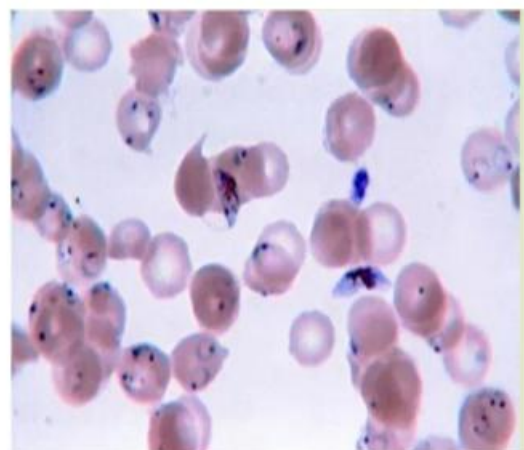
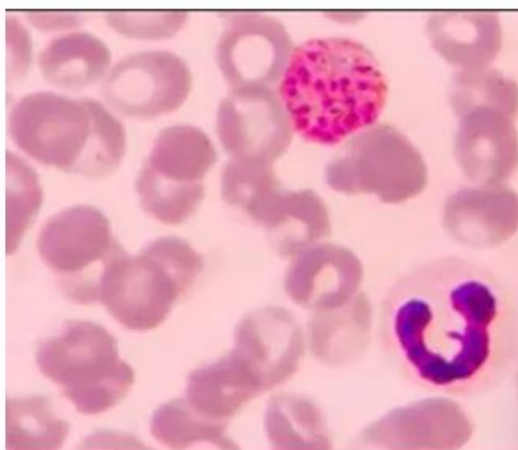




National institute for Infectious Diseases
IRCCS "Lazzaro Spallanzani"
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
Divisione di Malattie Infettive e Tropicali

Indicazioni per la gestione diagnostico terapeutica della malaria (17.06.26)

Aggiornamento del documento "procedura operativa per la gestione diagnostico terapeutica della malaria" del 03.01.2013



Gruppo di lavoro

A. Corpolongo, T. Ascoli Bartoli, C. Palazzolo, A. D'Abramo, G. Liuzzi, M. Maritti, S. Chiurchiù, S. Bernardi, M. Di Giuseppe, L. Lancella, S. Cristaldi, E. Boccuzzi, E. Mirante, E. Castaldo, M.Cincinnati, Carla Fontana, Carla Nisii, Antonio Mazzarelli, Antonella Vulcano, Emanuele Nicastrì

Sommario

Abbreviazioni	5
Introduzione	6
1. Malaria non complicata da <i>P.falciparum</i>	11
1.1 Regime terapeutico di scelta	11
1.2 Altri regimi contenenti derivati dell'Artemisinina	18
1.3 Regimi alternativi o di seconda linea	18
1.4 Per ridurre la trasmissibilità	26
1.5 Episodio ricorrente di malaria da <i>P.falciparum</i> , fallimento entro 28 gg, fallimento dopo 28 gg	26
2. Malaria non complicata da <i>P.falciparum</i> in particolari condizioni fisiologiche	28
2.1 Gravidanza	28
2.1.1 I trimestre	28
2.1.2 Secondo e terzo trimestre	30
2.2 Allattamento	31
2.3 Bambini	31
2.3.1 Congenita	32
2.3.2 Neonatale	33
2.3.3 Emofagocitosi	34
2.3.4 Terapia in età pediatrica	35
3. Malaria non complicata da <i>P.falciparum</i> in popolazioni particolari /a rischio	37
3.1 Pazienti obesi	37
3.2 Pazienti con Infezione da HIV	37

3.2.1	Paziente con coinfezione Malaria/Hiv e tubercolosi	38
3.3	Iperparassitemia non complicata	38
4	Malaria non complicata da <i>P. vivax</i> , <i>P. Ovale</i> , <i>P. Malariae</i> e <i>P.knowlesi</i>	39
4.1	Terapia della malaria non complicata da <i>P.vivax</i>	41
4.1.1	Zone clorochino sensibili	41
4.1.2	Zone clorochino resistenti	44
4.2	Terapia della malaria NON complicata da <i>P.vivax</i> , <i>P.ovale</i> , <i>P.malariae</i> e <i>P.knowlesi</i> e infezioni miste	45
4.3	Terapia della Malaria Non complicata da <i>P.vivax</i> , <i>P.ovale</i> , <i>P.malariae</i> e <i>P.knowlesi</i> in gravidanza	45
4.4	Allattamento	46
4.5	Trattamento per prevenire le recidive per <i>P.vivax</i> e <i>P.ovale</i>	46
4.5.1	Primachina	46
4.5.2	Tafenoquina	47
4.6	Primachina: deficit di G6PDH, gravidanza, allattamento, bambini di età inferiore ad 1 mese	48
5	Malaria grave da <i>P.falciparum</i>	50
5.1	Definizione	50
5.2	Trattamento	51
5.2.1	Trattamenti di prima scelta	51
5.2.2	Trattamento alternativo o di seconda scelta	54
5.2.3	Terapia di supporto	54
5.2.4	Terapie non raccomandate	63
5.3	Malaria grave/complicata da <i>P.falciparum</i> in gravidanza	65
6	Malaria grave/complicata da <i>P.vivax</i>	66
6.1	Malaria grave/complicata da <i>P.vivax</i> in gravidanza	66

