indicata al dosaggio di **0.75 mg/kg una volta settimana** per un totale di 8 settimane.

Per il rischio di emolisi la primachina è **assolutamente controindicata in gravidanza** e va somministrata dopo il parto previa determinazione della presenza di deficit di G6PDH nel neonato.

Trattamento della malaria da *P. vivax* clorochino-resistente

Nelle infezioni da *P. vivax* clorochino-resistenti utilizzare derivati dell'artemisinina. In Italia è disponibile l'associazione diidroartemisinina più piperachina (*Eurartesim*).

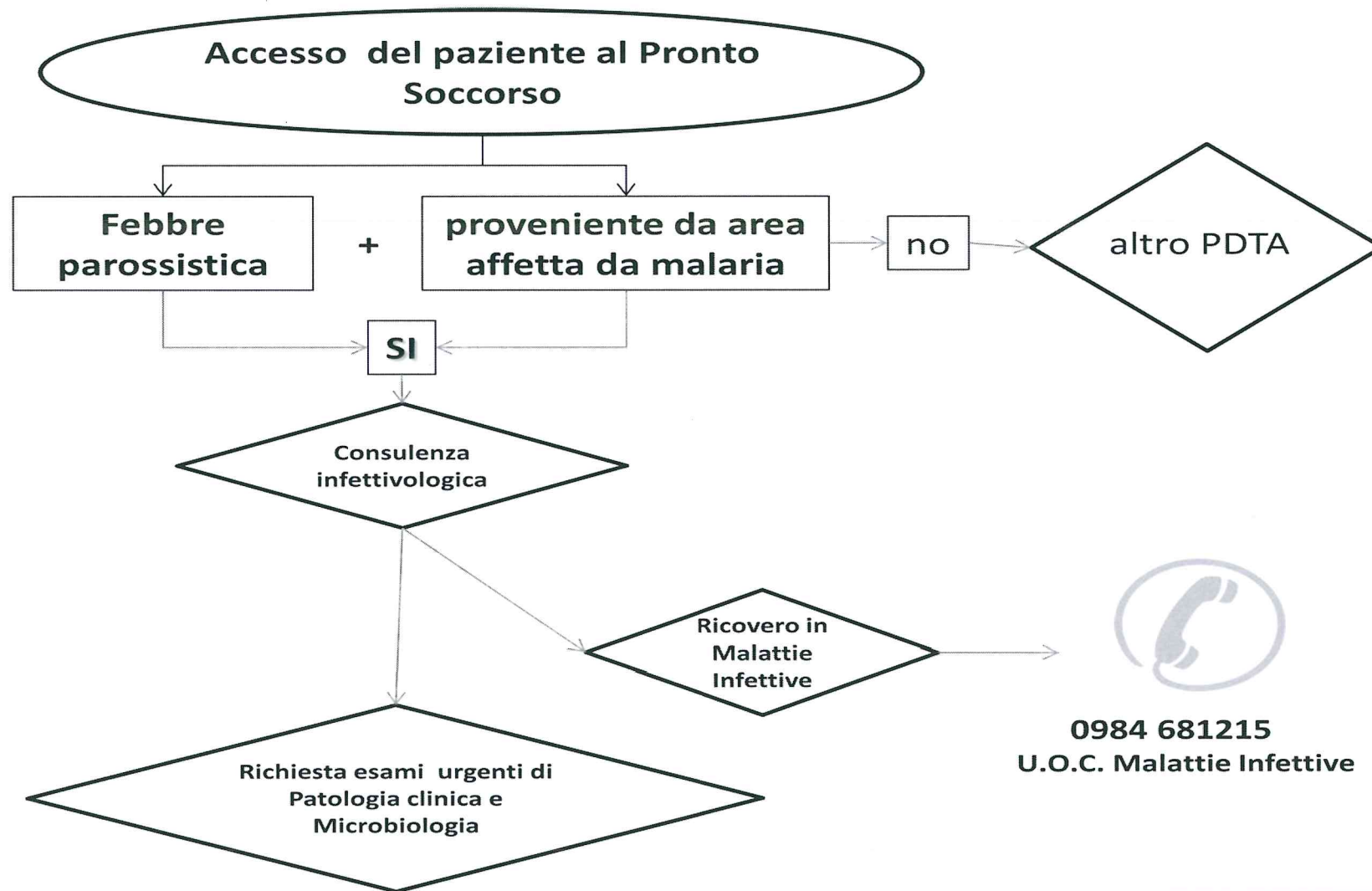
Monitoraggio della parassitemia

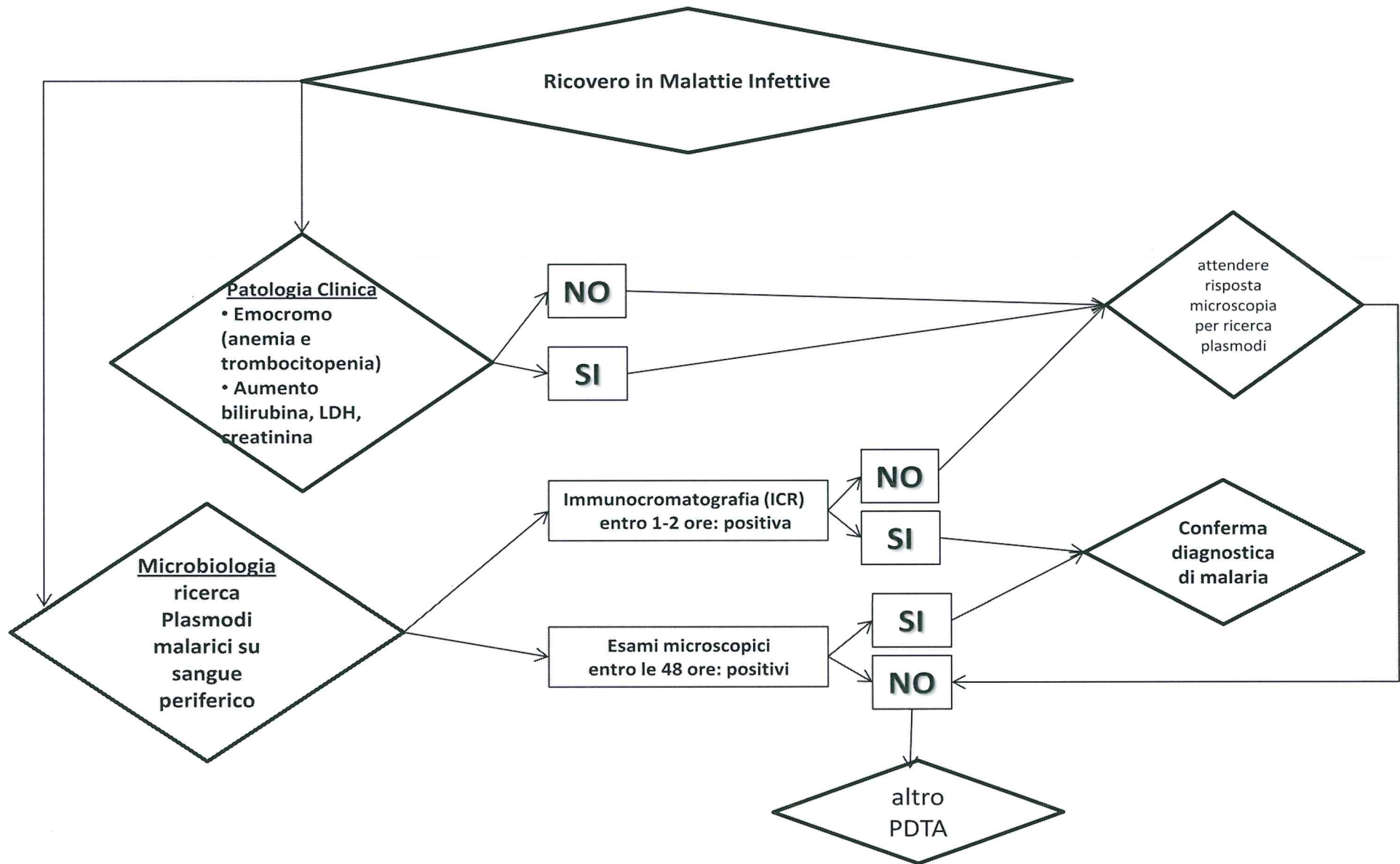
La parassitemia va monitorata quantitativamente al tempo 0, dopo 8-12 ore, dopo 24 ore (T0, T8-12, T24) e poi ogni 24 ore sino alla negatività della stessa, in particolare nei pazienti con malaria grave secondo WHO e/o con parassitemia elevata al baseline. Un incremento della parassitemia nelle prime 24 ore non è indice di fallimento terapeutico, ma a 48 ore dall'inizio della terapia, un calo della parassitemia <75% impone, se confermato da un secondo controllo, la modifica della terapia.

Goccia spessa: Parassiti/microL = (Numero parassiti contati/Numero globuli bianchi contati (200 o 500) x Numero dei globuli bianchi/microL (in mancanza di esso 8000 GB/microL)

Striscio sottile: % Parassitemia = (Numero di globuli rossi parassitati in 25 campi/Numero di globuli rossi in 25 campi) x 100.

