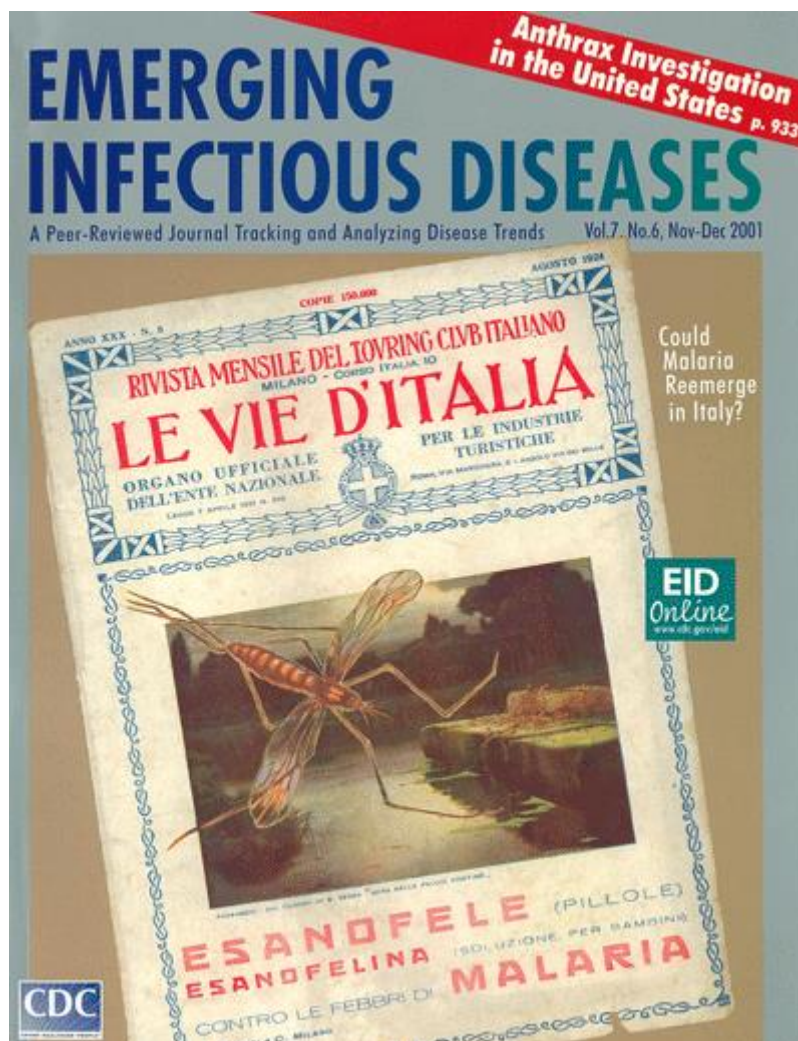


National institute for Infectious Diseases
IRCCS Lazzaro Spallanzani
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
Divisione di Malattie Infettive e Tropicali

Procedura operativa per la gestione diagnostico terapeutica della malaria



Gruppo di lavoro
Angela Corpolongo, Pasquale De Nardo, Elisa Gentilotti, Piero Ghirga, Micaela Maritti, Emanuele Nicastrì,
Pasquale Narciso.
Roma 3 gennaio 2013

Sommario

Sommario	3
Abbreviazioni	4
Introduzione	5
1. Malaria non complicata da <i>P.falciparum</i>	6
1.1 Regime terapeutico di scelta	6
1.2 Altri regimi contenenti derivati dell'Artemisinina	10
1.3 Regimi alternativi o di seconda linea	11
2 Malaria non complicata da <i>P.falciparum</i> in particolari condizioni fisiologiche	12
2.1 Gravidanza	12
2.1.1 I trimestre	13
2.1.2 Secondo e terzo trimestre	13
2.1.3 Allattamento	14
3 Malaria grave/complicata da <i>P. falciparum</i>	14
3.1 Definizione	14
3.2 Terapia malaria grave	15
3.2.1 Trattamento di scelta	15
3.2.2 Trattamento alternativo o di seconda scelta	16
3.3 Terapia di supporto (tab.13).	17
3.4 Terapie non raccomandate	24
4 Malaria grave/complicata da <i>P. falciparum</i> in gravidanza	25
5 Malaria grave/complicata da <i>P. vivax</i>	26
5.1 Malaria grave/complicata da <i>P. vivax</i> in gravidanza	26
6 Malaria non complicata da <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> e <i>P. malariae</i>	26
6.1 Primachina e deficit di G6PDH	27
6.2 Trattamento della malaria da <i>P. vivax</i> clorochino-resistente	27
7 Monitoraggio della parassitemia	27
Altre tabelle	29

Tabella 12: Priorità di scelta dei diversi regimi efficaci nella malaria non complicata da P. falciparum	29
Tabella : The Glasgow Coma Scale and score	29
Tabella 13: Trattamento delle principali manifestazioni/complicanze della malaria grave	30
Tabella 14: Test di laboratorio proposti per differenziare cause pre-renali di Insufficienza renale associata alla Malaria (MARF) da Necrosi tubulare acuta	31
APPENDICE I. Consenso informato per il trattamento della malaria complicata con artesunate ev	32
APPENDICE II: Preparazione artesunato e.v.	34
APPENDICE III: Sinottico per invio goccia spessa o striscio	35
APPENDICE IV: Algoritmo clinico decisionale	37
APPENDICE V. Scheda farmaci [who]	38
1 Cloroquina	38
2 Amodiachina	42
3.Sulfadossina	43
4.Pirimetamina	45
5 Meflochina	47
6 Artemisina e derivati	52
7 Lumefantrina	58
8 Primachina	59
9 Atovaquone	60
10 Proguanil	62
11 Chinino	63
12 Tetracicline	66
13 Doxiciclina	68
14 Clindamicina	69
Appendice VI. Indicatori di percorso/risultato	71
Bibliografia	72

ABBREVIAZIONI

ALI	Acute Lung Injury
ALU	artemether + lumefantrina (Coartem/Riamet)
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ASAQ	artesunato + amodiachina
ASMQ	artesunato + meflochina
ATN	acute tubular necrosis
CPAP	Continuous Positive Airway Pressare
CID	Coagulazione Intravascolare Disseminata
CVVHDF	Continuous VenoVenous Hemo-Dia-Filtration
DHA + PQP	diidroartemisinina + piperachina tetrafosfato (Eurartesim)
FDP	Prodotti di Degradazione del Fibrinogeno
FeNa	frazione di escrezione renale del sodio
FeUN	frazione di escrezione renale dell'urea
GCS	Glasgow Coma Scale
IRA	insufficienza renale acuta
MARF	malaria-associated acute renale failure
NGAL	neutrophil gelatinose-associated lipocalcin
NIV	Non-Invasive Ventilation
PAS	Pressione Arteriosa Sistolica
PAWP	Pressione di occlusione capillare polmonare
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
RFI	renal failure index
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease
UCR	rapporto tra urea plasmatica e creatinina plasmatica
UNa	concentrazione urinaria del sodio
UOsm	osmolarità urinaria
UPCR	rapporto tra creatinina urinaria e creatinina plasmatici

Introduzione

La gestione e la terapia della malaria sono principalmente determinati dalla presentazione clinica della malattia e dalla sua diagnosi eziologica (*Plasmodium falciparum*, *ovale*, etc). Clinicamente, si possono distinguere due diverse forme cliniche di malattia: malaria non complicata e malaria complicata o grave (vedi tabella 1) [1]. A tali forme si associano differenti trattamenti che hanno differenti obiettivi. Nel caso di malaria non complicata 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. Nel caso di malaria complicata o grave lo scopo principale è quello di ridurre la mortalità, adottando una strategia terapeutica che consiste in una pronta somministrazione parenterale dell'antimalarico associata al sostegno delle condizioni vitali del paziente.

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.

Tabella 1. Esame clinico ed ematochimico per valutazione malaria grave

	Non grave	Grave
Coma / Sopore #	NO	SI
Convulsioni (> 2/die)	NO	SI
Oliguria (< 400 ml/24h)	NO	SI
Emoglobinuria macroscopica	NO	SI
Ipotensione (PAS < 90 mmHg nell'adulto, <50 mmHg nel bambino)	NO	SI
Sanguinamento spontaneo (gengivale, congiuntivale)	NO	SI
ARDS e/o edema polmonare	NO	SI
Emocromo	Hb > 8 g/dl	Hb ≤ 8 g/dl
Creatinina	< 2.5 mg/dl	≥ 2.5 mg/dl
Glicemia	> 40 mg/dl	≤ 40 mg/dl
Equilibrio acido/base	pH > 7.35	pH < 7.35
Bicarbonati	> 15 mmol/L	≤ 15 mmol/L
Bilirubina diretta	< 3 mg/dl	≥ 3 mg/dl
PT%	> 50%	Ö50%
Ast/alt	< 3 VN	> 3 VN
Parassitemia periferica	≤ 4%	≥ 5% *

* associata ad almeno un segno clinico o laboratoristico di complicità # secondo GCS (vedi tab.11)

1. Malaria non complicata da *P. falciparum*

La presentazione classica dell'attacco malarico è costituita dall'accesso febbrile, accompagnato da brividi e sudorazione, anoressia, cefalea, vomito e malessere generale [2]. Viene definita non complicata la malaria sintomatica in assenza di parametri clinici e di laboratorio di gravità ed in assenza di disfunzione di organi vitali. Il cardine della terapia della malaria da *P. falciparum* è rappresentato dalle associazioni terapeutiche dei farmaci antimalarici tradizionali con i derivati dell'artemisinina. Come per altre patologie infettive anche per la malaria il razionale della terapia di combinazione sta nella maggiore efficacia, nella riduzione della tossicità iatrogena e nella prevenzione delle resistenze [1].

1.1 Regimi terapeutici di scelta

La terapia combinata a dose fissa a base di artemisinina (Artemisinin based combination therapy- ACT) è il regime terapeutico di scelta. Attualmente abbiamo a disposizione l'associazione **artemether più lumefantrina (Alu)** (*Coartem*® o *Riamet*® cpr, 20/120 mg). Come per altre associazioni con l'artemisinina, l'efficacia di tale composto è legata alle diverse caratteristiche farmacologiche dei prodotti presenti. Artemeter è attivo contro tutte le specie di Plasmodium e presenta una rapida attività schizonticida (picco plasmatico dopo 2-3 ore) con una breve emivita di eliminazione [3]. Lumefantrina presenta una più lenta attività schizonticida ed una più lunga emivita di eliminazione (fino a 10 giorni) ed è associata a minori tassi di recrudescenza [4].

L'associazione **artemether più lumefantrina** dovrà essere somministrata al dosaggio di 1.5/12 mg/kg ai seguenti tempi: ore 0, 8, 24, 36, 48, 60 per un totale di 6 somministrazioni nell'arco di tre giorni. Nella formulazione *Coartem* o *Riamet* cpr 20/120 mg le dosi andranno somministrate secondo lo schema riportato in Tabella 2 [1].

Tabella 2. Dosaggio di artemether 20mg + lumefantrina 120Mg (*Coartem*® o *Riamet*® cpr)*

Peso, Kg	Tempo					
	Ora 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 [4].

Non risultano controindicazioni riguardo all'utilizzo di Alu nel paziente con deficit di G6PD [5].

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, sparfloxacina), 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'alo fantrina e dal chinino. Si consiglia di somministrare Alu solo dopo 1 mese dall'assunzione di alo fantrina.

Sia l'artemether che la lumfantrina 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) [6]

Tabella 3. Dosaggio di piperachina 160mg + diidroartemisinina 20mg (*Eurartesim*®, cpr)*

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

1.2 Altri regimi contenenti derivati dell'Artemisinina

Risultano efficaci le seguenti combinazioni che sono in uso soprattutto in paesi endemici:

- artesunato più amodiachina, (ASAQ® Sanofi-Aventis o artesunate/camoquine)

- artesunato più meflochina, (*ASMQ*® Sanofi-Aventis)
- artesunato più sulfadossina/pirimetamina, (artesunato/*Fansidar*®, Roche)

1.3 Regimi Alternativi o di seconda linea

Tali regimi costituiscono opzioni di seconda scelta nel trattamento della malaria non complicata da *P. Falciparum*. Tali regimi possono essere adoperati nel caso di fallimento terapeutico del regime di scelta, in caso di vomito o nel caso il regime di scelta non sia disponibile.

Tabella 4. Dosaggio di Atovaquone più proguanile [2].

Atovaquone/proguanile (<i>Malarone</i> ® cpr, 250+100 mg)	Adulti: 4 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 11-20 Kg: 1 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 21-30 Kg: 2 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 31-40 Kg: 3 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini >40 Kg: 4 cpr in unica somministrazione per 3 gg
--	--

Atovaquone/proguanile va somministrato a stomaco pieno. Ripetere l'intera dose se dovesse verificarsi vomito entro un'ora. Non sono necessarie modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale o epatica.

L'atovaquone/proguanile è stato associato a marcato incremento di farmaci antiretrovirali PI (etravirina e saquinavir) in una paziente con infezione da HIV-1 sottotipo B multiresistente che ha assunto profilassi antimalarica. Tale riscontro suggerisce un probabile meccanismo di interazione tra PI e atovaquone/proguanile associato al citocromo p450, via metabolica comune ad entrambe le classi di farmaci. Si consiglia, pertanto, cautela nell'utilizzo di profilassi antimalarica a base di atovaquone/proguanile in pazienti in trattamento con etravirina e saquinavir, soprattutto se boosterizzati con ritonavir [7].

Il proguanile è associato a un basso rischio di crisi emolitiche nel paziente affetto da deficit di G6PDH e può pertanto essere somministrato a dosi terapeutiche [8].

Tabella 5. Dosaggio di Chinino solfato + Doxiciiclina/Clindamicina [9].

Chinino (<i>Chinino galenico</i> ® cpr, 250 mg)	Adulti: 600 mg ogni 8 ore/die per 7gg Bambini: 10 mg/Kg x ogni 8 ore/die per 7 gg
--	--

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.

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 [5].

Tabella 6. Dosaggio di Doxyciclina [2].

Doxyciclina (<i>Bassado</i> ® cpr, 100 mg)	Adulti: 100mg x 2/die per 7gg Bambini: >8 anni 2,2mg/Kg/x2/die per 7gg
---	---

Per l'utilizzo di doxyciclina non sono necessarie modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale. Si raccomanda un attento monitoraggio in corso di insufficienza epatica.

La doxyciclina può essere assunta in pazienti con deficit di G6PDH [5].

Tabella 7. Dosaggio di Clindamicina [2].

Clindamicina (<i>Dalacin</i> ® cpr, 150 mg):	Adulti e Bambini: 20mg/Kg/die in 3 somministrazioni per 7gg.
---	--

La clindamicina non necessita di modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale ed epatica.

In caso di paziente con vomito che non assuma la terapia orale, potrà essere prescritto artesunato e.v. + clindamicina e.v. oppure chinino e.v. + clindamicina e.v. secondo le modalità prescrittive raccomandate nella terapia della malaria grave.

La clindamicina può essere assunta in pazienti con deficit di G6PDH [5].

2 Malaria non complicata da *P. falciparum* in particolari condizioni fisiologiche

2.1 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 [10]. 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.

2.1.1 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 [1]. 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 [11]. 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 riportati nella sezione 1.3 [1].

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 [5,11].

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

2.1.2 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 [1].

2.1.3 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 [1].

3 Malaria grave/complicata da *P. falciparum*

La malaria grave è una emergenza medica. L'obiettivo principale del trattamento della malaria grave è rappresentato dalla prevenzione della mortalità. Obiettivi secondari sono la prevenzione delle disabilità correlate e la prevenzione delle recrudescenze. La mortalità della malaria grave non trattata è prossima al 100%. Tale mortalità si abbassa al 15-20% con la pronta somministrazione di una terapia antimalarica efficace e con i dovuti trattamenti di supporto. È essenziale, pertanto, che vengano somministrate prontamente concentrazioni terapeutiche di farmaci altamente efficaci. La gestione del paziente con malaria grave comprende: la valutazione clinica del paziente, il trattamento antimalarico specifico, le terapie di supporto [1].

3.1 Definizione di malaria grave

La malaria viene definita grave facendo riferimento alle linee guida WHO del 2010 [1]. Nella malaria grave l'accesso febbrile è accompagnato da una serie di sintomi e segni interessanti organi vitali, riportati nella tabella 1. In particolare si definisce malaria grave una malaria microbiologicamente confermata (con striscio, goccia spessa o test rapido) associata ad almeno una delle seguenti condizioni: interessamento cerebrale (alterazione dello stato di coscienza o coma;), emoglobinuria, collasso cardiocircolatorio o shock o ipotensione (PAS <90 mmHg negli adulti e <50 mmHg nei bambini), acidosi metabolica (ph <7.35 o bicarbonati <15 mmol/l), iperlattacidemia (>5 mmol/l), iperparassitemia (>5%), anemia grave (Hb <8g/dl), insufficienza renale (creatinina >2.5 mg/dl o <400 cc urine/24 hr), ipoglicemia (glicemia <40mg/dl), edema polmonare (radiologico), coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza epatica (Ast/Alt x 3 vn) ittero (bilirubina diretta >3mg/dl), emorragie, convulsioni, insufficienza respiratoria o sanguinamento spontaneo (vedi tab. 1). La classificazione WHO è stata proposta per aiutarci nella descrizione clinica ed epidemiologica della malaria severa. Nella nostra pratica clinica se in un individuo si sospetta un quadro clinico in evoluzione in malaria grave, questo dovrà essere trattato come malaria grave anche se non rientra ancora nei criteri proposti da WHO [12].