7	Malaria grave da <i>P.knowlesi</i>	66
8	Monitoraggio della parassitemia	66
9	Emolisi tardiva post artesunato	67
	Tabelle riassuntive	69
	Algoritmo diagnostico	76
	Consenso informato per il trattamento della Malaria grave o complicata da <i>P. falciparum</i> e da <i>P. vivax</i> (o in presenza di vomito incoercibile).	77
	Preparazione artesunato	79
	APPENDICE V. Scheda farmaci	
1	Cloroquina	81
2	Amodiachina	85
3.	Sulfadossina	86
4.	Pirimetamina	88
5	Meflochina	90
6	Artemisina e derivati	95
7	Lumefantrina	103
8	Primachina	104
9	Atovaquone	105
10	Proguanil	107
11	Chinino	109
12	Tetracicline	111
13	Doxiciclina	113
14	Clindamicina	114
	Bibliografia	116

ABBREVIAZIONI

ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ASAQ	artesanato + amodiachina
ASMQ	artesanato + meflochina
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CID	Coagulazione Intravascolare Disseminata
CRRT	Continous Renal Replacement Therapy
CVVHDF	Continuous Venovenous Hemo-Dia-Filtration
PQP+ DHA	Piperachina tetrafosfato + diidroartemisinina + (Eurartesim)
DOT	Directly Observed Treatment
EMA	European Medicines Agency
FDP	Prodotti di Degradazione del Fibrinogeno
GCS	Glasgow Coma Scale
G6PDH	Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase
INR	International Normalized Ratio
IRA	insufficienza renale acuta
LAMP	Loop mediated isothermal amplification (test diagnostic rapido immunocromatografico)
NIV	Non-Invasive Ventilation
NNRTI	Non nucleoside Reverse Transcriptase inhibitor
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PADH	Post Artesunate Delayed Haemolysis
PAS	Pressione Arteriosa Sistolica
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PQP	Piperachina Tetrafosfato
RTD	Rapid Test Diagnostic
TFQ	Tafenoquina

Introduzione

Il numero totale di casi di Malaria è leggermente aumentato nel 2024, con circa 282 milioni di casi e 610.000 decessi in tutto il mondo, rappresentando aumenti rispettivamente del 3% e del 2% rispetto al 2023. Dal 2023 al 2024, l'incidenza della malaria è passata da 62,7 a 64,0 casi per 1000 persone a rischio, mentre il tasso di mortalità è rimasto stabile a 13,8 decessi per 100.000 persone a rischio. La Regione africana dell'OMS ha rappresentato il 94% dei casi globali di malaria e il 95% dei decessi per malaria nel 2024, con cinque paesi – Nigeria (24,3%), Repubblica Democratica del Congo (12,5%), Uganda (4,7%), Etiopia (4,4%) e Mozambico (3,6%) – che hanno contribuito a quasi la metà di tutti i casi. La Regione del Mediterraneo orientale dell'OMS, che rappresentava quasi il 4% dei casi globali nel 2024, ha registrato una stima del 6% di diminuzione dell'incidenza dei casi di malaria dal 2023 al 2024, il primo calo dal 2020. La Regione delle Americhe dell'OMS, pur rappresentando meno dell'1% dei casi globali, ha registrato un aumento del 16% dal 2023 al 2024, principalmente dovuto all'incremento dei casi in Colombia, Haiti, Perù e nello Stato Plurinazionale della Bolivia. Nella Regione del Pacifico Occidentale dell'OMS, dove la malaria è concentrata soprattutto in Indonesia e Papua Nuova Guinea, l'incidenza è rimasta stabile a 2,3 casi per 1000 persone a rischio nel 2024. La Regione OMS del Sud-Est asiatico ha continuato a fare progressi verso gli obiettivi prefissati nel 2025, ovvero una riduzione di almeno il 75% dell'incidenza dei casi di malaria e del tasso di mortalità rispetto al 2015. L'aumento dei casi di malaria nel 2024 è multifattoriale: riduzione dell'efficienza dei test rapidi (RDT) per le delezioni del gene *pfhrp2*, la crescente resistenza ai farmaci antimalarici e una diffusa resistenza agli insetticidi, conflitti e insicurezza nelle regioni colpite con conseguente ridotto accesso alle cure, interruzione diffusa dei servizi sanitari, i cambiamenti climatici, i sottofinanziamenti. Nonostante queste difficoltà tra il 2000 e il 2024, si stima che siano stati evitati globalmente 2,3 miliardi di casi di malaria e 14 milioni di decessi e solo nel 2024, si sono evitati oltre 170 milioni di casi e 1 milione di decessi. Ci sono anche segnali incoraggianti di progressi verso l'eliminazione della malaria. A metà del 2025, Georgia, Suriname e Timor-Leste sono stati ufficialmente certificati liberi dalla malaria dall'OMS, entrando a far parte dei 47 paesi certificati liberi dalla malaria, con diversi altri che mantengono zero casi autoctoni per almeno 3 anni consecutivi. [1]