DIAGRAMMA DI FLUSSO





**Paziente in Malattie Infettive con
diagnosi confermata di malaria**

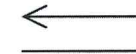
**Terapia
secondo
protocollo
interno**

In Microbiologia

Il follow terapeutico richiede controlli della parassitemia a T0, T 12, T 24 e ogni 24 ore fino alla negatività della stessa.

Incremento della parassitemia nelle prime 24 ore: non è indice di fallimento terapeutico

Se dopo 48 ore vi è un decremento della parassitemia <75% si impone il cambio di terapia



**Rivalutazione ambulatoriale con emocromo, esami per
funzionalità epatica e renale dopo 2 settimane dalla
dimissione**

REQUISITI DI QUALITÀ:

Aderenza al percorso diagnostico

1° INDICATORE:

n° test di immunogromatografia eseguiti entro le 1-2 ore dalla richiesta del clinico / n° totale dei test di immunogromatografia per malaria eseguiti

STANDARD: non superiore al 10%

2° INDICATORE:

n° esami microscopici eseguiti entro le 48 ore dalla richiesta del clinico / n° esami microscopici eseguiti per malaria

STANDARD: non superiore al 10%

3° INDICATORE:

tempo di attesa nell'introduzione della terapia anti-malarica dal referto microbiologico o dal sospetto clinico

STANDARD 1°: non superiore alle due ore se dipendente dal referto microbiologico

STANDARD 2°: non superiore alle 12 ore se dipendente dal sospetto clinico

I report di verifica dell'aderenza allo standard saranno valutati a 6-12 mesi.

Responsabile della verifica dott.F. Luciani