

## Viaggiare sicuri: prevenzione e trattamento della malaria

- Mercurio
- 5 Ago 2014

a cura di: Ivan Gentile, Medico Virologo

Revisione e adattamento: Maria De Chiaro, Laureata in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche - Medical Information Mercurio Editore

La malaria rappresenta uno dei principali rischi per i viaggiatori diretti verso i paesi tropicali. L'incidenza della malattia, che se non curata può diventare letale tanto da richiedere una diagnosi ed un trattamento molto tempestivi, è piuttosto elevata ed i numeri sono tendenzialmente in crescita.

**Causa:** è causata dall'infezione di una di 4 specie di protozoi del genere Plasmodium: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Occasionalmente anche *P. knowlesi*, specie che generalmente infetta le scimmie, può essere causa di patologia umana. I parassiti malarici vengono trasmessi all'uomo, che è l'unico serbatoio della malattia, attraverso la puntura di zanzare femmine del genere *Anopheles* che si nutrono di sangue per portare a maturazione le uova; la puntura avviene maggiormente nelle ore notturne. Nelle zone endemiche non sono rare infezioni "miste", con contemporanea presenza di plasmodi di tipi diversi. Occasionalmente la trasmissione può avvenire anche tramite trasfusioni di sangue, trapianti d'organo, puntura con aghi contaminati o per via materno-fetale.

**Sintomi:** è una patologia acuta febbrile con un periodo di incubazione, il tempo trascorso tra la puntura infettante e la comparsa dei sintomi clinici di almeno 7 giorni (ma anche diversi mesi dal termine della permanenza in area malarica).

Di 7-30 giorni per *P. malariae*, per alcuni ceppi di *P. vivax* l'incubazione si può protrarre per 8-10 mesi; tale periodo può essere ancora più lungo per *P. ovale*. Nel caso di infezione malarica da trasfusione, il periodo può dipendere dal numero di parassiti trasfusi ed è usualmente breve. I sintomi sono aspecifici e caratterizzati da febbre con brividi, cefalea, mialgie, astenia, vomito, tosse, diarrea e dolori addominali. Possono essere presenti anche anemia e ittero. La forma severa, causata in genere da *P. falciparum*, si complica con crisi epilettiche, confusione mentale, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria, shock fino al coma ed alla morte. La malaria da *P. vivax* e ovale è caratterizzata da forme parassitarie che possono rimanere "dormienti" nel fegato e riattivarsi diversi mesi o anche anni dopo. Le forme non causate da *P. falciparum* sono in genere più lievi, anche se sono stati recentemente descritti casi severi da *P. vivax* in popolazioni che vivono in zone endemiche tropicali. Le forme da *P. knowlesi* possono essere atipiche con insufficienza d'organo e raramente fatali. Non vi sono forme persistenti da *P. knowlesi*.

**Distribuzione geografica:** ogni anno sono segnalati 350-500 milioni di casi al mondo con circa 1 milione di morti. La patologia è endemica in più di 100 paesi visitati ogni anno da più di 125 milioni di viaggiatori internazionali.

La malattia è diffusa in Africa, Sud-Est asiatico, Asia meridionale, medio-oriente, Europa dell'Est, America centro-meridionale, Sud Pacifico. L'infezione da *P. knowlesi* è stata segnalata in viaggiatori di ritorno da aree forestali del Sud-Est asiatico.

**Rischio per i viaggiatori:** le zone urbane sono meno frequentemente fonte di malaria rispetto a quelle rurali. Le zone poste ad altitudine > 1.500 metri sono a minor rischio. Le zone poste a più di 3.000 metri non sono a rischio.

Data la crescente presenza di immigrati nel nostro Paese è utile sottolineare che questi, anche se provenienti da aree endemiche per malaria, perdono rapidamente l'immunità (in 6 mesi di permanenza) una volta trasferitisi in Italia e quindi ad essi vanno raccomandate le medesime norme di profilassi degli italiani in caso di viaggio in zone malariche. Anche soggetti già ammalatisi possono reinfettarsi e anche per essi valgono le norme di profilassi.