3.2 Terapia della malaria grave

3.2.1 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 in tabella 8 [9,13,14].

Tabella 8. Dosaggio di Artesunato

Artesunato (Guilin Pharmaceutical Factory, Guangxi, China ®, Fl 60 mg)	Adulti e bambini: 2.4 mg/kg in 100 cc NaCl 0.9%				
	Tempo 0	Dopo 12h	Dopo 24h	Dopo 48h	Dopo 72h
	Dosaggio	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg

NB: terapie più lunghe possono essere necessarie in pazienti estremamente gravi

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 [1].

Appena il paziente è in grado di tollerare una terapia orale (non prima di 3 somministrazioni di **artesunato 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* (vedi tab. 2 e tab.3). Se il paziente non fosse in grado di assumere terapia orale dopo le prime 24 ore continuare la terapia con artesunato ev associando clindamicina ev.

N.B. L'**artesunato** 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'**artesunato** 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) [13,14,16], la prescrizione è considerata *off-label* ed il paziente deve firmare un consenso informato (vedi Appendice I). Recentemente Zamidei *et al.* hanno riportato un caso di malaria grave trattato con successo con l'associazione di chinino diidroclore (dose da carico di 20 mg/kg ev; seguita da 10 mg/kg ev x 3/die nei 2 giorni successivi; seguita da 10 mg/kg ev x 2/die per ulteriori 5 giorni) e artesunato (2,4 mg/kg ev al baseline e dopo 12 e 24 ore il primo giorno e a intervalli di 24 ore nei 3 giorni successivi) [17]. L'associazione di chinino e artesunato somministrati per via

endovenosa è stata studiata da Bartoloni *et al.* in un'analisi retrospettiva di 8 casi di malaria grave di importazione. Gli autori escludevano interazioni farmacologiche tra i due antimalarici in virtù del diverso metabolismo dei farmaci. Lo studio dimostrava l'efficacia e la sicurezza di questo regime terapeutico di combinazione, ma non si proponeva di indagare la sua superiorità rispetto alla somministrazione di artesunato *ev* in monoterapia, secondo linee guida internazionali [18]. Un precedente lavoro di Newton *et al.* che si proponeva di effettuare un'analisi comparativa tra l'artesunato *ev* in monoterapia e l'associazione di chinino *ev* + artesunato *ev* nel trattamento di casi di malaria complicata e non complicata da *P. falciparum*, non rilevava evidenti benefici in termini di efficacia derivanti dall'aggiunta del chinino *ev* alla terapia antimalarica [19].

3.2.2 Trattamento alternativo o di seconda scelta

La seconda scelta 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 diidroartemisinina 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 [2].

3.3 Terapia di supporto (tab.13).

Poichè questa patologia ha un'evoluzione rapida, con immediato deterioramento clinico e d'organo, la malaria grave deve essere intesa come un'emergenza medica che idealmente deve essere gestita in Terapia Intensiva con un trattamento multidisciplinare. Il monitoraggio continuo e il supporto delle funzioni vitali (insufficienza respiratoria, renale, coma, stato di male epilettico, iperpiressia, acidosi, anemia e shock) sono gli obiettivi principali, assieme alla terapia antimalarica, nella gestione di questi pazienti. Alcune terapie di supporto efficaci sono la correzione dell'iperpiressia e dell'ipoglicemia, la somministrazione di vitamina K e plasma fresco in corso di coagulazione intravasale disseminata, e la terapia reidratante per via parenterale [1].

Iperpiressia

Si può ricorrere al raffreddamento mediante spugnature con acqua tiepida e ventilazione, specie nei bambini. Il paracetamolo è da preferire per la minore nefrotossicità rispetto ad acido acetilsalicilico ed altri antiinfiammatori non steroidei [1, 2]. In realtà, in considerazione del possibile danno epatico, anche il paracetamolo deve essere somministrato in modo oculato o in alcuni casi evitato: sono, infatti, da preferire i mezzi fisici intensivi come il materassino termico idraulico che consente uno scambio termico su tutta la superficie corporea.

Ipoglicemia

Un'ipoglicemia prolungata può determinare un danno neurologico permanente, talora fatale, e deve essere sospettata sempre qualora si verifichi un deterioramento rapido dello stato di coscienza. I potenziali meccanismi che inducono l'ipoglicemia, oltre al ben noto consumo da parte del parassita e all'induzione pancreatica da chinino, includono un'adeguata gluconeogenesi epatica ed un incrementato consumo in corso di iperpiressia. L'ipoglicemia indotta dall'uso del chinino può svilupparsi fino a sette giorni dall'inizio del trattamento, anche qualora il paziente sembri guarito [9]. La correzione dell'ipoglicemia deve essere effettuata immediatamente per valori di glucosio ematico <2.2 mmol/l, con infusione endovenosa di soluzioni glucosate (0.3-0.5 g di glucosio/kg) [1]. In taluni casi, allo scopo di evitare un sovraccarico di liquidi, è preferibile somministrare glucosio mediante sondino naso-gastrico. Nei casi più gravi è consigliabile l'infusione continua di somatostatina che inibisce il rilascio pancreatico di insulina indotto dal chinino o l'uso del glucagone (1 mg s.c.).

Anemia grave

Le linee guida WHO, prevalentemente dirette a realtà cliniche africane, indicano la emotrasfusione per valori di anemia grave <5 g/dl, o per ematocrito <15%; in Italia potrebbe essere considerata opportuna per valori di Hb inferiori a 8 g/dl o in presenza di ulteriori comorbilità. È opportuno monitorare la pressione venosa centrale durante il trattamento trasfusionale per evitare la comparsa di edema polmonare ipervolemico. Se la funzionalità renale è nella norma, in corso di trasfusione, si possono somministrare diuretici dell'ansa (*furosemide 20 mg*) per evitare un sovraccarico circolatorio. Molti pazienti possono richiedere più trasfusioni, a causa della rapida emolisi degli eritrociti trasfusi, nel quadro comunque di un miglioramento progressivo. Può essere necessaria una supplementazione con ferro e acido folico, specie nelle donne in gravidanza e, nei paesi in via di sviluppo, in soggetti affetti da parassitosi intestinale.

L'opportunità dell'utilizzo di exsanguinotrasfusione nei casi di malaria grave è controversa [19]. L'exsanguinotrasfusione consiste nello scambio di almeno 5 litri di sangue ed è indicata secondo alcuni autori per parassitemia >10% in associazione con un'altra manifestazione indice di gravità clinica della malaria [9] (vedi tab 1) o per parassitemie >15% [20] o >30% [9]. Il potenziale beneficio dell'exsanguinotrasfusione potrebbe venir meno con l'uso estensivo dell'artesunate ev che ha un effetto parassiticida piuttosto rapido [9].

Le principali finalità di questa procedura sono le seguenti:

- la rimozione degli eritrociti infetti dal torrente circolatorio;
- la riduzione della parassitemia e dell'antigenemia, la rimozione delle tossine plasmatiche parassitarie, dei metaboliti e dei mediatori dell'infiammazione prodotti dall'ospite;
- la sostituzione degli eritrociti rigidi non infettati con cellule più deformabili e la riduzione dell'ostruzione vascolare.

Tale indicazione è basata su un'unica meta-analisi di 8 lavori originali [21]. Non sono disponibili trial clinici comparativi che dimostrino benefici derivanti da questa procedura, né esiste una chiara indicazione o dati di efficacia circa il suo utilizzo. I potenziali rischi connessi con l'exsanguinotrasfusione comprendono sovraccarico di liquidi, reazioni febbrili e allergiche, alterazioni metaboliche, rischio infettivo connesso con lo scambio di sangue, emorragie cerebrali, sepsi. È necessario pertanto considerare il bilancio tra la gravità degli effetti collaterali e il beneficio potenziale derivante da tale procedura prima di prendere in considerazione il suo utilizzo [2].

Sanguinamento e alterazioni della coagulazione

Può verificarsi in alcuni pazienti semi-immuni affetti da malaria importata una coagulazione intravascolare disseminata. Il migliore trattamento è costituito da trasfusioni di emazie e plasma fresco congelato. Non è consigliabile trattare la trombocitopenia mediante l'uso di corticosteroidi. Quando la trombocitopenia è una delle manifestazioni della Coagulazione Intravascolare Disseminata, si associa anche ad altre alterazioni di laboratorio quali emolisi, allungamento del INR, ipofibrinogenemia, elevati livelli di Prodotti di Degradazione del Fibrinogeno (FDP) e del D-Dimero. La temperatura e l'acidosi devono essere immediatamente corrette poiché interferiscono con i meccanismi coagulativi. In casi non particolarmente complicati in cui il tempo di protrombina o il tempo di tromboplastina parziale siano allungati si può somministrare vitamina K (10 mg) per iniezione endovenosa lenta [1]. Evitare l'uso di farmaci come aspirina, corticosteroidi, agenti antiinfiammatori non steroidei ed eparina, per non correre il rischio di indurre sanguinamenti gastrointestinali. Non prescrivere terapia per via intramuscolare.

Insufficienza renale

Nell'adulto è possibile il verificarsi sia di iperidratazione con edema polmonare, sia di idratazione insufficiente con conseguente shock, peggioramento dell'acidosi e insufficienza renale [1]

In qualsiasi paziente affetto da malaria da *P.falciparum* va misurato il bilancio idrico delle 24 ore e lo stato di idratazione oltre ai consueti indici di funzione renale. Il bilancio idrico che secondo le indicazioni del WHO deve essere mantenuto in negativo con valori di pressione venosa centrale di 0-5 cmH₂O, induce comunque il rischio di determinare insufficienza renale acuta con meccanismo pre-renale. Pertanto la terapia reidratante per via parenterale (soluzioni saline isotoniche) deve essere somministrata con cautela e sulla base delle necessità individuali del paziente, mantenendo comunque un adeguato livello di idratazione e perfusione tissutali. In pazienti oligurici può essere inizialmente consigliabile l'idratazione e la terapia diuretica: se la diuresi è insufficiente e gli indici di funzionalità renale mostrano un peggioramento, l'emodialisi deve essere iniziata immediatamente, poiché dilazionare il trattamento sostitutivo aumenta la mortalità [22]. Il paziente che si trova in terapia intensiva effettua generalmente una CVVHDF (Continuous VenoVenous Hemo-Dia-Filtration) che consente una depurazione e sottrazione di liquidi continue con minor impatto emodinamico. L'insufficienza renale acuta associata a malaria (malaria-associated acute renal failure, MARF) è una complicanza relativamente comune

della malaria grave dovuta a necrosi tubulare acuta (ATN) e presenta un tasso di mortalità del 75%. [23]. Contribuiscono al danno l'ipovolemia, l'iperparassitemia, l'iperbilirubinemia, la CID, l'emolisi, la rabdomiolisi, l'iperpiressia e la sepsi. L'insufficienza renale viene considerata quando la diuresi scende al di sotto di 400 ml/24 h o 20 ml/h, e non viene incrementata da un'adeguata idratazione. La diagnosi viene confermata da creatinina plasmatica >3 mg/dl nell'adulto e >1,5 mg/dl nel bambino [22]. Le linee-guida per la definizione, il trattamento e la prevenzione dell'insufficienza renale acuta, si basano attualmente sui criteri denominati RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease), successivamente ampliati e modificati dal gruppo di studio denominato Acute Kidney Injury Network (AKIN) che ha stabilito criteri più completi [24,25].

Pertanto è opportuno individuare quanto più precocemente possibile i pazienti che devono essere dializzati. Al fine di stabilire se sia il caso di intervenire con terapia dialitica, è opportuna una diagnosi differenziale tra necrosi tubulare acuta e cause pre-renali di IRA che rispondono alla semplice terapia reidratante e al trattamento antimalarico. A tale scopo sono stati proposti alcuni test indicativi della presenza di una necrosi tubulare acuta e del danno renale acuto basati sulla risposta renale alla riduzione della perfusione (tab.14) [26,27] e su alcuni biomarker (e.g. neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) [28,29]. Tali test non sono tuttavia universalmente riconosciuti come predittivi della necessità di instaurare una terapia nefrosostitutiva, e un recente studio retrospettivo condotto su 163 adulti affetti da malaria grave e MARF non ha dimostrato una loro superiorità prognostica rispetto alla misurazione della creatinina plasmatica al momento del ricovero. [23]

Le dosi iniziali di farmaci antimalarici non devono essere ridotte in pazienti con insufficienza renale. Le dosi di chinino necessitano di riduzione dopo due giorni in pazienti con insufficienza renale, ma quelle di cloroquina e artemisinina e derivati non hanno bisogno di aggiustamenti. La clearance emodialitica aggiuntiva di farmaci antimalarici chinolinici è piccola e non necessita di cambiamenti negli schemi di dosaggio.

Danno polmonare acuto, ARDS, edema polmonare

La malaria severa può essere causa di danno polmonare acuto. L'edema polmonare può derivare da sovraccarico di liquidi o da aumentata permeabilità capillare associata a ARDS. Per tentare di prevenire l'edema polmonare, bisogna mantenere la pressione venosa centrale tra 0 e 5 cmH₂O, assistendo il paziente in decubito semiseduto (45°) e controllando il bilancio idrico [1]. Inizialmente l'utilizzo di venti-mask può essere sufficiente mantenendo la FiO₂ a valori di 0,5-

0,6. La CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) può essere inizialmente impiegata per migliorare la PaO_2 senza aumentare la FiO_2 . Se diventano necessari una $FiO_2 > 0,6$ e una CPAP > 10 cmH₂O per mantenere una $PaO_2 > 60$ mmHg, diviene necessaria una assistenza ventilatoria intensiva con intubazione tracheale e ventilazione controllata [30]. Generalmente l'edema polmonare in questi pazienti non è cardiogeno ma da sovraccarico idrico e può progredire in ARDS in seguito ad un incremento della permeabilità alveolo-capillare. La ALI (Acute Lung Injury) è definita dalla comparsa acuta di infiltrati polmonari bilaterali, da una $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, una pressione arteriosa polmonare di incuneamento (Pulmonary Artery Wedge Pressure) < 18 mmHg senza segni di ipertensione atriale sinistra. Se la PaO_2/FiO_2 scende sotto i 200 mmHg si entra nell'ambito dell'ARDS (Adult Distress Respiratory Syndrome) [31]. Il progressivo deterioramento delle condizioni respiratorie richiede ventilazione meccanica e un adeguato management delle vie aeree. La ventilazione a pressione positiva continua aiuta a prevenire l'elevata mortalità associata all'ARDS nella malaria [32]. La strategia di ventilazione protettiva con ipercapnia permissiva definita dall'Acute Respiratory Distress Network Trial rappresenta l'attuale standard of care nei pazienti con malaria e ARDS: questa prevede bassi volumi correnti per evitare la sovradistensione alveolare e un'adeguata PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) che consenta di evitare il dereclutamento alveolare. La PEEP, che generalmente viene modulata in base alla PaO_2 , alla pulsossimetria e all'emodinamica, deve essere mantenuta entro valori non elevati (5-7 cmH₂O) per la presenza di edema cerebrale. Nelle terapie intensive l'inserzione di un catetere polmonare di Swan-Ganz può consentire una stima del riempimento volumico, misurando la pressione di occlusione capillare polmonare (PAWP), e distinguere un edema polmonare da sovraccarico di liquidi dall'ARDS (PAWP < 16 mmHg). In caso di sovraccarico idrico a funzione renale conservata, si può somministrare terapia diuretica, per esempio con furosemide 40 mg per via endovenosa fino ad un massimo di 200 mg in infusione continua. La gestione delle vie aeree e della ventilazione si deve comunque avvalere della tracheotomia precoce per ridurre le complicanze da ventilazione prolungata.

Collasso circolatorio, shock, ipotensione, malaria algida e sepsi

I pazienti che vanno incontro a shock ipotensivo necessitano di immediata ed adeguata assistenza. Questi pazienti mostrano, se monitorizzati, una caduta delle resistenze periferiche con elevata gittata cardiaca. Spesso la performance cardiaca appare ben conservata nonostante sia presente un sequestro di eritrociti parassitati nel microcircolo miocardico. Come nella sepsi, la presenza di elevati livelli di citochine determina un incremento della permeabilità vasale e una

vasodilatazione patologica, con perdita dei liquidi intravascolari ed ipovolemia. Inoltre, la disidratazione, l'emorragia massiva (per esempio gastrointestinale o per rottura di milza), l'edema polmonare, la sepsi e l'acidosi metabolica, favoriscono il mantenimento di una emodinamica instabile e di difficile gestione. Non è comprovato che un'insufficienza surrenalica possa provocare questa sindrome nella malaria grave. Si debbono ricercare possibili focolai infettivi. Numerosi microrganismi possono essere responsabili di infezioni in corso di malaria grave: polmonite (da aspirazione o spontanea), batteriemie da Gram-negativi presumibilmente originanti dal tratto gastrointestinale, infezioni del tratto genito-urinario, spesso associate alla presenza di cateteri e batteriemie da cateteri intravasali. Tutti i dispositivi situati nei vasi sanguigni dovrebbero essere ispezionati con regolarità e, quando necessario, sostituiti. Il sangue ed altri materiali diagnostici devono essere prelevati per allestire colture per germi aerobi ed anaerobi. Nell'attesa di un adeguato trattamento, somministrare al paziente immediatamente terapia antibiotica parenterale ad ampio spettro, come *penicillina* o *cefalosporina*, in associazione a *gentamicina* [9]. I disturbi dell'equilibrio acido-base, dei liquidi e degli elettroliti sierici possono essere anch'essi trattati secondo consuetudine, tenendo comunque in considerazione il fatto che insieme alla iperidratazione, si deve evitare anche il verificarsi di una disidratazione.