**Norme preventive e chemioprolassi:** tutti i regimi raccomandati prevedono il trattamento con farmaci antimalarici prima, durante e dopo il viaggio. L'eventuale consiglio e la scelta del regime deve tener conto del rischio di malaria del viaggiatore (sulla base della destinazione, dello specifico itinerario e di altri fattori), della epidemiologia locale circa le resistenze ai farmaci, della durata del soggiorno, delle eventuali patologie e dei farmaci già assunti dal paziente. La resistenza alla cloroquina da parte di *P. falciparum* è descritta in quasi tutte le aree endemiche per tale parassita (tranne in alcuni Paesi in medio Oriente, Caraibi e America centrale). Sono sconsigliati viaggi in zone malariche, soprattutto quelle in cui vi sia rischio di malaria da *P. falciparum* clorochino-resistenti, in tutte le fasi della gravidanza, poiché se si contrae la malattia aumenta il rischio di prematurità, aborto, morte neonatale e morte della madre.

Per i Paesi nei quali vi è scarsa possibilità di contrarre la malattia è sufficiente attenersi alla profilassi delle infezioni trasmesse attraverso puntura di insetti.

Altri paesi presentano rischio di infezione da *P. vivax* o da *P. falciparum* pienamente sensibile alla cloroquina. In tali paesi oltre alla Profilassi delle infezioni trasmesse attraverso puntura di insetti va in genere raccomandato un regime profilattico con cloroquina, ma a seconda dei fattori individuali anche regimi con atovaquone-proguanil, doxiciclina o meflochina possono essere prescritti. In altri Paesi vi è rischio per *P. vivax* e per *P. falciparum* con rischio emergente di resistenza alla cloroquina. In tali Paesi (limitati a Nepal, Sri Lanka, Tazikistan e parti di Colombia e India) può essere raccomandata l'associazione cloroquina-proguanil oltre alla profilassi delle infezioni trasmesse attraverso puntura di insetti o anche meflochina, atovaquone-proguanil o doxiciclina. Nelle zone infine dove vi è alto rischio di infezione con *P. falciparum* e resistenze alla cloroquina, o basso/moderato rischio di *P. falciparum* con elevata

resistenza alla cloroquina vanno utilizzati, oltre alla profilassi delle infezioni trasmesse attraverso puntura di insetti, regimi di chemioprolifassi con meflochina, atovaquone-proguanil o doxiciclina. Nelle zone con resistenza alla meflochina il regime chemioprolifattico può basarsi solo su atovaquone/proguanil o doxiciclina.

In genere tali farmaci sono ben tollerati, ma possono verificarsi reazioni avverse che possono includere disturbi neuropsichiatrici maggiori (crisi epilettiche, psicosi, encefalopatia).

### **Profilassi a lungo termine**

Vi sono scarsi dati sulla efficacia e sulla tollerabilità di una terapia a lungo termine. Vi è ad esempio rischio di eventi avversi retinici da somministrazione prolungata di cloroquina (per dose cumulativa di 100 g). La meflochina è invece meglio tollerata. Dati sulla somministrazione per più di un anno di doxiciclina sembrano rassicuranti, benché nelle donne il suo utilizzo prolungato sia associato ad un aumento del rischio di vaginite da candida. L'associazione atovaquone/proguanil è registrata in Italia per un massimo di 5 settimane (4 di permanenza in area malarica).

### **Cloroquina**

Un farmaco utilizzato nella prevenzione e nel trattamento, agisce bloccando la sintesi del DNA e l'attività di alcuni importanti enzimi dei parassiti.

**Schema di assunzione:** va utilizzata nei Paesi in cui non vi è rischio di *P. falciparum* con resistenza alla cloroquina. Il trattamento deve essere iniziato 1-2 settimane prima di raggiungere la destinazione a rischio e va continuato per tutta la durata del viaggio fino a 4 settimane dopo aver lasciato la zona malarica. Va assunta 1 volta la settimana sempre nello stesso giorno al dosaggio di 300 mg di base (o 500 mg di sale) per gli adulti e 5 mg/Kg di base (fino a un massimo di 300 mg di base) nei bambini. Alternativamente può essere cominciata un giorno prima della partenza ed assunta quotidianamente alla dose totale settimanale di 600 mg di cloroquina base divisa per 6 giorni (100 mg/die con un giorno settimanale libero). Nei bambini la somministrazione quotidiana si effettua al dosaggio di 10 mg/Kg peso corporeo. **Controindicazioni:** Il farmaco è controindicato in caso di ipersensibilità ai componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico in particolare alle 4-aminochinoline, nei pazienti affetti da retinopatia o da alterazioni del campo visivo, da patologie degli organi ematopoietici, da carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo), da miastenia gravis, storia di epilessia, psoriasi, gravi nefropatie ed epatopatie.