Acidosi

L'acidosi lattica è conseguenza di un danno di perfusione tissutale, correlabile tanto all'ipovolemia e all'emodinamica, quanto al danno del microcircolo indotto dalla malaria stessa, e alla ridotta clearance epatica dei lattati. L'acidosi, frequente nel corso di malaria grave, diminuisce in genere rapidamente dopo l'inizio del trattamento, probabilmente in coincidenza dell'inizio del processo di reidratazione. Se tale diminuzione tarda eccessivamente a manifestarsi, si può associare una prognosi peggiore. La perfusione tissutale deve essere migliorata con il sostegno farmacologico (vasopressori ed inotropi) e con la correzione dell'ipovolemia e dell'ipoglicemia. La correzione dell'acidosi metabolica con bicarbonati deve essere considerata **solo** nel caso che il pH arterioso scenda al di sotto di 7,35 e dopo aver corretto l'ipovolemia o l'ipossia. La somministrazione di bicarbonati determina infatti un considerevole carico di sodio, con il rischio di sviluppo di edema polmonare. Il pH arterioso deve essere corretto lentamente nel corso di 1-2 ore. Una correzione eccessivamente veloce può provocare aritmie cardiache e determinare un'acidosi paradossa a carico del sistema nervoso centrale.

Malaria cerebrale

Il termine di malaria cerebrale indica una sindrome in cui l'alterato stato di coscienza, associato a diagnosi di malaria, non sia ascrivibile ad altra causa. L'alterazione del sensorio e lo stato convulsivo sono manifestazioni frequenti nella malaria cerebrale. Le crisi convulsive generalizzate si verificano in più del 20% degli adulti con malaria grave; di frequente sono seguite da deterioramento neurologico e segnano l'inizio del coma [33].

Si parla di stato epilettico se il paziente presenta convulsioni per più di 5-10 min senza ripresa di coscienza. È una emergenza medica ed è imperativo il trattamento:

- ✓ per il rischio di complicanze sistemiche (aspirazione, ipossiemia, ipotensione, rhabdmiolisi, acidosi lattica, ipertermia)
- ✓ per il rischio di danno neurologico permanente
- ✓ perché il ritardo nel trattamento dello stato epilettico lo rende sempre più difficile da dominare.

A volte le convulsioni, se non generalizzate, possono essere evidenziate solo da movimenti oculari di nistagmo, da ventilazione irregolare, sciorrea, deviazione coniugata degli occhi. Alterazioni neurologiche focali, come da lesioni sopratentoriali sono rare. Sono invece comuni segni neurologici del tronco encefalico, in particolare dopo crisi convulsive, come alterazioni del diametro e della reattività pupillare, del movimento coniugato dei bulbi oculari, atteggiamenti in decerebrazione/decorticazione o in opistotono. Il deterioramento del livello di coscienza e l'apparire di alterazioni neurologiche (in assenza di ipoglicemia) costituiscono indicazione all'effettuazione di una TAC cerebrale, allo scopo di differenziare un'emorragia intracerebrale da un edema cerebrale e da un'erniazione cerebro-midollare. La TC cerebrale generalmente mostra edema cerebrale mentre all'EEG si evidenzia un rallentamento biemisferico. Il livello di coscienza secondo il Glasgow Coma Scale (vedi tabella 12) deve essere sempre monitorizzato: se il GCS è <12 con ipertermia, crisi convulsive, insufficienza respiratoria ed instabilità emodinamica, il paziente deve essere intubato e ventilato in ambiente intensivo. Un sondino nasogastrico deve essere posizionato per aspirare il contenuto gastrico e ridurre il rischio di polmonite da aspirazione. Le crisi convulsive devono essere trattate con *diazepam*, somministrato possibilmente per via endovenosa lenta, alla dose di 0,15 mg/kg, maximum 10 mg negli adulti; altrimenti per via rettale (0,5-1 mg/kg). In alternativa si può considerare anche la somministrazione di *fenitoina* (18 mg/kg nei bambini come dose di induzione, negli adulti 5 mg/kg), somministrati per via endovenosa lenta in 20 minuti. La gestione in terapia intensiva del paziente con stato di male epilettico consente, con la sedazione profonda (propofol,

benzodiazepine, barbiturici), di controllare in modo efficace le crisi, assicurando inoltre la protezione delle vie aeree. Sebbene l'edema cerebrale non sia ritenuto parte della patologia primaria della malaria cerebrale, può comunque manifestarsi in fase terminale o nel corso di un ciclo prolungato di terapia intensiva, in particolare se c'è un sovraccarico di liquidi o una forte ipoalbuminemia. Il ruolo dell'edema cerebrale nella patogenesi del coma nella malaria cerebrale e i possibili vantaggi derivanti dal trattamento con mannitolo per via endovenosa rimangono incerti. In un recente studio condotto su 20 pazienti vietnamiti morti per malaria severa, non è stata riscontrata alcuna relazione istologica tra edema cerebrale e il verificarsi di coma pre-mortem. L'edema cerebrale deve pertanto essere considerato conseguenza dell'infezione malarica piuttosto che causa specifica del coma e il suo riscontro nei casi di malaria cerebrale non sembra essere in relazione con la sopravvivenza [34].

Terapia steroidea, anticoagulanti e la profilassi con benzodiazepine non sono indicati [21,34].

3.4 Terapie non raccomandate

Diversi trattamenti sono stati proposti allo scopo di ridurre la mortalità associata a malaria grave; solo alcuni di essi, tuttavia, sono supportati da un'evidenza clinica di beneficio, e molte di essi hanno dimostrato di essere controindicati perché dannosi [21].

Tali terapie sarebbero state finalizzate al raggiungimento dei seguenti obiettivi :

- modulare la risposta immunitaria a *P. falciparum* (desametasone, immunoglobuline per via intravenosa, anticorpi monoclonali diretti contro TNF- α , pentossifillina, curdlan sulfate);
- ridurre i depositi di ferro (desferriossamina, deferipone);
- ridurre lo stress ossidativo (N-acetilcisteina);
- compensare lo stato di ipercoagulabilità (eparina, aspirina)
- ridurre la parassitemia (exsanguinotrasfusione);
- espandere il volume plasmatico e ridurre l'acidosi (albumina);
- ridurre la pressione intracranica e l'edema cerebrale (mannitolo, desametasone);
- prevenire le convulsioni (fenobarbital in profilassi).

Tra questi presidi terapeutici, la pentossifillina ha dimostrato in alcuni studi una diminuzione della mortalità, una riduzione dei livelli circolanti di TNF- α , e tempi di risoluzione del coma più rapidi. Sono tuttavia necessarie ulteriori indagini per stabilire se vi sia una reale indicazione al suo utilizzo. L'N-acetilcisteina è stata associata a un più rapido passaggio dalla terapia ev a

quella orale, ma non ha dimostrato di ridurre la mortalità e, in uno studio, è stata correlata a un tempo di clearance della parassitemia più lungo. [21]

Mannitolo e desametasone si sono dimostrati ininfluenti sulla riduzione dell'edema cerebrale [21,35]. Inoltre l'utilizzo dei corticosteroidi aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale e di convulsioni, ed è stato associato a un tempo di risveglio dal coma prolungato rispetto al placebo. [1,33] Un recente studio randomizzato che prevedeva l'impiego di mannitolo per via endovenosa in pazienti affetti da malaria severa con edema cerebrale, ha dimostrato che una terapia di supporto con mannitolo può provocare un prolungamento del coma e risultare dannosa [34].

Gli anticonvulsivanti in profilassi sono stati associati a una riduzione delle convulsioni ma anche ad un aumento della mortalità. L'impiego di anticoagulanti e di exsanguinotrasfusione non ha mostrato benefici [21,33].

Prostaciclina, deferossamina, destrano a basso peso molecolare, urea, acido acetilsalicilico, anticorpi anti-TNF, ciclosporina, dicloroacetato, adrenalina e siero iperimmune non sono indicati [1,33].

In uno studio randomizzato multicentrico recentemente condotto su bambini affetti da shock o infezioni gravi (includenti anche la malaria) in Africa in centri di salute non provvisti di terapia intensiva, è emerso un significativo aumento della mortalità nelle 48 ore successive all'intervento tra i pazienti che avevano ricevuto fluidi in bolo (albumina o soluzione salina) rispetto a quelli che non ne avevano ricevuti. Tale dato impone una revisione dell'utilizzo dell'albumina allo scopo di espandere il volume plasmatico e correggere l'acidosi anche nei casi di malaria severa [36].

4. 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 [9].

I trimestre: Chinino di cloridrato e.v. e artesunate 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'artesunate.

II-III trimestre: poiché il chinino è associato ad alto rischio di ipoglicemia ricorrente si preferisce la somministrazione di **artesanato** per via parenterale come riportato nel Par. 3.2.1 [1].

5. 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*. (Vedi Par 3) [1].

5.1. 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.

6 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** secondo lo schema presentato in tabella 9 [1]:

Tabella 9. Dosaggio di cloroquina

Cloroquina (<i>Cloroquina Bayer</i> ®, cpr 250 mg, di cui 150mg di cloroquina base)	Adulti e Bambini: 10mg/Kg seguiti da 5mg/Kg dopo 6-24-48h Oppure Adulti e Bambini: 10mg/Kg il I° e II° giorno e 5mg/Kg il III° giorno
---	--

La cloroquina può essere somministrata secondo diversi schemi (Vedi Tabella 9).

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 [5].

Per le infezioni *P. ovale* e *P. vivax*, far seguire la somministrazione di **Primachina** secondo lo schema della Tabella 10 [1]:

Tabella 10. Dosaggio di primachina

Primachina (<i>Primaquine</i> ® cpr, 7,5 mg)	Adulti e Bambini: 0.25mg/kg/die (2 cpr al giorno) per 14 gg Se infezione acquisita in Indonesia ed Oceania: 0.50 mg/kg/die (4 cpr al giorno) per 14 gg
---	--

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.

6.1 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 [1].

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 [37].

6.2 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*).

7 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 [1].

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

Altre tabelle

Tabella 11. Priorità di scelta dei diversi regimi efficaci nella malaria non complicata da *P. falciparum*

Priorità	Farmaco
Prima Scelta	Artemether + Lumenfantrina
	Diidroartemisinina + piperachina
	Altri regimi contenenti Artemisinina
Seconda scelta	Atovaquone + Proguanil
	Chinino + Doxiciclina/Clindamicina

Tabella 12. The Glasgow Coma Scale and Score¹ [38]

Parametri	Scala risposta	Punteggio
APERTURA OCCHI	Spontanea	4
	Agli stimoli verbali	3
	Al dolore	2
	Nessuna	1
RISPOSTA VERBALE	Orientate, appropriate	5
	Confusa	4
	Parole (inappropriata)	3
	Suoni (incomprensibile)	2
RISPOSTA MOTORIA	Nessuna	1
	Obbedisce al comando	6
	Localizza il dolore	5
	Retrae al dolore	4
	Flette al dolore	3
	Estende al dolore	2
	Nessuna	1
COMA SCORE TOTALE		3/15 ó 15/15

Classificazione GCS: Danno cerebrale severo **Ö 8**; Danno cerebrale moderato: **9-12**; Danno cerebrale lieve: **13-15**

Tabella 13. Trattamento delle principali manifestazioni/complicanze della malaria grave

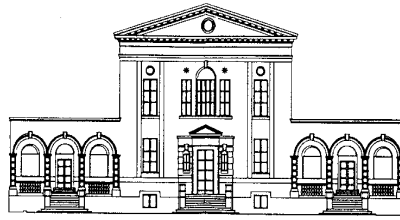
MANIFESTAZIONE	TRATTAMENTO
Iperpiressia	spugnature con acqua tiepida e ventilazione; antipiretici (preferire paracetamolo per la sua minore nefrotossicità rispetto a FANS)
Ipoglicemia	Controllo glucosio plasmatico; correzione ipoglicemia con soluzioni glucosate ev
Anemia grave	Emotrasfusione; supplementazione con ferro e acido folico
Alterazione coagulazione/sanguinamento	trasfusioni di sangue fresco, fattori della coagulazione, piastrine; infusione vitamina K 10 mg
Insufficienza renale	Controllo funzionalità renale/diuresi; terapia reidratante; diuretici (oliguria); emodialisi/dialisi peritoneale
Edema polmonare acuto	Pz in posizione seduta; ossigeno; stop infusione liquidi; somministrazione diuretici; PEEP/CPAP, intubazione tracheale se ipossiemia grave
Acidosi	Correzione ipoglicemia, ipovolemia e ipossia; somministrazione di bicarbonati solo se pH arterioso < 7.25
Shock	Set emocolture; terapia antibiotica ev ad ampio spettro; correzione squilibri idroelettrolitici
Convulsioni	Infusione diazepam ev o rettale/fenitoina; mantenere pervie le vie aeree; somministrare ossigeno/ventilazione assistita se insufficienza respiratoria centrale
Malaria cerebrale	Mantenere pervie le vie aeree; escludere cause trattabili di coma (ipoglicemia/meningiti); intubare se necessario; evitare corticosteroidi e anticoagulanti

Tabella 14. Test di laboratorio proposti per differenziare cause pre-renali di Insufficienza renale associata alla Malaria (MARF) da Necrosi tubulare acuta (ATN)²

Test	Formula usata per il calcolo
Indice di insufficienza renale (RFI)	(sodio urinario × creatinina plasmatica)/ creatinina urinaria
Frazione di escrezione renale del sodio (FeNa)	(sodio urinario/sodio plasmatico) × 100/ (creatinina urinaria/creatinina plasmatica)
Frazione di escrezione renale dell'urea (FeUN)	(urea urinaria/ urea plasmatica) × 100/ (creatinina urinaria/creatinina plasmatica)
Plasma urea to creatinine ratio (UCR)	urea plasmatica/creatinina plasmatica
Urinary to plasma creatinine ratio (UPCR)	creatinina urinaria/creatinina plasmatica
Plasma urea to creatinine ratio (UCR)	urea plasmatica/creatinina plasmatica
Concentrazione urinaria del sodio (UNa)	n/a
Osmolarità urinaria (UOsm)	n/a

¹ RFI: > 1, evidenza di ATN, FeNa: <1% evidenza di IRA pre-renale, >2% evidenza di ATN, FeUN: <35% evidenza di IRA pre-renale, >50% evidenza di ATN, UCR: >20 evidenza di IRA pre-renale, <15 evidenza di ATN (n.b. non SI units), UPCR: >40 evidenza di IRA pre-renale, <20 evidenza di ATN, UNa: <20 mmol/L evidenza di IRA pre-renale, >40 mmol/L evidenza di ATN, UOsm: >500 mosm/kg evidenza di IRA pre-renale, <450 mosm/kg evidenza di ATN. n/a: non applicabile.
a: not applicable [26,27].

Consenso informato per il trattamento della malaria complicata con artesunato ev



National institute for Infectious Diseases
IRCCS Lazzaro Spallanzani
Via Portuense, 292 - 00149 Roma

Consenso informato per il trattamento della malaria grave o complicata da *P. falciparum* e da *P. vivax* (o in presenza di vomito incoercibile).

La malaria grave è una emergenza medica. Dopo una rapida valutazione clinica ed una conferma diagnostica, va immediata iniziata terapia antimalarica per via parenterale senza ritardo. La terapia di scelta si basa sull'utilizzo dell'artesunato ev (Guilin Pharmaceutical Factory ® non disponibile in Italia tramite consueta prescrizione per farmaci presenti nel prontuario ospedaliero) che dal 7 gennaio 2008 è stato riconosciuto come farmaco orfano dall'ente del farmaco europeo (EMA) e dal 5 novembre 2010 è stato inserito nella lista dei farmaci che ha ricevuto la certificazione prequalificatoria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'artesunato viene utilizzato alla dose di 2.4 mg/kg (tempo 0) in 100 cc di Cloruro di sodio allo 0.9% per via endovenosa, poi 2.4 mg/kg dopo 12h e 24h, poi ogni 24 h per un totale di 3 giorni (NB: terapie più lunghe possono essere necessarie in pazienti estremamente gravi).