**Interazioni:** l'uso concomitante di fenilbutazone e di probenecid può indurre, con maggior frequenza, la comparsa di reazioni allergiche (ad es. dermatite esfoliativa). La contemporanea somministrazione di cortisonici può accentuare eventuali miopatie o cardiomiopatie. Per il rischio di reazioni epatotossiche non devono essere somministrati farmaci epatotossici e IMAO in contemporanea all'uso di cloroquina. La prolungata e concomitante somministrazione di digossina può esitare in aumento delle

concentrazioni plasmatiche e quindi tossicità del glicoside. L'azione degli antagonisti dell'acido folico (metotrexate) viene potenziata da Cloroquina. L'assorbimento dell'ampicillina può essere ridotto dalla contemporanea somministrazione di Cloroquina. La cimetidina può ridurre l'escrezione della cloroquina. Vanno evitate combinazioni con pirimetamina/sulfadoxina (rischio di reazioni cutanee) e con metronidazolo (possibile reazione distonica acuta)

**Eventi avversi:** sono segnalati disturbi visivi da lesione corneale o retinica (annebbiamento della vista, sfarfallii, visione di aloni attorno alle sorgenti luminose, etc.). Gli effetti collaterali sulla retina e sul sistema nervoso periferico possono essere gravi, ma associati a dosi maggiori o a uso prolungato. Gli effetti gastrointestinali sono caratterizzati da perdita dell'appetito, nausea, vomito che sono in genere transitori e possono essere evitati o attenuati assumendo il farmaco a stomaco pieno o utilizzando l'idrossicloroquina. Occasionalmente si presentano sintomi quali insonnia, irrequietezza, vertigini, sonnolenza, cefalea, parestesie, calo della pressione, astenia. Raramente sono segnalate eruzioni cutanee, prurito, fotosensibilizzazione, elevazione delle transaminasi, danno ematologico, attacchi epilettici.

#### **Idrossicloroquina (Plaquenil)**

Può essere utilizzata in alternativa alla cloroquina alla dose di 310 mg base con lo stesso schema della cloroquina nelle zone ove questa è attiva. Tale farmaco è in commercio in Italia, anche se non per tale indicazione ma nel trattamento dell'artrite reumatoide e del lupus eritematoso. Condivide gran parte degli effetti collaterali della cloroquina, ma sembra essere meglio tollerato (soprattutto a livello oculare e gastroenterico). Permane tuttavia una tossicità oculare corneale e retinica soprattutto in seguito a somministrazione prolungata.

#### **Doxiciclina**

È il nome di un antibiotico appartenente alla classe antibiotica delle tetracicline attivi sulla sintesi proteica avente un'attività antibatterica ad ampio spettro e indicato in molte importanti patologie infettive.

**Schema di assunzione:** il farmaco può essere utilizzato nei Paesi o nelle aree in cui circolano ceppi di *P. falciparum* resistenti alla cloroquina. La profilassi, al dosaggio di una compressa da 100 mg al giorno, deve cominciare 1-2 giorni prima del viaggio, continuata per tutta la durata del soggiorno in area malarica e continuata per 4 settimane dopo, una volta al giorno e sempre alla stessa ora. È controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Non è utilizzata nei bambini con età < 8 anni) va utilizzata alla dose di 1,5 mg/Kg peso corporeo (fino ad un massimo di 100 mg/die)

**Interazioni:** I farmaci antiacido contenenti alluminio, calcio o magnesio riducono l'assorbimento della doxiciclina. Sarebbe opportuno evitare l'associazione con penicilline per la potenziale interferenza tra le rispettive attività antibatteriche.

Alcune segnalazioni mostrano incremento dei livelli plasmatici di alcuni farmaci (sali di litio, metotrexate, digossina e derivati dell'ergot) in caso di somministrazione contemporanea di tetracicline. L'assunzione di tetracicline potrebbe diminuire l'efficacia degli anticoncezionali orali. La vaccinazione con il vaccino anti-tifico orale Ty21 dovrebbe essere ritardata per almeno 24 ore dopo aver assunto una dose di doxiciclina. In caso di utilizzo di anticoagulanti orali può rendersi necessario un adeguamento dei dosaggi di tali farmaci poiché le tetracicline possono deprimere l'attività protrombinica.

**Eventi avversi:** il farmaco può causare fotosensibilizzazione, che si esprime clinicamente come una reazione cutanea esagerata all'esposizione solare, per cui i pazienti sotto doxiciclina devono evitare l'esposizione diretta e prolungata al sole e utilizzare schermi protettivi. L'uso prolungato di doxiciclina è associato ad aumento di vaginiti da Candida. L'uso del farmaco durante il periodo della formazione dei denti può determinare pigmentazione dentaria giallo-bruna permanente. Possono manifestarsi eventi avversi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) ed esofagiti (raramente fino all'ulcera). Sono descritte anche reazioni di ipersensibilità cutanea (raramente gravi) e rarissimi casi di alterazioni ematologiche (anemia emolitica, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia). In soggetti con presenza di insufficienza renale, sono più frequenti danni epatici.

**Avvertenze:** Gli eventi avversi gastrointestinali (nausea e vomito) possono essere minimizzati assumendo il farmaco con un pasto. Per ridurre il rischio di esofagite (raramente ulcere esofagee) il farmaco va assunto con abbondante quantità di acqua (un bicchiere colmo), in posizione eretta ed almeno un'ora prima di coricarsi. Cicli di trattamento a lungo termine richiedono periodici controlli della crasi ematica e delle funzionalità epatica e renale.

#### **Atovaquone/proguanil (nome commerciale MALARONE)**

Malarone è un'associazione a dose prefissata di atovaquone e proguanile cloridrato, con attività schizonticida ematica e con attività contro gli schizonti epatici di Plasmodium falciparum. È indicato per la profilassi della malaria da Plasmodium falciparum e per il trattamento in fase acuta della malattia. I principi attivi del Malarone inibiscono la riproduzione dei parassiti nel corpo umano seguendo l'infezione tramite puntura di zanzara. Il Proguanile cloridrato inibisce l'azione della diidrofolato reductasi una sostanza chiave nella riproduzione dei parassiti della malaria e insieme all'Atovaquone diventa una profilassi molto efficace. Il farmaco ha un meccanismo d'azione di verso dagli altri ed una attività casuale (blocca i parassiti già nel fegato)

**Schema di assunzione:** la profilassi con tale associazione va iniziata 1-2 giorni prima e assunta tutti i giorni alla stessa ora durante il viaggio e fino a 7 giorni dopo aver lasciato la zona malarica. Il farmaco va assunto preferenzialmente con cibo o latte per migliorarne l'assorbimento. Il periodo di permanenza in zona malarica non può superare i 28 giorni. In caso di vomito entro 1 ora dalla somministrazione va assunta una

ulteriore compressa. In caso di diarrea invece, non vi sono modifiche al dosaggio raccomandato. Il dosaggio per gli adulti è una compressa al giorno (250 mg al giorno di atovaquone e 100 mg di proguanil). **In Italia** il farmaco non può essere somministrato per i soggetti con peso corporeo

**Eventi avversi:** l'associazione atovaquone/proguanil è in genere ben tollerata e i rari eventi avversi sono rappresentati da tosse, dolori addominali, vomito, cefalea, vertigini, rare reazioni allergiche.

**Controindicazioni:** tale associazione non può essere utilizzata in donne gravide o in allattamento (prudenzialmente a causa di mancanza di dati di sicurezza) e in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina

**Interazioni:** va usato con cautela nei pazienti che assumono già anticoagulanti orali. Il trattamento concomitante con metoclopramide, tetraciclina, rifampicina o rifabutina riduce le concentrazioni plasmatiche di atovaquone.