Il farmaco **artesunato** viene tuttora estratto dalla pianta *Artemisia annua* e veniva già considerato un efficace antimalarico nella medicina tradizionale cinese, Il farmaco artesunato non è ancora inserito nel prontuario farmaceutico regionale né nazionale ma vi sono chiare evidenze scientifiche di superiorità rispetto ai farmaci tradizionali della farmacopea occidentale (come il chinino) sia in termini di riduzione della mortalità (sino a circa il 35% in meno) che di riduzione degli eventi avversi, in particolare della ipoglicemia e delle aritmie cardiache. Tali risultati sono stati evidenziati in studi clinici condotti sia in Africa che e nel sud est asiatico (vedi studi chiamati SEAQUAMAT ed AQUAMAT) sia in adulti che in bambini. Ampie revisioni della letteratura hanno poi confermato la bontà di tale farmaco. Inoltre non sono necessarie

modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale ed epatica ed in emodialisi. Esistono comunque possibili effetti tossici anche se descritti con frequenza minore rispetto alle terapie tradizionali. In particolare si possono avere bradicardia, alterazioni dell'elettrocardiogramma, disturbi gastrointestinali (nausea, dolore addominale), capogiri, reazioni cutanee e febbre. Una transitoria riduzione dei neutrofili, dei reticolociti o delle piastrine è stata riportata in alcuni pazienti trattati con **artesanato**. Lieve aumento delle SGOT e SGPT si possono verificare in singoli casi. Disturbi neurologici sono stati osservati su animali ma nell'uso clinico è stato descritto in un unico studio sulla malaria cerebrale un aumento dell'incidenza di convulsioni. Un transitorio blocco di branca di I grado è stato documentato in tre pazienti. Cardiotossicità è stata osservata dopo somministrazione di dosi elevate di artesunato. In particolare nei due studi principali sull'uso di artesunato in adulti e bambini (SEAQUAMAT ed AQUAMAT) non si sono evidenziate reazioni avverse gravi né sono stati riportati decessi in letteratura direttamente connessi all'uso del farmaco.

Ho letto questo consenso informato e mi sono tolto ogni dubbio sull'uso di questo farmaco nella patologia da cui sono affetto, avendone parlato chiaramente con il medico curante.

Confermo di aver ben compreso quali possano essere i risultati di questa terapia e suoi effetti tossici e indesiderati.

Roma __/__/____

Firma del medico

Firma del paziente

APPENDICE II. Preparazione artesunato e.v.

Ogni fiala contiene 60mg di artesunato.

- 1) Diluire il contenuto di ogni fiala di artesunato con 1 ml di sodio bicarbonato; agitare 3 minuti fino ad ottenere una soluzione limpida.
- 2) Aggiungere alla soluzione 5ml di soluzione glucosata al 5% o di soluzione fisiologica. In questo modo si ottiene una soluzione ad una concentrazione pari a 10mg/ml per ogni singola fiala.
- 3) Preparare in tale modo la quantità di farmaco necessaria
- 4) Inserire sterilmente il contenuto delle fiale diluite in flebo con 50cc di sol fisiologica
- 5) Infondere e.v. lentamente in 20 minuti



Mal-Allegato alla richiesta di Ricerca del Parassita Malarico su sangue*.

goccia spessa striscio sottile PCR test rapido

*Modulo da inviare al Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia al primo prelievo

REPARTO RICHIEDENTE _____ TELEFONO INTERNO _____

Dati Anagrafici

Cognome _____ Nome _____

Nazionalità(o origine geografica) _____ Data di nascita ____/____/____ M F - Se F

Gravidanza Sì No - se gravida specificare (primi-, II-gravidá): _____

Dati Epidemiologici ed Anamnestici

Paese/i di presunta infezione:

1) _____ area urbana _____ area rurale _____

Soggiorno dal ____/____/____ al ____/____/____

Soggiorno breve <2 mesi ; soggiorno >4 mesi ; residente o viaggiatore frequente

Precedenti episodi di malaria*: Sì No Non noto se Sì, quando? ____/____/____

Recente episodio malarico: Sì No Non noto ; se Sì, trattato: Sì No quale/i farmaco/i

artemeter/lumefantrina ; Chinino ; chinino + doxiciclina ; chinino + clindamicina ;

atovaquone/proguanile , artesunato ; meflochina ; cloroquina ; cloroquina + primachina

Es. emoscopico per P. Malarico*:Positivo per parassita malarico (*spp* _____)

Negativo Non eseguito Positivo Parassitemia:

Dati Clinici

Data di insorgenza della febbre (da sola o con diarrea , vomito , cefalea , ittero): ____/____/____

T.C. (al momento della visita): _____ °C

Altro: ____/____/____

Ha assunto antimalarici? Sì No Non noto ó **Ha eseguito regolarmente la Profilassi Antimalarica?** Sì

No Non noto, se Sì, **quale/i farmaco/i:** meflochina , atovaquone/proguanile ; cloroquina + doxiciclina ;

cloroquina + proguanil ;

data fine profilassi ____/____/____ **Se interrotta prematuramente perché?**

Esame clinico ed ematochimico per valutazione malaria grave

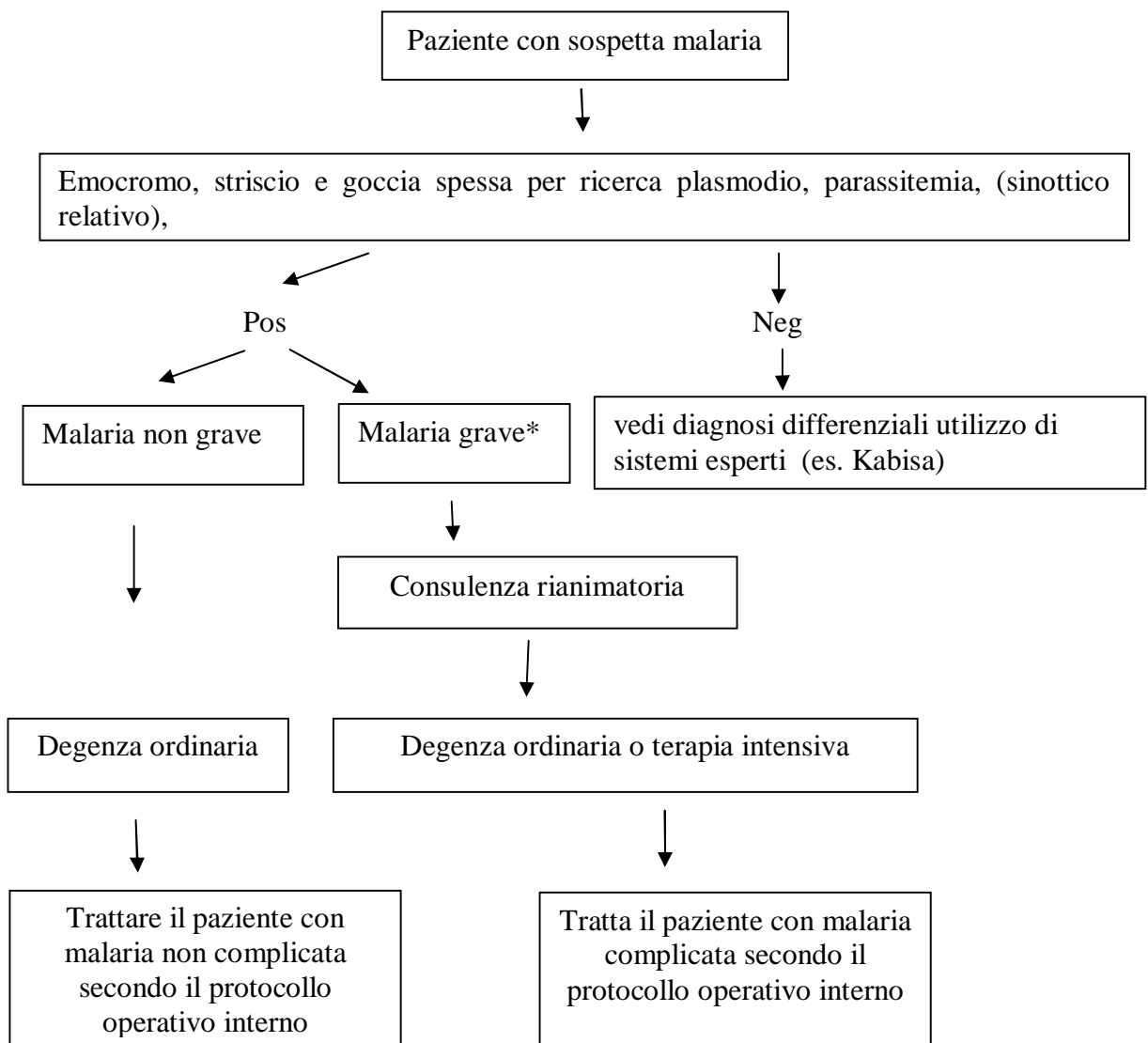
	Non grave	Grave
Coma / Sopore	NO	SI
Convulsioni (> 2/die)	NO	SI
Oliguria (< 400 ml/24h)	NO	SI
Emoglobinuria macroscopica	NO	SI
Ipotensione (Pas < 90/60 mmHg)	NO	SI
Sanguinamento spontaneo (gengivale, congiuntivale)	NO	SI
ARDS e/o edema polmonare	NO	SI
Emocromo	Hb > 8 g/dl	Hb ≤ 8 g/dl
Creatinina	< 2.5 mg/dl	≥ 2.5 mg/dl
Glicemia	> 40 mg/dl	≤ 40 mg/dl
Equilibrio acido/base	pH > 7.35	pH < 7.35
Bicarbonati	> 15 mmol/L	≤ 15 mmol/L
Bilirubina diretta	< 3 mg/dl	≥ 3 mg/dl
PT%	> 50%	Ö50%
Ast/alt	< 3 VN	< 3 VN
Parassitemia periferica	< 5%	≥ 5% *

* associata ad almeno un segno clinico o laboratoristico di complicità

Data / / **Ora prelievo** _____

Medico richiedente:

Algoritmo clinico decisionale



Valutare parassitemia al T0, T8h-T12h, T24h e poi ogni 24 ore sino alla negatività della stessa. 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.

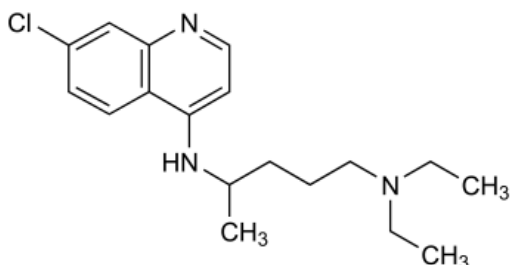
* Criteri WHO: Coma (<8 secondo GCS) o sopore, convulsioni, oliguria (<400cc/24hr), macroematuria, ipotensione (90/60 mmHg), sanguinamento spontaneo, edema polmonare, Hb<8, creatinina >2.5, Glicemia < 40, PH<7.25, bicarbonati < 15, Bilirubina >3, PT<50%, AST/ALT>3vn; Parassitemia >5%

Rivalutazione ambulatoriale ematochimica (emocromo, funzionalità epatica e renale) dopo 2 settimane dalla dimissione

APPENDICE V. Scheda farmaci [who]

1 Cloroquina

Peso molecolare: 436.0



*La cloroquina è una 4-aminchinolina che è stata a lungo utilizzata per il trattamento e la prevenzione della malaria. L'insorgenza di resistenze al farmaco ha attualmente reso la cloroquina inutile contro *P. falciparum* nella maggior parte del mondo, nonostante il farmaco, mantenga un'efficacia considerevole contro *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*.*

Indicazioni

Profilassi e trattamento dei quattro tipi di malaria patogeni per l'uomo, ad eccezione dei ceppi clorochino-resistenti. La resistenza alla cloroquina è dovuta a mutazioni genetiche in proteine di trasporto (*PfCRT*, *PfMDR*), che riducono la concentrazione di cloroquina nel suo sito d'azione.

Formulazione

Cloroquina Bayer®, compresse da 250 mg di cloroquina di fosfato.

Farmacocinetica

La cloroquina viene rapidamente e completamente assorbita dal tratto gastrointestinale quando assunta per via orale, sebbene il picco di concentrazione plasmatica possa variare in modo considerevole. Anche l'assorbimento dopo somministrazione intramuscolare e sottocutanea è piuttosto rapido. La cloroquina si distribuisce in modo esteso ai tessuti, compresi placenta e latte materno ed ha un elevato volume di distribuzione totale apparente. Il volume di distribuzione centrale relativamente basso indica che si può verificare cardiotossicità transitoria dopo somministrazione intravenosa, a meno che la dose di somministrazione parenterale non venga attentamente controllata. All'incirca il 60% della cloroquina circola legata alle proteine plasmatiche, e il farmaco viene eliminato lentamente attraverso i reni. La maggior parte della cloroquina viene metabolizzata dal fegato in monodesetilcloroquina, che possiede un'attività paragonabile alla cloroquina contro il *P. falciparum*.

Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante la somministrazione di cloroquina sono dose-dipendenti e si manifestano quando la concentrazione plasmatica supera i 250 mcg/l.

Patologie del sistema emolinfopoietico. Rari: granulocitosi, pancitopenia, trombocitopenia; molto rari: eosinofilia, metaemoglobinemia.

Disturbi del sistema immunitario. Molto rari: sindrome da ipersensibilità indotta dal farmaco, eosinofilia polmonare.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione. Comuni: perdita dell'appetito; rari: esacerbazione della porfiria, porfirinuria; molto rari: lipidosi acquisita (fosfolipidosi).

Disturbi psichiatrici. Non comuni: irrequietezza; rari: psicosi. Patologie del sistema nervoso. Non comuni: confusione mentale e disorientamento, vertigini, cefalea, ipotonia, disturbi del sonno, insonnia, parestesia e disestesia, sonnolenza; rari: convulsioni, neuropatia periferica e polineuropatia.

Patologie dell'occhio. Comuni: opacamento corneale, disturbi visivi, cecità ai colori (reversibile); non comuni: disturbi dell'accomodazione; rari: alterazioni della retina (irreversibili), difetti del campo visivo (teicopsia), scotoma scintillante.

Patologie dell'orecchio. Rari: deficit uditivi, tinnito.

Patologie cardiovascolari. Non comuni: ipotensione, diminuzione dell'ampiezza dell'onda T dell'ECG; molto rari: cardiomiopatia, alterazioni elettrocardiografiche.

Patologie gastrointestinali. Comuni: dolori addominali e gastrontestinali, diarrea, nausea, vomito.

Patologie epatobiliari. Rari: compromissione della funzionalità epatica, incremento delle transaminasi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Rari: alopecia, esacerbazione della psoriasi, depigmentazione dei capelli, reazioni da fotosensibilità prurito, decolorazione della cute e della mucosa orale, eruzioni cutanee; molto rari: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo. Rari: miastenia, miopatia ridotta, contrattilità della muscolatura scheletrica.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione. Comuni: perdita di peso. Esami diagnostici. Rari: alterazione dei test di laboratorio.

Avvertenze

Retinopatia. Non essendo possibile prevedere l'eventuale insorgenza di reazioni avverse a carico dell'occhio, e' indicato un controllo oculistico prima di intraprendere una terapia a lungo termine, da ripetersi ad intervalli trimestrali. Al primo segno di retinopatia (perdita della percezione visiva del colore rosso), il trattamento deve essere sospeso. Le alterazioni del campo visivo

irreversibili, derivate dalla retinopatia indotta dalla cloroquina, rappresentano una complicanza ben documentata del trattamento a lungo termine e ad alto dosaggio. Nei pazienti trattati a lungo termine viene raccomandato il monitoraggio della retina. Dosi cumulative di cloroquina come dosaggio totale di cloroquina base, sono stati associati a danno retinico. La retinopatia raramente si è manifestata ai dosaggi raccomandati per la profilassi della malaria. Può diventare una patologia rilevante soprattutto nella profilassi a lungo termine (più di 5 anni).

Insufficienza epatica. Dal momento che la cloroquina si accumula nel fegato, in pazienti con alterazione delle funzioni epatiche deve essere apportato un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale. La cloroquina viene parzialmente escreta per via renale. Quindi, in pazienti con alterazione delle funzioni renali deve essere apportato un aggiustamento della dose. Malattia renale allo stadio terminale (ESRD). La cloroquina non dovrebbe essere impiegata in pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

Quadro ematico completo. Anche il quadro ematico completo (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) deve essere controllato prima di iniziare una terapia a lungo termine e quindi ricontrollato ogni due mesi.

Sistema nervoso. Pazienti affetti da epilessia in trattamento con cloroquina devono essere sottoposti a controlli regolari. La cloroquina può inoltre causare un prolungamento del tratto QT.

Profilassi a lungo termine in pazienti donne in età fertile. Le pazienti che assumano cloroquina per la profilassi a lungo termine della malaria devono utilizzare un adeguato metodo anticoncezionale durante il periodo di profilassi con cloroquina e devono evitare la gravidanza nei tre mesi successivi, dopo il termine della profilassi.