### Meflochina (nome commerciale LARIAM)

Lariam è un farmaco antimalarico che contiene la meflochina usato in zone dove c'è una resistenza di Plasmodium Falciparum alla cloroquina. Questo medicinale è particolarmente attivo contro il Plasmodium Vivax ed il Plasmodium Malariae.

**Schema di assunzione:** la profilassi, alla dose per gli adulti di 1 cp (250 mg) a settimana, dovrebbe iniziare almeno 1 settimana prima del viaggio, continuare per tutta la durata del soggiorno (sempre lo stesso giorno) e per 4 settimane dopo che il viaggiatore ha lasciato la zona malarica. Nei bambini la dose di farmaco è 5 mg/Kg a settimana. Nei bambini con peso corporeo "last minute" potrebbe essere somministrata una dose di carico pari a 1 cp al giorno per 3 giorni seguita da una compressa settimanale o in alternativa potrebbe essere scelto un differente farmaco.

Le compresse vanno deglutite intere accompagnate da un bicchiere di acqua e preferibilmente dopo un pasto. In alternativa sciolte in acqua, latte o altra bevanda, soprattutto per la somministrazione ai bambini o a persone con difficoltà di deglutizione.

**Controindicazioni:** il farmaco non può essere somministrato in caso di depressione in atto o storia recente di depressione o altre patologie psichiatriche, anamnesi positiva per patologia psichiatrica severa (ad es. psicosi) o convulsioni. Il farmaco non è raccomandato per persone con disturbi della conduzione cardiaca e in gravidanza.

**Interazioni:** non va somministrato in concomitanza con chinino o composti correlati (chinidina, cloroquina, chinoloni) che potrebbero indurre la comparsa di alterazioni cardiache ed aumentare il rischio di convulsioni. Non va utilizzato insieme ad

alofantrina per rischio di allungamento del tratto QT. La somministrazione di farmaci in grado di modificare la conduzione cardiaca (antiaritmici, ca-antagonisti, anti-H1, antidepressivi triciclici, fenotiazine) potrebbe teoricamente contribuire all'allungamento dell'intervallo QT benché manchino dati conclusivi in tal senso. Per quanto concerne i beta-bloccanti sembra essere possibile la loro associazione con meflochina se i soggetti non hanno aritmia sottostante. La meflochina può determinare riduzione dei livelli plasmatici degli anticonvulsivanti (acido valproico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina), con conseguente riduzione del controllo dell'epilessia, fermo restando quanto prescritto nelle controindicazioni. La vaccinazione antitifoidea orale deve essere completata almeno 3 giorni prima dall'inizio della somministrazione di Lariam. L'ampicillina, la tetraciclina e la metoclopramide possono aumentare i livelli plasmatici di meflochina.

**Eventi avversi:** Gli eventi avversi più frequenti sono nausea, vomito e vertigini che, generalmente di grado lieve, tendono a ridursi con l'uso prolungato. Sono frequenti anche diarrea, dolori addominali, cefalea, sensazioni di instabilità, sonnolenza o disturbi del sonno (cefalea o sogni vividi). Sono descritte più raramente reazioni anche serie come insorgenza di psicosi o altre patologie psichiatriche, convulsioni, neuropatie periferiche, disturbi cardiaci (ipotensione o ipertensione, dolore toracico, aritmie), reazioni cutanee, astenia, crampi, artralgie, disturbi della vista e dell'udito, aumento transitorio di transaminasi, leucopenia, leucocitosi, trombocitopenia. Non vi è particolare rischio di emolisi in soggetti con deficit di G6PDH

**Avvertenze:** nei pazienti con insufficienza epatica i livelli plasmatici del farmaco possono essere più elevati. In caso di comparsa di patologia psichiatrica (attacchi acuti di ansia, depressione) ma anche di irrequietezza o confusione durante la profilassi, la somministrazione del farmaco va sospesa e va iniziato un farmaco alternativo. Per tale motivo consigliamo di iniziare la profilassi 2-3 settimane prima per avere la possibilità di modificare eventualmente, prima del viaggio, il regime profilattico.

INFC-1061965-0000-UNV-W-11/2014