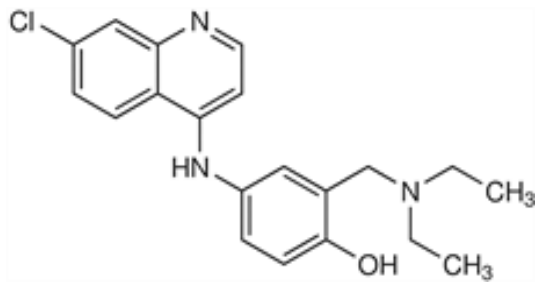
Interazioni

Antiacidi e caolino possono ridurre l'assorbimento della cloroquina. Si raccomanda quindi di assumere questi farmaci almeno 4 ore dopo l'assunzione di cloroquina. L'uso concomitante di fenilbutazone può indurre, con maggior frequenza, la comparsa di dermatite esfoliativa. La somministrazione concomitante di probenecid ne accresce il rischio di sensibilizzazione. La contemporanea somministrazione di derivati dei corticosteroidi può accentuare eventuali miopatie o cardiomiopatie. Il farmaco non deve essere assunto in concomitanza a sostanze con potenziale noto di reazioni epatotossiche ed agli inibitori delle MAO. L'escrezione di cloroquina può essere ridotta dalla cimetidina. L'uso concomitante di meflochina e bupropione può aumentare il rischio di convulsioni. Una reazione distonica acuta è stata osservata a seguito di somministrazione simultanea di cloroquina e metronidazolo. La combinazione di cloroquina con pirimetamina/sulfadoxina può accrescere decisamente la comparsa di reazioni cutanee. L'uso

concomitante con penicillamina può aumentare il potenziale di eventi avversi seri ematologici o renali associati alla penicillamina tanto quanto reazioni cutanee. Effetti della cloroquina sugli altri farmaci. E' stato osservato che la cloroquina riduce la risposta anticorpale al vaccino antirabbico da cellule diploidi umane (HDCV), ma non altera la risposta immunitaria ad altri vaccini utilizzati nell'immunizzazione di routine (tetano, difterite, morbillo, poliomielite, tifo e vaccino di Calmette-Guérin). Si raccomanda che il vaccino HDCV sia somministrato per via intramuscolare, non intradermica, per la profilassi alla pre-esposizione alla rabbia, dal momento che la somministrazione intradermica può dare una protezione inadeguata mentre la somministrazione intramuscolare offre un margine di efficacia sufficiente in questi individui. La prolungata cosomministrazione di digossina può indurre fenomeni di tossicità del glicoside legati al suo aumento della concentrazione plasmatica. L'azione degli antagonisti dell'acido folico (metotrexate) viene potenziata dalla cloroquina. La cloroquina antagonizza gli effetti di neostigmina e piridostigmina. L'uso concomitante di ciclosporina può portare ad un incremento improvviso della concentrazione plasmatica di ciclosporina. L'assorbimento dell' ampicillina può essere ridotto dalla contemporanea somministrazione di cloroquina. Si raccomanda pertanto che la somministrazione di ampicillina avvenga almeno 2 ore dopo la somministrazione di cloroquina. L'assunzione contemporanea di cloroquina e praziquantel, può provocare la riduzione della concentrazione ematica del praziquantel.

2 Amodiachina

Peso molecolare: 355.9



L

possiede proprietà farmacologiche, meccanismo d

posologia sostanzialmente simili. E

in vitro e in vivo su ceppi di *P. falciparum* resistenti alla

cloroquina. Non È indicata nella profilassi antimalarica in quanto il suo impiego

» stato associato a casi di agranulocitosi.

Indicazione

Terapia della malaria da *P. falciparum* cloroquina-resistente.

Formulazione

È Compresse da 200 mg di amodiachina idrocloride.

Farmacocinetica

Amodiachina idrocloride viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale e convertita dal fegato nel suo metabolita attivo, la desetilamodiachina, dal quale dipende praticamente tutto l'effetto antimalarico della amodiachina. Sia l'amodiachina che la desetilamodiachina sono state riscontrate nelle urine diversi mesi dopo l'assunzione.

Effetti indesiderati

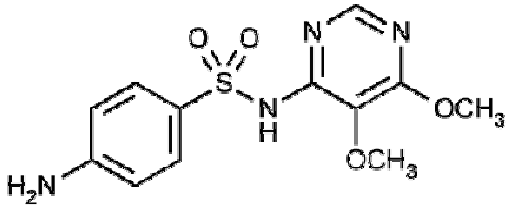
Gli effetti indesiderati dell'amodiachina sono simili a quelli della cloroquina. Rispetto alla cloroquina, l'amodiachina è associata a meno prurito e risulta più palatabile, ma è correlata a un rischio di agranulocitosi molto più elevato e, in misura minore, a epatite quando utilizzata a scopo profilattico. Il rischio di severe reazioni avverse derivanti dall'impiego di amodiachina nella profilassi antimalarica risulta compreso tra 1 su 1000 e 1 su 5000. Per questa ragione l'impiego dell'amodiachina in profilassi non è più raccomandato. Non è chiaro se il rischio di reazioni avverse sia minore quando l'amodiachina venga utilizzata nel trattamento della malaria. La cardiotoxicità da sovradosaggio risulta meno frequente rispetto a quella associata all'utilizzo della cloroquina. Sono state riportati sincope, spasticità, convulsioni e movimenti involontari associati all'assunzione di dosi elevate di amodiachina.

Interazioni

I dati disponibili non sono al momento sufficienti.

3 Sulfadossina

Peso molecolare: 310.3



La sulfadossina È come tutti i sulfonamidi, un analogo strutturale e antagonista competitivo dell p-aminobenzoico. I sulfonamidi sono inibitori competitivi della diidropteroato sintasi, l batterico responsabile dell p-aminobenzoico nella sintesi dell

Formulazione

La sulfadossina è utilizzata in una combinazione a dose fissa contenente 20 parti di sulfadossina e 1 parte di pirimetamina (Fansidar®), e può essere somministrata per via orale o intramuscolare. É compresse da 500 mg di sulfadossina and 25 mg of pirimetamina.

É fiale da 500 mg di sulfadossina and 25 mg di pirimetamine in 2.5 ml di soluzione iniettabile per via intramuscolare.

Farmacocinetica

La sulfadossina viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione viene raggiunto circa 4 ore popola somministrazione per via orale. Circa il 90-95% circola nel sangue legato a proteine plasmatiche. Il farmaco si distribuisce a gran parte dei tessuti e liquidi corporei, attraversa la placenta e può essere riscontrato nel latte materno. Viene escreto molto lentamente con le urine.

Effetti indesiderati

La sulfadossina presenta lo stesso profilo di tossicità dei sulfonamidi, anche se le reazioni allergiche possono essere particolarmente severe a causa della sua lenta eliminazione. Si possono verificare nausea, vomito, anoressia and diarrea. Lombalgia dovuta a cristalluria, ematuria, e oliguria sono rari in confronto agli stessi effetti che si verificano a seguito della somministrazione di sulfonamidi ad eliminazione più rapida. Le reazioni da ipersensibilità possono riguardare diversi organi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Le manifestazioni cutanee possono essere severe e includono prurito, reazioni di fotosensibilità, dermatite esfoliativa, eritema nodoso, necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson. Il trattamento con sulfadossina dovrebbe essere interrotto al manifestarsi di rash per il rischio di reazioni allergiche severe.

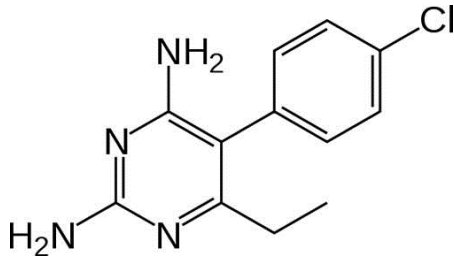
Apparato urinario. L'ipersensibilità alla sulfadossina può causare anche nefrite interstiziale, dolore nella regione lombare, ematuria e oliguria. Queste manifestazioni sono dovute alla formazione di cristalli nelle urine e possono essere evitate mantenendo il paziente ben idratato per aumentare la diuresi. L'alcalinizzazione delle urine, inoltre, contribuisce a rendere i cristalli più solubili.

Patologie del sistema emopoietico. Sono stati riportati agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia, leucopenia e ipoprotrombinemia. Anemia emolitica acuta è una complicanza rara che può essere anticorpo-mediata o associata a deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD).

Patologie sistemiche. Altri disturbi associati alla somministrazione della sulfadossina possono essere espressione di reazioni di ipersensibilità generalizzata, e includono febbre, nefrite interstiziale, una sindrome simile alla malattia da siero, epatite, miocardite, eosinofilia polmonare, fibrosi alveolare, neuropatia periferica, vasculite sistemica compresa la poliartrite nodosa. Casi di anafilassi sono stati riportati raramente. Altre reazioni avverse occasionalmente riportate includono ipoglicemia, ittero nei neonati, meningite asettica, astenia, sopore, cefalea, atassia, confusione mentale, convulsioni, neuropatie, psicosi, colite pseudomembranosa.

4 Pirimetamina

Peso molecolare: 248.7



Pirimetamina È una diaminopirimidina utilizzata in combinazione con un sulfonamide, di solito sulfadossina o dapsona. Esercita la sua azione antimalarica inibendo la diidrofolato reductasi del plasmodio e quindi bloccando indirettamente la sintesi degli acidi nucleici nel parassita.

Indicazioni

La pirimetamina è uno schizonticida ad azione lenta, che risulta virtualmente attivo anche contro forme parassitarie pre-eritrocitarie e inibisce lo sviluppo degli sporozoi nella zanzara. È efficace contro tutti e quattro i plasmodi patogeni per l'uomo, sebbene siano emerse rapidamente delle resistenze al farmaco. È utilizzata anche nel trattamento della toxoplasmosi e nella isosporiasi, e come profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii*. La pirimetamina non è più utilizzata da sola come antimalarico. Attualmente trova applicazione nella terapia della malaria solo in combinazione con sulfonamidi a lenta eliminazione (sulfadossina o sulfilene) oppure associata a dapsona nel trattamento della malaria.

Formulazione

La pirimetamina è utilizzata in una combinazione a dose fissa contenente 20 parti di sulfadossina e 1 parte di pirimetamina (Fansidar®), e può essere somministrata per via orale o intramuscolare. È compresse da 500 mg di sulfadossina and 25 mg of pirimetamina.

È fiale da 500 mg di sulfadossina and 25 mg di pirimetamine in 2.5 ml di soluzione iniettabile.

Farmacocinetica

La pirimetamina è quasi totalmente assorbita dal tratto gastrointestinale, e il picco di concentrazione plasmatica si verifica dopo 2-6 ore dalla somministrazione per via orale. Si accumula principalmente nei reni, polmoni, fegato e milza, e circa l'80-90% del farmaco circola nel sangue legato alle proteine plasmatiche. Viene metabolizzata dal fegato ed escreta lentamente dai reni. L'emivita plasmatica è di circa 4 giorni. La pirimetamina attraversa la barriera emato-encefalica e la placenta, e può essere rintracciata nel latte materno. L'assorbimento delle

preparazioni per via intramuscolare è incompleto e insufficiente perché questa modalità di assunzione possa essere considerata valida.

Effetti indesiderati

La pirimetamina è generalmente molto ben tollerata.

Patologie del sistema emolinfopoietico. La somministrazione per periodi di tempo prolungati può causare depressione dell'ematopoiesi attraverso interferenze con il metabolismo dell'acido folico. Si possono pertanto verificare anemia megaloblastica, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Si possono verificare rash cutanei e reazioni di ipersensibilità.

Apparato gastrointestinale. Dosi elevate di farmaco possono provocare glossite atrofica, dolore addominale, vomito.

Sistema nervoso centrale. Sono stati riportati cefalea e confusione mentali.

Avvertenze

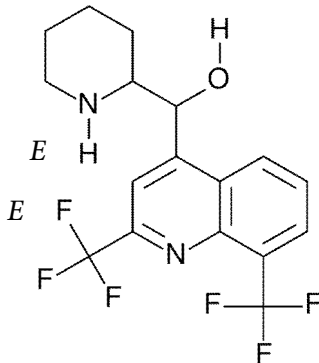
Il sovradosaggio del farmaco può avere come conseguenza effetti gastrointestinali e alterazioni del sistema nervoso centrale come vomito, eccitabilità e convulsioni. Si possono associare inoltre tachicardia, depressione respiratoria, collasso circolatorio, e morte.

Interazioni

La somministrazione di pirimetamina in associazione con altri antagonisti dei folati come cotrimossazolo, trimetropin, metotrexate o fenitoina può esacerbare la mielosoppressione. Dall'associazione con benzodiazepine, può risultare epatotossicità.

5 Meflochina

Peso molecolare: 378.3



La meflochina È una 4-metanolchinolina.

solubile in alcol ma solo scarsamente solubile nell

necessario conservarla al riparo dalla luce.

Il farmaco È attivo contro tutte le forme di malaria.

Indicazioni

La meflochina è uno schizonticida indicato per la terapia e la profilassi della malaria in particolare causata da ceppi di *P. falciparum* che sono resistenti agli altri antimalarici.

Nei casi di malaria causati da ceppi di *P. falciparum* e *P. vivax* contemporaneamente, dopo la terapia con meflochina, al fine di eliminare anche le forme epatiche di *P. vivax*, occorre considerare un trattamento con un derivato 8-aminochinolinico come la primachina.

La meflochina può essere anche prescritta a viaggiatori come autotrattamento da assumere come misura d'emergenza nei casi di sospetta malaria, quando non sia disponibile un pronto parere medico.

Formulazione

La meflochina viene somministrata per via orale come meflochina cloridrato 274,09 mg (pari a meflochina base 250 mg).

É Lariam®, compresse contenenti meflochina cloridrato 279,09 mg (250 mg cloroquina base).

Farmacocinetica

Assorbimento. La biodisponibilità orale assoluta della meflochina non è stata determinata, non essendo disponibile una formulazione iniettabile per via endovenosa. La biodisponibilità delle compresse è superiore all'85% di quella della soluzione orale. La presenza del cibo aumenta significativamente sia la velocità che l'entità dell'assorbimento, determinando un incremento della biodisponibilità pari al 40% circa. La massima concentrazione plasmatica dopo somministrazione di una singola dose orale di meflochina viene raggiunta in 6-24 ore (mediana 17 ore circa). I livelli di picco della concentrazione plasmatica espressi in mcg/l sono all'incirca

equivalenti alla dose somministrata espressa in milligrammi (ad esempio una singola dose di 1000 mg determina una concentrazione massima di circa 1000 mcg/l). Con la somministrazione di 250 mg una volta alla settimana la concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario (pari a 1000-2000 mcg/l) si raggiunge in 7-10 settimane.

Distribuzione. Nell'adulto in buono stato di salute il volume di distribuzione apparente è di circa 20 l/kg, indice di una ampia distribuzione tissutale. La meflochina è in grado di accumularsi all'interno degli eritrociti che ospitano il parassita ad una concentrazione all'incirca doppia di quella plasmatica. Il 98% della meflochina è legata alle proteine plasmatiche. Una concentrazione nel sangue pari a 620 ng/ml di meflochina è considerata necessaria per raggiungere un'efficacia profilattica pari al 95%. La meflochina attraversa la placenta; l'escrezione nel latte materno risulta essere minima (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza ed allattamento").

Metabolismo. La meflochina è ampiamente metabolizzata a livello epatico da parte del sistema enzimatico del citocromo P450. Gli studi in vitro e in vivo hanno indicato chiaramente che l'isoenzima CYP3A4 è la principale isoforma coinvolta. Nell'uomo sono stati identificati due metaboliti della meflochina. Il principale metabolita, l'acido 2,8 bis (trifluorometil) 4-chinolin-carbossilico, è inattivo sul *P. falciparum*. In studi condotti su volontari sani, questo metabolita è comparso nel plasma da 2 a 4 ore dopo la somministrazione della dose singola orale. La massima concentrazione plasmatica del metabolita, superiore del 50% circa a quella della meflochina, è stata raggiunta dopo due settimane; in seguito i livelli plasmatici della meflochina e del metabolita principale si riducono in tempi simili. L'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) del metabolita principale risulta da 3 a 5 volte superiore a quella del farmaco immodificato. L'altro metabolita, un alcool, si rileva solo in minima quantità.

Eliminazione. In diversi studi condotti su adulti sani l'emivita media della meflochina risulta compresa tra 2 e 4 settimane (media 3 settimane). La clearance totale, essenzialmente epatica, è nell'ordine di 30 ml/min. La maggior parte della meflochina è escreta con la bile e con le feci; nei volontari l'escrezione urinaria della meflochina immodificata e del suo metabolita principale costituiscono rispettivamente il 9% e il 4% della dose. Non è stato possibile misurare le concentrazioni degli altri metaboliti nelle urine.

Effetti indesiderati

In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità. Alle dosi utilizzate per la terapia della malaria, le reazioni avverse alla meflochina possono non essere distinguibili dai sintomi della malattia stessa.

Durante la profilassi con meflochina le reazioni più comunemente osservate, quali nausea, vomito e vertigini, sono generalmente di lieve intensità e tendono a diminuire con un uso prolungato nonostante l'aumento della concentrazione plasmatica del farmaco.

L'incidenza degli effetti indesiderati che si osserva durante l'uso profilattico della meflochina è simile a quella riportata per altri trattamenti profilattici. Il profilo di tollerabilità della meflochina è caratterizzato da una predominanza di eventi di tipo neuropsichico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione. L'anoressia è un evento riportato meno frequentemente.

Disturbi psichiatrici. I disturbi del sonno (insonnia, alterazione dei sogni) sono riportati molto frequentemente. Meno frequentemente sono riportati agitazione, irrequietezza, ansia, depressione, alterazione dell'umore, attacchi di panico, stato confusionale, allucinazioni, aggressività, reazioni psicotiche o paranoiche. Ci sono state rare segnalazioni di ideazione suicidaria, ma non è stata stabilita una correlazione con la somministrazione del farmaco.

Patologie del sistema nervoso. Vertigini, perdita di equilibrio, cefalea e sonnolenza sono riportati più frequentemente. Meno frequentemente sono riportati sincope, convulsioni, alterazione della memoria, neuropatia sensoriale e motoria (incluse parestesia, tremore e atassia). Sono stati riportati casi isolati di encefalopatia.

Patologie dell'occhio. I disturbi della vista sono riportati meno frequentemente.

Patologie dell'orecchio e del labirinto. Le vertigini sono riportate più frequentemente. Meno frequentemente sono riportati i disturbi vestibolari inclusi tinnito e alterazione dell'udito.

Patologie cardiache. Tachicardia, palpitazioni, bradicardia, alterazioni della frequenza cardiaca, extrasistoli, altre alterazioni transitorie della conduzione cardiaca sono riportati meno frequentemente. Sono stati riportati casi isolati di blocco-AV.

Patologie vascolari. I disturbi della circolazione (ipotensione, ipertensione, vampate di calore) sono riportati meno frequentemente.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche. La dispnea è riportata meno frequentemente. Sono stati riportati casi molto rari di polmonite a possibile eziologia allergica.

Patologie gastrointestinali. Nausea, vomito, diarrea e dolori addominali sono riportati più frequentemente. Meno frequentemente è riportata dispepsia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Rash cutaneo, esantema, eritema, orticaria, prurito, alopecia, iperidrosi sono eventi riportati meno frequentemente. Sono stati riportati casi isolati di eritema multiforme e di Sindrome di Stevens-Johnson.

Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo. Debolezza muscolare, crampi muscolari, mialgia, artralgia sono riportati meno frequentemente.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione. Edema, dolore al torace, astenia, malessere, affaticamento, brividi, piressia sono riportati meno frequentemente.

Patologie del sistema ematolinfopoietico. Leucopenia o leucocitosi, trombocitopenia.

Esami diagnostici. Aumento transitorio delle transaminasi.

A causa della lunga emivita della meflochina, le reazioni avverse al farmaco possono manifestarsi o persistere fino a parecchie settimane dopo l'interruzione della somministrazione.

In un numero limitato di pazienti è stato riportato che vertigini, capogiri e perdita di equilibrio possono proseguire per alcuni mesi dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco.

Studi in vitro ed in vivo non hanno evidenziato emolisi in soggetti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Interazioni

La meflochina **non** va somministrato in concomitanza con chinino o se il chinino è stato somministrato nelle 24 ore precedenti. E' controindicata anche con composti correlati (ad es. chinidina, cloroquina, chinoloni) che potrebbero indurre la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche e aumentare il rischio di convulsioni. A causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT che potrebbe rivelarsi fatale, **non** si deve somministrare alofantrina durante la terapia con meflochina per la profilassi o il trattamento della malaria o nelle 15 settimane successive all'ultima dose di meflochina. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche e dell'emivita di eliminazione di meflochina in seguito alla co-somministrazione di ketoconazolo, il rischio di prolungamento dell'intervallo QT può anche essere previsto se ketoconazolo è assunto durante la terapia con meflochina per la profilassi o il trattamento della malaria o nelle 15 settimane successive all'ultima dose di meflochina. E' opportuno sottolineare che la meflochina da sola non induce un allungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT. Questa sembra essere l'unica interazione clinicamente rilevante della meflochina in questo ambito benché in teoria la somministrazione concomitante di farmaci in grado di modificare la conduzione cardiaca (ad es: antiaritmici, beta-bloccanti, calcioantagonisti, antistaminici o H1-antagonisti, antidepressivi triciclici e fenotiazine), potrebbe contribuire al prolungamento dell'intervallo QT. Non ci sono dati che stabiliscano in modo definitivo se la somministrazione concomitante di meflochina e dei farmaci sopra riportati abbia un effetto sulla funzione cardiaca. Nei pazienti che assumono farmaci anticonvulsivanti (acido valproico, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina), l'uso concomitante di meflochina può ridurre il controllo delle crisi

convulsive dal momento che si riducono i livelli plasmatici degli anticonvulsivanti. In alcuni casi può rendersi necessario un riaggiustamento delle dosi dei farmaci antiepilettici.

Quando la meflochina è assunta contemporaneamente o poco prima dei vaccini antitifoidei orali, non si può escludere un'attenuazione dell'immunizzazione indotta da tali vaccini. Pertanto la vaccinazione antitifoidea deve essere completata almeno 3 giorni prima dall'inizio della somministrazione di meflochina tenendo presente che la profilassi con meflochina deve iniziare una settimana prima di arrivare in una zona malarica.

Non sono noti altri casi di interazioni con altri farmaci. In ogni caso, gli effetti della meflochina su pazienti che assumono altri farmaci, soprattutto i diabetici o coloro che utilizzano anticoagulanti, dovrebbero essere controllati prima della partenza.

La meflochina non inibisce né induce il sistema enzimatico del citocromo P450. Pertanto, è improbabile che il metabolismo dei farmaci somministrati in concomitanza con la meflochina sia modificato. Tuttavia, gli inibitori o gli induttori dell'isoenzima CYP3A4 possono modificare la farmacocinetica/metabolismo della meflochina, determinando rispettivamente un aumento o una diminuzione delle sue concentrazioni plasmatiche.

Uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani ha mostrato che la somministrazione concomitante di ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, aumenta le concentrazioni plasmatiche e l'emivita di eliminazione della meflochina.

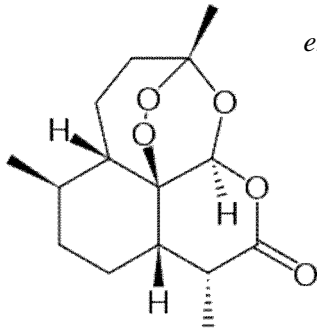
L'uso a lungo termine di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, ha ridotto le concentrazioni plasmatiche e l'emivita di eliminazione della meflochina.

È stato dimostrato in vitro che la meflochina è un substrato e un inibitore della glicoproteina-P. Pertanto, è possibile che si verifichino interazioni farmacologiche anche con i farmaci che sono substrati o di cui si conosca la capacità di modificare l'espressione di questo trasportatore. La rilevanza clinica di queste interazioni non è nota.

6 Artemisinina e derivati

AII.6.1 Artemisinina

Peso molecolare: 282.3



L'artemisinina, conosciuta anche come qinghaosu, è un endoperossido sesquiterpene lattone estratta dalle foglie dell'Artemisia annua.

È usata in Cina per il trattamento della febbre da più di mille anni. È un potente e rapido schizonticida ed è attivo contro tutti i plasmodi.

A differenza della maggior parte degli antimalarici, la sua attività è estesa anche ai parassiti asessuati ed è in

grado di uccidere i parassiti nei diversi stadi a partire dalle forme più giovani ad anello. Nella malaria da *P. falciparum*, l'artemisinina uccide anche i gametociti, compresi quelli allo stadio 4 che sono, altrimenti, sensibili solo alla primachina.

Indicazioni

L'artemisinina è uno schizonticida ematico molto potente e rapido attivo contro tutti i plasmodi. Attualmente è stata largamente sostituita dalla più potente diidroartemisinina e dai suoi derivati, artemeter, artesunate, artemotil. Questi tre derivati vengono riconvertiti in vivo in diidroartemisinina. La struttura chimica dei derivati dell'artemisinina è diversa da qualsiasi altro farmaco anti-malarico e pertanto non presenta ancora problemi di farmaco-resistenza. Per tali ragioni questi farmaci dovrebbero essere somministrati in combinazione allo scopo di evitare l'insorgenza di resistenze.

Formulazione

Sono disponibili numerose formulazioni per via orale, parenterale e rettale. Queste includono:

É Compresse e capsule contenenti 250 mg di artemisinina.

É Supposte contenenti 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg or 500 mg di artemisinina.

Farmacocinetica

Il picco di concentrazione plasmatica si verifica tra le 3 e le 11 ore dopo la somministrazione orale e rettale rispettivamente. L'artemisinina è convertita nel suo metabolita inattivo per mezzo del citocromo P450, l'enzima CYP2B6 e altri enzimi. L'artemisinina è un potente induttore del suo stesso metabolismo. L'emivita di eliminazione è approssimativamente di un'ora.

Effetti indesiderati

L'artemisinina e i suoi derivati è sicura e ben tollerata. Sono stati riportati casi di lieve tossicità gastrointestinale, confusione mentale, tinniti, reticulopenia, neutropenia, livelli elevati di

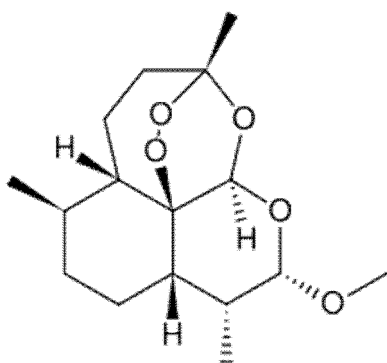
transaminasi e alterazioni dell'elettrocardiogramma quali bradicardia e allungamento dell'intervallo QT, nonostante la maggior parte degli studi non abbia rilevato alcuna anomalia elettrocardiografica. L'unico effetto avverso potenzialmente grave che è stato riportato è una reazione di ipersensibilità di tipo 1 in approssimativamente 1 paziente su 3000. La neurotossicità è stata riportata in studi su modelli animali, soprattutto con dosi molto elevate di artemotil ed artemeter per via intramuscolare, ma non è stata rilevata nell'uomo. Sono stati dimostrati in studi animali anche il verificarsi di morte intrauterina e anomalie morfologiche nel primo trimestre di gravidanza. Gli effetti dell'artemisinina non sono stati valutati nel primo trimestre di gravidanza nell'uomo, pertanto dovrebbe essere evitato il suo utilizzo durante il primo trimestre di gravidanza in pazienti con malaria non complicata finché non siano disponibili maggiori informazioni in proposito.

Interazioni

Non conosciute.

6.2 Artemether

Peso molecolare: 298.4



L *lico liposolubile della*
diidroartemisinina. Può essere somministrato come iniezione
intramuscolare di soluzione oleosa oppure per via orale.

E
per terapia combinata (Coartem® o Riamet®).

Formulazione

É Capsule contenenti 40 mg di artemether.

É Compresse contenenti 50 mg of artemether.

É Fiale di soluzione iniettabile per via intramuscolare contenenti 80 mg di artemether in 1 ml per adulti o 40 mg di artemether in 1 ml per uso pediatrico.

In coformulazione con lumefantrina:

É Coartem® o Riamet®, compresse contenenti 20 mg di artemether e 120 mg di lumefantrina.

Farmacocinetica

Il picco di concentrazione plasmatica si verifica circa 263 ore dopo somministrazione orale. Dopo iniezione intramuscolare, l'assorbimento è molto variabile, specialmente nel paziente pediatrico con scarsa perfusione periferica: il picco di concentrazione plasmatica generalmente si verifica dopo 6 ore ma l'assorbimento è lento e il picco di concentrazione plasmatica può risultare dilazionato anche di 18 ore in alcuni casi. L'artemether è metabolizzato a diidroartemisinina, il suo metabolita attivo. Dopo somministrazione intramuscolare prevale l'artemether, dopo somministrazione orale prevale la diidroartemisinina. La biotrasformazione è mediata dal citocromo P450 enzima CYP3A4. L'autoinduzione del metabolismo è inferiore rispetto a quella dell'artemisinina. L'artemether circola legato alle proteine plasmatiche in misura del 95%. L'emivita di eliminazione è approssimativamente di 1 ora, ma dopo somministrazione intramuscolare la fase di eliminazione è prolungata a causa del continuo assorbimento. Non sono necessari aggiustamenti per insufficienza renale o epatica.

Effetti indesiderati

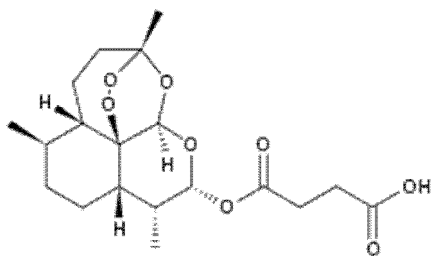
In tutte le specie animali testate l'artemeter e l'artemotil somministrati per via intramuscolare causano un danno neuronale selettivo di alcuni nuclei del tronco encefalico. La neurotossicità dimostrata in animali sperimentali si associa alla concentrazione ematica dopo somministrazione intramuscolare, dal momento che risulta meno frequente quando la stessa dose di farmaco viene somministrata per via orale o dopo simili dosi di farmaco solubile in acqua come l'artesunato. Studi clinici, fisiopatologici e patologici condotti sull'uomo non hanno rilevato tale tossicità per somministrazione di dosi terapeutiche di queste sostanze. Per il resto, gli effetti avversi associati alla somministrazione di artemether risultano simili a quelli riportati per l'artemisinina.

Interazioni

Non conosciute.

6.3 Artesunate

Peso molecolare: 284,4



L

E

a pH acido o neutro. Può essere somministrato per via orale, rettale, intramuscolare o endovenosa. Al momento non sono disponibili coformulazioni.

Formulazione

È Compresse contenenti 50 mg o 200 mg di artesunato sodico.

È Fiale per via intramuscolare o per via endovenosa contenenti 60 mg artesunato con una fiala a parte contenente soluzione 5% di bicarbonato di sodio.

È Capsule rettali contenenti 100 mg o 400 mg di artesunato sodico.

Farmacocinetica

L'artesunate è rapidamente assorbito, con picco di concentrazione plasmatica dopo 1,5, 2 e 0,5 ore dopo somministrazione orale, rettale e intramuscolare rispettivamente. Viene praticamente convertito tutto in diidroartemisinina, il suo metabolita attivo. L'eliminazione dell'artesunate è molto rapida e la sua attività antimalarica è determinata dall'eliminazione della diidroartemisinina (emivita di approssimativamente 45 minuti). La percentuale di farmaco che circola legato alle proteine plasmatiche è sconosciuta. Non sono necessari aggiustamenti della dose in caso di insufficienza epatica.

Effetti indesiderati

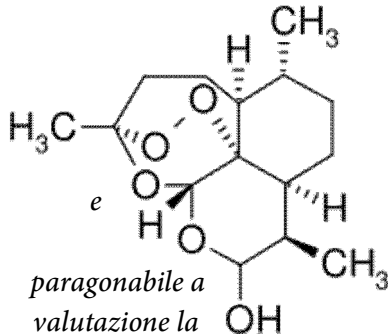
Vedi artemisinina.

Interazioni

Non conosciute.

6.4 Diidroartemisinina

Peso molecolare: 284.4



Diidroartemisinina È il principale metabolita attivo dei derivati dell'artemisinina. Essa stessa somministrata come farmaco anche per via orale e rettale. E' solubile in acqua e richiede una formulazione con eccipienti adeguati per che venga assorbita. Raggiunge effetto curativo quello della formulazione in dose fissa con piperachina, che potrebbe rappresentare una nuova, promettente combinazione terapeutica basata sull'artemisinina e i suoi derivati (ACT).

Formulazione

È Compresse contenenti 20 mg, 60 mg or 80 mg di diidroartemisinina.

È Supposte contenenti 80 mg di diidroartemisinina.

Farmacocinetica

La diidroartemisinina è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica dopo circa 2.5 ore. L'assorbimento per via rettale è più lento, con picco che si verifica circa 4 ore dopo la somministrazione. Il farmaco circola legato a proteine plasmatiche in percentuale di circa 55%. L'eliminazione avviene per via epatica attraverso glucuronazione epatica e per via intestinale.

Effetti indesiderati

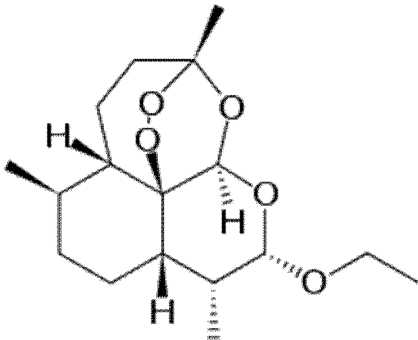
Vedi artemisinina.

Interazioni

Non conosciute.

6.5 Artemotil

Peso molecolare: 312.4



L
dell
È strettamente legato al pH largamente impiegato
artemether. E
Viene somministrato unicamente per via intramuscolare.

Formulazione

È fiale contenenti 150 mg di artemotil in 2 ml di soluzione iniettabile.

Farmacocinetica

Ci sono meno informazioni sull'artemotil rispetto a quelle disponibili sugli altri derivati dell'artemisinina. L'assorbimento è più lento, e in alcuni pazienti l'artemotil risulta non rintracciabile nel plasma fino anche a 24 ore dalla somministrazione.

Effetti indesiderati

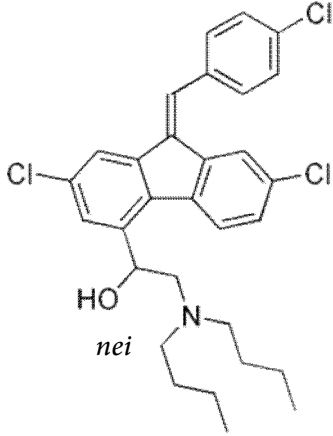
Vedi artemisinina.

Interazioni

Non conosciute.

7 Lumefantrina (benflumetol)

Peso molecolare: 528.9



La lumefantrina appartiene al gruppo degli arilaminoalcoli utilizzati nel trattamento della malaria, tra i quali si annoverano anche il chinino, la meflochina e l'artemeter da somministrarsi per via orale. E nei confronti dei ceppi multiresistenti di P. falciparum.

Formulazione

Disponibile solo in preparazione orale coformulata con artemether.

ÉCoartem® o Riamet®, compresse contenenti 20 mg di artemether e 120 mg di lumefantrina.

Farmacocinetica

La biodisponibilità del farmaco è variabile ed è altamente dipendente dal contenuto lipidico dei cibi assunti contemporaneamente alla sua assunzione. L'assorbimento aumenta del 108% dopo assunzione postprandiale, ed è più basso nei pazienti con malaria acuta piuttosto che in quelli convalescenti. Il picco di concentrazione plasmatica si verifica approssimativamente 10 ore dopo l'assunzione.

Effetti indesiderati

Nonostante la somiglianza strutturale e nella farmacocinetica con l'alofantrina, la lumefantrina non prolunga significativamente l'intervallo QT all'ECG e non possiede altre significative tossicità. Il farmaco sembra, infatti, piuttosto ben tollerato. Gli effetti avversi riportati sono generalmente lievi e sono rappresentati soprattutto da nausea, disturbi intestinali, cefalea e confusione mentale. Pertanto tali eventi avversi non possono essere distinti dai sintomi propri della malaria acuta.

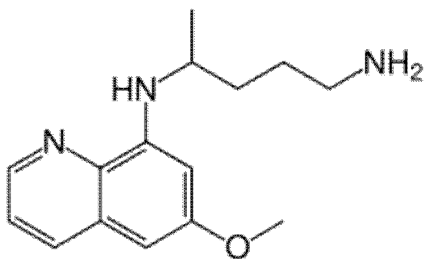
Interazioni

Si raccomanda di evitare l'assunzione di artemether /lumefantrina in concomitanza con: succo d'arancia; antiaritmici, come amiodarone, disopiramide, flecainide, procainamide, e chinidina;

antibiotici, come macrolidi e chinolonici; tutti i farmaci antidepressivi; tutti i farmaci antipsicotici; gli antifungini, come imidazolo e triazolici; terfenadina; altri antimalarici; I β -bloccanti, come metoprolo e sotalolo. Tuttavia, non ci sono prove del fatto che la cosomministrazione con questi farmaci possa essere nociva. **Non** somministrare lumefantrina durante la terapia con meflochina per la profilassi o il trattamento della malaria o nelle 15 settimane successive all'ultima dose di meflochina a causa di un rischioso prolungamento del QT

8 Primachina

Peso molecolare: 259.4



La primachina è un 8-aminochinolina attiva contro le forme intraepatiche di tutti i tipi di parassiti malarici.

E

P. vivax e *P. ovale*, in combinazione con uno schizonticida ematico per i parassiti eritrocitari.

La primachina possiede anche attività gametocida contro *P. falciparum*. Il meccanismo d

Indicazioni

La primachina è indicata per il trattamento delle forme latenti tissutali di *P. vivax* e *P. ovale* ma anche degli stadi epatici del *P. falciparum*. Nella recrudescenza della malaria da *P. vivax* e *P. ovale* si raccomanda di associare il farmaco alla cloroquina per eliminare le forme eritrocitarie.

Formulazioni

È Compresse contenenti 5.0 mg, 7.5 mg o 15.0 mg di primachina.

Farmacocinetica

La primachina è rapidamente assorbita dal tratto intestinale. Il picco di concentrazione plasmatica si verifica circa 162 ore dopo la somministrazione, e quindi si riduce con una emivita di eliminazione intorno alle 366 ore. La primachina si distribuisce diffusamente nei tessuti corporei. Viene rapidamente metabolizzata nel fegato. Il suo principale metabolita è la carbossiprimachina, che può accumularsi nel plasma dopo ripetute somministrazioni.

Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più importanti associati all'impiego di primachina sono l'anemia emolitica in pazienti con deficit di G6PD, altri deficit della via dei pentoso fosfati eritrocitaria del

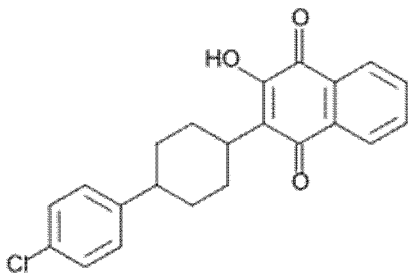
metabolismo del glucosio, o alcuni tipi di emoglobinopatie. Nei pazienti con la variante africana del deficit di G6PD, la somministrazione di cicli standard di trattamento con primachina solitamente induce un'anemia benigna e autolimitantesi. Nelle varianti Mediterranea e Asiatica, l'emolisi può essere molto più severa. Dosi terapeutiche di farmaco possono provocare, inoltre, dolore addominale se somministrate a stomaco vuoto. Dosi più elevate possono causare nausea e vomito. Si può verificare, inoltre, metaemoglobinemia. Altri infrequenti effetti avversi includono anemia lieve e leucocitosi. Il sovradosaggio può risultare in una leucopenia, agranulocitosi, sintomi gastrointestinali, anemia emolitica e metaemoglobinemia con cianosi.

Interazioni

Tutti i farmaci che possono essere associati a rischio di emolisi o che causano mielosoppressione dovrebbero essere evitati.

9 Atovaquone

Peso molecolare: 366.8



*L
tutti i plasmodi. Inibisce inoltre lo sviluppo parassitario
preeritrocitario nel fegato e lo sviluppo di oocisti
nella zanzara. E n coformulazione
fissa con proguanile, con il quale possiede
attività sinergica..*

Indicazioni

L'atovaquone è disponibile in associazione a dose prefissata con proguanile cloridrato. Ha attività schizonticida ematica e attività contro gli schizonti epatici di *P. falciparum*. È indicato per la profilassi della malaria e il trattamento in fase acuta della malaria non complicata da *P. falciparum*. Poiché il farmaco è efficace nei confronti del *P. falciparum* sia farmaco-sensibile che farmaco-resistente, è particolarmente raccomandato per la profilassi e il trattamento della malaria da *P. falciparum* dove tale patogeno può essere resistente ad altri farmaci antimalarici.

Formulazione

L'atovaquone è disponibile nella coformulazione a dose fissa con proguanile, Malarone®.

È compresse rivestite da film contenenti 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanile cloridrato per adulti.

É compresse contenenti 62.5 mg di atovaquone e 25 mg di proguanile cloridrato per uso pediatrico.

Farmacocinetica

L'atovaquone viene scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale, ma la biodisponibilità dopo somministrazione orale può essere aumentata assumendo il farmaco contemporaneamente con cibi ad elevato contenuto lipidico. La biodisponibilità è ridotta in pazienti con AIDS. L'atovaquone circola per il 99% legato a proteine plasmatiche ed ha un'emivita plasmatica intorno alle 66/70 ore. Viene escreto immutato quasi esclusivamente con le feci. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco si riducono significativamente durante la gravidanza.

Effetti indesiderati

L'atovaquone è generalmente molto ben tollerato. Sono stati riportati rash cutanei, cefalea, febbre, insonnia, nausea, diarrea, vomito, innalzamento degli enzimi epatici, iponatremia e, molto raramente, alterazioni ematologiche come anemia e neutropenia.

Interazioni

Il trattamento concomitante con metoclopramide, tetraciclina e probabilmente anche con acyclovir, farmaci antidiarroici, benzodiazepine, cefalosporine, lassativi, oppioidi e paracetamolo, è stato associato a significative diminuzioni delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone.

La somministrazione concomitante di atovaquone e indinavir dà luogo ad una diminuzione della C_{min} di indinavir (diminuzione del 23%; 90% CI 8-35%). Si deve adottare cautela quando si prescrive atovaquone con indinavir a causa della diminuzione dei livelli minimi di indinavir.

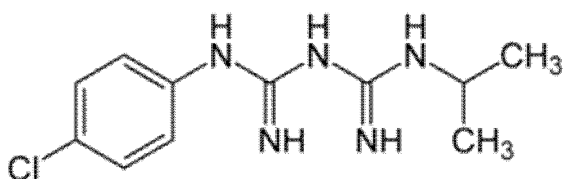
L'atovaquone diminuisce il metabolismo di zidovudina e cotrimossazolo.

È noto che la somministrazione concomitante di rifampicina o rifabutina riduce i livelli di atovaquone approssimativamente del 50% e del 34% rispettivamente.

L'atovaquone è altamente legato alle proteine plasmatiche (> 99%) ma non sposta dai siti di legame gli altri farmaci con elevato valore di legame proteico in vitro: ciò indica che, nonostante teoricamente possibili, sono improbabili interazioni farmacologiche significative derivanti da tale spiazzamento.

10 Proguanil

Peso molecolare: 253.7



Il proguanil è un biguanide metabolizzato principalmente dall'isoenzima 2C19 del citocromo polimorfico P450 nel suo metabolita attivo, il cicloguanile. Circa il 3% degli appartenenti a etnia caucasica e della popolazione africana e il 20% della popolazione orientale sono o poor metabolizers e possiedono una capacità di biotrasformazione del proguanil in cicloguanile considerevolmente ridotta.

Indicazioni

Il meccanismo d'azione del proguanil attraverso il suo metabolita cicloguanile è l'inibizione della diidrofollato reduttasi, che interrompe la sintesi del deossitimidilato. Il proguanil ha anche un'attività antimalarica indipendente dalla sua metabolizzazione in cicloguanile, e il proguanil, ma non il cicloguanile, è in grado di potenziare la capacità dell'atovaquone di abbattere il potenziale della membrana mitocondriale nei parassiti della malaria. Quest'ultimo meccanismo, può spiegare la sinergia osservata qualora l'atovaquone e il proguanil vengano usati in associazione.

Formulazioni

In coformulazione con atovaquone, Malarone®:

É compresse rivestite da film contenenti 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanil cloridrato per adulti.

É compresse contenenti 62.5 mg di atovaquone e 25 mg di proguanil cloridrato per uso pediatrico.

Farmacocinetica

Il proguanil viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. Il picco di concentrazione plasmatica si verifica approssimativamente dopo 4 ore, e si riduce nel terzo trimestre di gravidanza. Circa il 75% del farmaco circola legato a proteine plasmatiche. Il proguanil è metabolizzato dal fegato nel suo metabolita attivo, il cicloguanile, e il picco di concentrazione plasmatici di proguanil si verifica circa un'ora dopo quello del proguanil. L'emivita di eliminazione sia del proguanil che del cicloguanile è approssimativamente di 20 ore. L'eliminazione avviene per circa il 50% nelle urine dove circa il 60% del farmaco non viene modificato, il 30% è rappresentato dal cicloguanile e il resto è escreto con le feci. Piccole quantità di farmaco possono essere rintracciate nel latte materno. La

biotrasformazione del proguanile in cicloguanile è ridotta durante la gravidanza e nelle donne che assumono contraccettivi orali.

Effetti indesiderati

Ad eccezione di lievi disturbi gastrici, diarrea e occasionali ulcerazioni aftose e perdita di capelli, sono stati descritti pochi effetti avversi associati a dosi terapeutiche di proguanile cloridrato. Alterazioni ematologiche (anemia megaloblastica e pancitopenia) sono state riportate in pazienti con insufficienza renale severa. Il sovradosaggio può indurre disturbi epigastrici, vomito ed ematuria. Il proguanile dovrebbe essere utilizzato con cautela nei pazienti con insufficienza renale e a dosi ridotte in accordo con il grado di insufficienza renale.

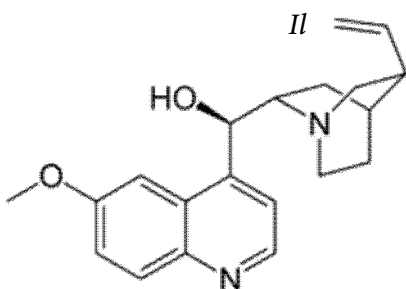
Interazioni

Il proguanile può potenziare l'effetto anticoagulante del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici. Il meccanismo di questa potenziale interazione farmacologica non è stato stabilito. Si raccomanda cautela quando si inizia o si interrompe la profilassi della malaria o il trattamento con atovaquone-proguanile in pazienti sottoposti a trattamento continuo con anticoagulanti cumarinici.

L'assorbimento del proguanile risulta ridotto dalla concomitante assunzione di trisilicato di magnesio.

11 Chinino

Peso molecolare: 324.4



Il chinino È un alcaloide derivato dall (Cincona). Si possono estrarre 4 diversi alcaloidi: il chinino (l chinidina, la cinconina e la cinconidina. Il chinino È l —stereoisomero della chinidina.

Indicazioni

Il chinino espleta la sua azione principalmente sullo stadio di sviluppo del parassita corrispondente al trofozoita maturo e non previene il sequestro e il successivo sviluppo di anelli circolanti di *P. falciparum* nell'eritrocita. Come altri antimalarici strutturalmente simili, anche il chinino è in grado di uccidere le forme sessuate di *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*, ma non i

gametofiti maturi di *P. falciparum*. Non è in grado di uccidere gli stadi pre-eritrocitari del parassita malarico. Il meccanismo della sua azione antimalarica non è ben conosciuto.

Formulazione

Sono disponibili due formulazioni di chinino: una somministrabile per via orale, l'altra per via endovenosa:

É Compresse contenenti 250 mg di chinino solfato, Chinina Solfato®.

É Soluzione iniettabile contenente 500 mg in 2 ml di chinino cloridrato, Chinina Cloridrato®.

Farmacocinetica

Le proprietà farmacocinetiche del chinino sono significativamente alterate dall'infezione malarica, con riduzione del volume apparente di distribuzione e della clearance direttamente proporzionale al grado di severità della malattia. In bambini con età inferiore ai 2 anni con malaria grave, le concentrazioni di farmaco risultano leggermente superiori rispetto a bambini di età superiore o adulti. Non c'è evidenza di cinetica dose-dipendente. Il chinino viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale e il picco di concentrazione plasmatici si verifica circa 1-3 ore dopo la somministrazione orale. È ben assorbito dopo somministrazione per via intramuscolare nella malaria severa. Il legame con le proteine plasmatiche, specialmente con α -1-glicoproteina, è del 70% nei soggetti sani, ma sale fino a 90% nei pazienti con malaria. Il chinino si distribuisce estesamente a tutto l'organismo, compresi liquido cerebro-spinale (267% del valore plasmatico), latte materno (approssimativamente 30% delle concentrazioni plasmatiche materne) e la placenta. Il farmaco viene estesamente metabolizzato nel fegato attraverso il citocromo P450 enzima CYP3A4 e l'eliminazione dei metabolici polari è prevalentemente renale. Il metabolita iniziale 3-idrossichinina contribuisce approssimativamente per il 10% all'attività antimalarica del composto originario, ma può determinare insufficienza renale. L'escrezione aumenta per diminuzione del pH urinario. L'emivita di eliminazione è di circa 11 ore in soggetti sani, 16 ore nella malaria non complicata e 18 ore nella malaria grave. Piccole quantità di farmaco possono essere rilevate nella bile e nella saliva.

Effetti indesiderati

La somministrazione di chinino causa abitualmente una serie di sintomi nota come cinconismo, caratterizzata nella sua forma più lieve da tinniti, disturbi della percezione dei toni alti, cefalea, nausea, confusione mentale e disforia, e a volte, disturbi della visione. Manifestazioni più severe includono vomito, dolore addominale, diarrea e vertigine severa. Reazioni da ipersensibilità legate all'assunzione di chinino variano dall'orticaria, broncospasmo, flushing cutaneo e febbre,

passando per trombocitopenia anticorpo-mediata e anemia emolitica fino anche a sindrome uremico-emolitica potenzialmente letale. Emolisi massiva con insufficienza renale (öblack water feverö) è stata legata da un punto di vista epidemiologico e storico al chinino, ma la sua eziologia rimane incerta. Il più importante effetto avverso che può comparire in corso di trattamento antimalarico con chinino è l'ipoglicemia iperinsulinemica. Quest'ultima è particolarmente comune in gravidanza (50% delle donne trattate con chinino nell'ultimo trimestre di gravidanza). Le iniezioni intramuscolari di chinino dicloridrato sono acide (pH 2) e causano dolore nel sito di iniezione, necrosi focale e in alcuni casi formazione di ascessi, e nelle aree endemiche sono cause comuni di paralisi del nervo sciatico. Ipotensione e arresto cardiaco possono verificarsi per effetto di iniezione endovenosa rapida. Il chinino per via endovenosa può essere somministrato solo per via infusione, mai tramite iniezione. Il chinino causa un aumento pari approssimativamente al 10% dell'intervallo QT all'ECG, soprattutto come risultato di un lieve slargamento del tratto QRS. L'effetto sulla ripolarizzazione ventricolare è molto inferiore rispetto a quello prodotto dalla chinidina. Il chinino è stato utilizzato come farmaco abortivo, ma non c'è evidenza del fatto che possa indurre aborto, parto prematuro o anomalie fetali se utilizzato a dosi terapeutiche. Il sovradosaggio del chinino può causare oculotossicità, tra cui cecità a causa di tossicità retinica diretta, e cardiotossicità, e può risultare fatale. Gli effetti cardiotossici legati all'utilizzo del chinino sono meno frequenti rispetto a quelli dovuti alla chinidina, e includono alterazioni della conduzione, aritmie, angina, ipotensione, fino all'arresto cardiocircolatorio. Il trattamento è perlopiù di supporto, con attenzione soprattutto al mantenimento della pressione arteriosa, del glicemia e della funzionalità renale, e trattamento delle aritmie.

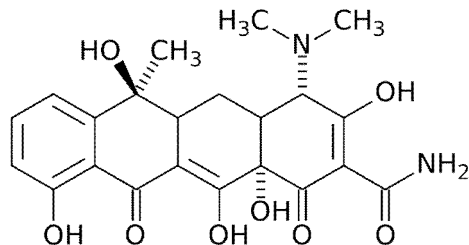
Interazioni

Secondo una convinzione teorica diffusa, i farmaci in grado di prolungare l'intervallo QT non dovrebbero essere somministrati con il chinino. Tuttavia non è stato stabilito se il chinino aumenti il rischio di tachiaritmia ventricolare iatrogena. Gli antiaritmici, come la flecainide e l'amiodarone, dovrebbero probabilmente essere evitati. Potrebbe sussistere un rischio aumentato di aritmie ventricolari risultante dall'uso di antistaminici come la terfenadina, e dall'uso di farmaci antipsicotici come pimozide e tioridazina. L'alofantrina, che causa un marcato allungamento del tratto QT, dovrebbe essere evitata, ma la terapia di combinazione con antimalarici, ad esempio lumefantrina e meflochina è sicura. Il chinino aumenta la concentrazione plasmatica della diossina. La cimetidina inibisce il metabolismo del chinino, aumentando la concentrazione del farmaco. La rifampicina aumenta la clearance metabolica del

chinino determinando una riduzione dei livelli di concentrazione plasmatica del farmaco e determinando un aumento della percentuale di fallimento terapeutico.

12 Tetraciclina

Peso molecolare: 444.4



Le tetracicline sono un gruppo di antibiotici originariamente derivate dalla specie Streptomyces, ma utilizzate per lo più in forma sintetica. Le tetracicline possono essere somministrate per via orale o endovenosa nella forma cloridrato o fosfato.

Entrambe le forme sono solubili in acqua, anche se la preparazione per somministrazione endovenosa è stabile solo per poche ore..

Le tetracicline sono inibitori del legame con l'aminoacil-tRNA durante la sintesi proteica. Hanno uno spettro di utilizzo molto ampio, che include il trattamento di alcune infezioni batteriche: *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, la malattia di Lyme, *Brucella*, la tularaemia, peste e colera. La doxiciclina è una tetraciclina sintetica con un'emivita prolungata che rende gli schemi terapeutici più maneggevoli.

Formulazioni

È Capsule and compresse contenenti 250 mg di tetraciclina cloridrato, equivalente a 231 mg di tetraciclina base.

farmacocinetica

Circa il 60-80% della tetraciclina viene assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. L'assorbimento risulta ridotto dalla presenza di ioni metallici divalenti e tetravalenti che formano complessi stabili insolubili. Quindi l'assorbimento può risultare ostacolato da cibo e latte. La formulazione con fosfato può aumentare l'assorbimento. Il picco di concentrazione plasmatica si verifica 1-3 ore dopo somministrazione orale. Il 20-65% della tetraciclina circola nel sangue legata a proteine plasmatiche. Il farmaco si distribuisce estesamente in tutto il corpo, sebbene in misura minore rispetto alla più lipofila doxiciclina. Alte concentrazioni del farmaco sono presenti nel latte materno (circa il 60% dei livelli plasmatici) e inoltre esso penetra attraverso la placenta ed è assorbito in siti di accrescimento osseo e sviluppo dentario. L'emivita delle tetracicline è circa di 9 ore; il 40-70% è escreto con le urine attraverso filtrazione glomerulare. Il rimanente è escreto con le feci e la bile. Il circolo enteroepatico riduce l'entità dell'eliminazione.

Effetti indesiderati

Tutte le tetracicline hanno un profilo di effetti indesiderati simile. Gli effetti gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea sono comuni, specialmente ad alte dosi, e sono legati a irritazione della mucosa. Sono stati inoltre riportati bocca asciutta, glossite, stomatite, disfagia, e ulcere oro-esofagee. Possono verificarsi crescita di *Candida* e altri batteri, presumibilmente a causa di alterazioni della flora gastrointestinale e come risultato dell'incompleto assorbimento del farmaco. L'effetto avverso è meno frequentemente osservato durante somministrazione di doxiciclina, che è assorbita in misura maggiore. Sono stati riportati anche colite pseudomembranosa, epatotossicità e pancreatite. Le tetracicline si accumulano nei pazienti con danno renale e possono causare insufficienza renale. Al contrario la doxiciclina si accumula di meno e pertanto è preferita in pazienti con danno renale. L'utilizzo di tetracicline obsolete può risultare nello sviluppo di una sindrome di Fanconi reversibile, caratterizzata da poliuria e polidipsia con nausea, glicosuria, aminoaciduria, ipofosfatemia, ipokalemia, e iperuricemia con acidosi e proteinuria. Questi effetti collaterali sono stati attribuiti alla presenza di prodotti di degradazione, in particolare anidroepitetracicline. Le tetracicline si depositano nei denti decidui e permanenti durante la loro formazione, e causano alterazioni della colorazione e ipoplasia dello smalto. Si depositano inoltre nelle aree in accrescimento dell'osso e delle unghie, e interferisce con l'accrescimento osseo nei bambini piccoli e nelle donne in gravidanza. È stata inoltre documentato un aumento della pressione intracranica. L'uso di tetracicline in gravidanza è stato inoltre associato a insorgenza di stasi acuta. Le tetracicline, dunque, non devono essere somministrate in donne in gravidanza o durante l'allattamento al seno, e in bambini fino agli otto anni di età. Possono verificarsi, reazioni di ipersensibilità, sebbene esse siano meno comuni rispetto a quelle associate ai β -lactamici. Sono stati inoltre riportati rash, febbre, angioedema, orticaria, pericardite e asma. Può insorgere fotofobia e, raramente, anemia emolitica, eosinofilia, neutropenia e trombocitopenia. Un preesistente lupus eritematoso sistemico può aggravarsi a causa di uso concomitante di tetracicline, pertanto esse sono controindicati in pazienti con patologia franca.

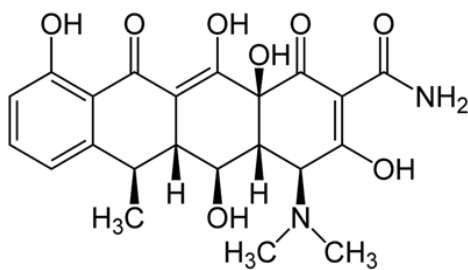
Interazioni

La somministrazione concomitante di cationi come alluminio, bismuto, calcio, ferro, zinco e magnesio, può determinare ridotto assorbimento delle tetracicline. Pertanto la co-

somministrazione con antiacidi, supplementi di ferro, prodotti caseari e alcuni altri cibi dovrebbe essere evitata. La nefrotossicità da tetracicline può essere esacerbata dalla contemporanea somministrazione di diuretici, metossiflurano e altri farmaci potenzialmente nefrotossici. Farmaci potenzialmente epatotossici dovrebbero essere ugualmente evitati. Le tetracicline inducono aumento delle concentrazioni di digossina, litio e teofillina, e riducono le concentrazioni plasmatiche di atovaquone e anche l'efficacia dei contraccettivi orali. Potrebbero inoltre antagonizzare l'azione delle penicilline, quindi è sconsigliato il loro utilizzo contemporaneo.

13 Doxyciclina

Peso molecolare: 444.4



La doxyciclina è un derivato della tetraciclina, con simile impiego. Il suo utilizzo può essere preferito a quello della tetraciclina perché possiede un'emivita più lunga, maggiore assorbimento e migliore profilo di sicurezza nei pazienti con alterata funzionalità renale, nei quali è comunque opportuno utilizzare il farmaco con cautela. È relativamente insolubile in acqua, ma molto liposolubile. Può essere somministrata per via orale o endovenosa.

Formulazioni

È Capsule e compresse contenenti 100 mg di doxyciclina cloridrato.

Farmacocinetica

La doxyciclina viene quasi completamente assorbita dal tratto gastrointestinale, e il suo assorbimento non viene significativamente influenzato dalla presenza di cibo. Il picco di concentrazione plasmatica si verifica circa 2 ore dopo la somministrazione. Circa l'80-95% del farmaco circola legato alle proteine plasmatiche e la sua emivita è di 10-24 ore. Si distribuisce estesamente a tutti i tessuti e fluidi corporei. Nei pazienti con normale funzionalità renale, il 40% della doxyciclina viene escreto con le urine, e una percentuale anche maggiore se le urine vengono alcalinizzate. La doxyciclina potrebbe accumularsi nel paziente con insufficienza renale. In ogni modo la percentuale maggiore del farmaco viene escreta con le feci.

Effetti indesiderati

Sono gli stessi descritti per la tetraciclina. Gli effetti gastrointestinali risultano minori, sebbene le ulcere oro-esofagee possano comunque rappresentare un problema se il farmaco viene assunto con una quantità di acqua insufficiente. L'accumulo in pazienti con danno renale è minore. La

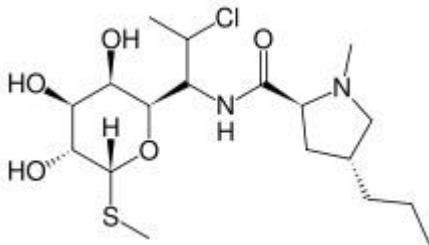
doxiciclina non dovrebbe essere somministrata in gravidanza o durante l'allattamento, o in bambini fino a otto anni di età.

Interazioni

La doxiciclina possiede un'affinità di legame con il calcio minore rispetto alle altre tetracicline, quindi potrebbe essere assunta con cibo o latte. Comunque gli antiacidi e il ferro potrebbero aver un certo effetto sull'assorbimento. Il metabolismo può essere accelerato da farmaci che inducono gli enzimi epatici, come la carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale e rifampicina, e dall'assunzione cronica di alcol.

14 Clindamicina

Peso molecolare: 425.0



La clindamicina È un lincosamidoantibiotico, vale a dire un derivato della lincomicina. E

Inibisce gli stadi iniziali della sintesi proteica attraverso un meccanismo simile a quello dei macrolidi.

La clindamicina è utilizzata prevalentemente per il trattamento delle infezioni batteriche da Gram-positivi e anaerobi, la babesiosi, toxoplasmosi e polmoniti da *Pneumocystis carinii*.

Formulazioni

È Capsule contenenti 75 mg, 150 mg o 300 mg di clindamicina base come cloridrato.

Farmacocinetica

Circa il 90% viene assorbito dopo somministrazione orale. Il cibo non impedisce l'assorbimento ma potrebbe ritardarlo. La clindamicina fosfato e palpitato idrocloride vengono idrolizzati rapidamente a formare il principio attivo. Il picco di concentrazione può essere raggiunto in un'ora nel bambino e in tre ore nell'adulto. Si distribuisce in modo diffuso, ma non al liquido cerebrospinale. Attraversa la placenta e può essere rilevata nel latte materno. Il 90% del farmaco circola legato a proteine plasmatiche, e si accumula in leucociti, macrofagi e nella bile. L'emivita è di circa 263 ore, ma potrebbe essere più lunga nei neonati e nei pazienti con danno renale. La clindamicina viene metabolizzata nei metaboliti attivi e anche in alcuni metaboliti inattivi. Circa il 10% della dose è escreto nelle urine come principio attivo e circa il 4% nelle feci. Il rimanente

è escreto come metabolita inattivo. L'escrezione è lenta e richiede anche diversi giorni. La clindamicina non viene efficacemente rimossa dall'organismo attraverso la dialisi.

Effetti indesiderati

La diarrea si verifica nel 26-20% dei pazienti. In alcuni può verificarsi anche colite pseudomembranosa durante o dopo il trattamento, la quale può risultare fatale. Altri effetti gastrointestinali riportati includono nausea, vomito, dolore addominale e sapore sgradevole in bocca. Circa il 10% dei pazienti sviluppa reazioni di ipersensibilità. Questa potrebbe assumere le caratteristiche di rash cutaneo, orticaria o anafilassi. Altri effetti collaterali includono leucopenia, agranulocitosi, eosinofilia, trombocitopenia, eritema multiforme, poliartrite, ittero e danno epatico. Alcune formulazioni per via parenterale contengono alcol benzilico, che può causare una gasping syndrome fatale nei neonati.

Interazioni

La clindamicina può esaltare l'effetto dei farmaci con attività bloccante neuromuscolare, e sussiste un potenziale pericolo di soppressione respiratoria. Effetti depressivi dell'attività respiratoria possono verificarsi anche a causa dell'utilizzo di oppioidi. La clindamicina può antagonizzare l'attività dei parasimpaticomimetici.

APPENDICE III. INDICATORI DI RISULTATO E DI IMPATTO

- 1. Numero pazienti con malaria in cui è stata calcolata la parassitemia/numero di pazienti totali**
- 2. Numero di pazienti con malaria grave ricoverati in terapia intensiva/numero di pazienti totali**
- 3. Numero di pazienti con malaria grave trattati secondo protocollo interno/numero di pazienti totali**
- 4. Totale di pazienti trattati con terapia di supporto secondo protocollo interno/numero totale di pazienti con malaria grave**
- 5. Riduzione della degenza media di pazienti con malaria grave**
- 6. Numero di decessi/numero di pazienti totali**

Bibliografia

1. WHO 2010 - Guidelines for the treatment of malaria - 2nd edition.
2. 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
3. Silamut K, Newton PN, Teja-Isavadharm P, Suputtamongkol Y, Siriyononda D, Rasameesoraj M, Pukrittayakamee S, White NJ. Artemether bioavailability after oral or intramuscular administration in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec;47(12):3795-8.
4. 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
5. G6PD Deficiency Association. Drugs and foodstuff to avoid, ultimo accesso su <http://www.g6pd.org/> in data 5 Agosto 2011
6. Eurartesim, European Medicines Agency (EMA), ultimo accesso su <http://www.ema.europa.eu/ema/> in data 29 Novembre 2012
7. Tommasi C, Bellagamba R, Tempestilli M. Marked increase in etravirine and saquinavir plasma concentrations during atovaquone/proguanil prophylaxis. *Malaria Journal*. 2011;10:141
8. 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
9. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G. UK Malaria treatment guidelines. *Journal of Infection*. 2007;54:111-121

10. Falade KO, Tongo OO, Ogunkunle OO. Effects of malaria in pregnancy on newborn anthropometry. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(7):448-453.
11. 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: 388696
12. White NJ *Malaria* in Manson's Tropical Diseases. ed. Cook GC, Manson P, Zumla A. 22nd Ed: Saunders; 2009:1201-1300
13. Epidemiology, treatment and outcomes of severe malaria in Europe. A TropNetEurop study, last access on <http://www.artesunate.info/> February 5, 2011
14. 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
15. 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.
16. Jones KL, Donegan S, Llloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database System Reviews*, 2007, Issue 4 (Article No. CD005967). doi:10.1002/14651858
17. 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 Anesthesiol*. 2010 Jan;76(1):66-9.
18. 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.

19. 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.
20. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and Babesia infection. *Transfus Med Rev.* 2002; 16:239-250.
21. John CC, kutamba E, Mugarura K. Adjunctive therapy for cerebral malaria and other severe forms of Plasmodium falciparum malaria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(9):997-1008.
22. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis.* 2008;45:83-97
23. Hanson J, Hasan MM, Royakkers AA, *et al.* Laboratory prediction of the requirement for renal replacement in acute falciparum malaria. *Malar J.* 2011 Aug 3;10:217. doi: 10.1186/1475-2875-10-217.
24. Ronco C *et al.* Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1555
25. Bellomo R, *et al.* Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:R204
26. Esson ML, Schrier RW: Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002, 137:744-752.
27. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, Henrich WL, Berns AS, Gabow PA, Schrier RW: Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978, 89:47-50

28. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005, 365:1231-1238.
29. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A: NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009, 54:1012-1024.
30. Mohan A, Sharma SK, Bollineni S. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. *J Vector Borne Dis.* 2008;45:179-193
31. Bernard GR, Artigas A *et al*: Report of the American Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanism, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994, 20:225-232
32. White NJ. The management of severe falciparum malaria. *Am J Respi crit Care Med.* 2003; 167(5):673-674
33. Mishra SK, Newton CRJC. Diagnosis and management of the neurological complications of falciparum malaria. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):189-198
34. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R *et al*. Brain Swelling and Mannitol Therapy in Adult Cerebral Malaria: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2011 Aug;53(4):349-55.
35. Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. In: *The Cochrane Library*, 2003, Issue 2 (Oxford: Update Software. Search date 1999; primary sources Trials Register of the Cochrane Infectious Diseases Group and Cochrane Controlled Trials Register).
36. Maitland K, Kinguli S, Opoka RO. Mortality after fluid bolus in african children with severe infection. *The New England Journal of Medicine.* 2011;364:2483-2495

37. Beutler E, Duparc S. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Antimalarial Drug Development. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007;77(4):779-789

38. Glasgow Coma Scale, ultimo accesso su <http://emergency.cdc.gov/masscasualties/pdf/glasgow-coma-scale.pdf> in data 5 Agosto 2011