Alcune popolazioni sono a maggiore rischio di contrarre la Malaria e di svilupparne una forma severa: i bambini di età inferiore ai 5 anni, le donne gravide, le persone con immunodeficit [1]. Per quanto riguarda l'età pediatrica, i bambini di età inferiore ai 5 anni rappresentano circa l'80% di tutti i decessi per Malaria nel continente africano [1].

La Malaria è una malattia parassitaria provocata da protozoi del genere *Plasmodium*, trasmessi da zanzare femmine del genere *Anopheles*.

Ad oggi sono cinque le specie che interessano l'uomo: *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale* (*P.ovale curtisi*, *P.ovale wallikeri*), [2] *P. malariae* e *P. knowlesi*.

- *P.falciparum*: è responsabile della forma storicamente nota come terzana maligna, potenzialmente letale. Nella maggior parte dei casi le manifestazioni cliniche si verificano entro un mese dall'esposizione. Periodi di incubazione più lunghi si verificano generalmente nei soggetti semi-immunizzati e in chi ha effettuato una profilassi antimalarica in modo incompleto.

- *P.vivax* e *P.ovale*: sono gli agenti della cosiddetta terzana benigna. Questa definizione, almeno per quanto concerne *P.vivax*, è stata negli ultimi anni messa in discussione; infatti, sebbene a lungo considerata benigna, l'infezione da *P.vivax* si è dimostrata capace di causare una forma grave e potenzialmente letale, manifestandosi come sindrome da distress respiratorio acuto, Malaria cerebrale, insufficienza multiorgano, diseritropoiesi, anemia (soprattutto nei bambini piccoli) o altre complicazioni ematologiche [3]. Il periodo di incubazione è di circa 2 settimane ma, essendo forme recidivanti, la sintomatologia può presentarsi mesi dopo l'iniziale infezione, generalmente comunque entro 2-3 anni, a causa dell'attivazione degli ipnozoiti residui a livello epatico.

- *P.malariae*: agente della febbre quartana. Il periodo di incubazione è di circa 18 giorni anche se sono documentate infezioni asintomatiche che persistono per anni (non ha però le caratteristiche delle forme quiescenti recidivanti)

- *P.knowlesi*: ha un ciclo asessuato giornaliero, che determina un rapido tasso di replicazione e un'elevata parassitemia. Può causare una malattia fulminante simile alla Malaria grave da *P.falciparum* (ad eccezione del coma, che non si verifica). La coinfezione con altre specie è comune.

La diagnosi e la gestione della Malaria, in particolare della Malaria da *P. falciparum*, è una urgenza infettivologica e come tale va garantito l'accesso alla diagnosi precoce e a trattamento tempestivo ed efficace entro 24-48 ore dall'insorgenza dei sintomi. Poiché i segni e i sintomi della Malaria sono molto aspecifici, un alto indice di sospetto è l'elemento più importante nella diagnosi. Una diagnosi ritardata, la sottovalutazione della gravità della malattia e il trattamento inappropriato sono associati a un aumento significativo della morbilità e della mortalità. **La Malaria deve essere sospettata** in tutte le persone che riferiscono una storia di recente viaggio o di residenza in un'area di trasmissione della Malaria e che presentano uno dei seguenti sintomi: febbre, rigidità, mal di testa e dolori articolari diffusi, ma le caratteristiche cliniche non sono specifiche e possono essere confuse con molte altre malattie, specialmente l'influenza. Una **diagnosi definitiva** dovrebbe essere fatta prontamente

evidenziando il parassita su emoscopia con striscio di sangue periferico e un test diagnostico rapido immunocromatografico (RTD). La microscopia non solo fornisce la diagnosi di Malaria se eseguita bene, ma consente anche quantificazione dei parassiti della Malaria e identificazione di specie. Lì dove non è possibile avere la risposta dell'emoscopia in tempi rapidi, bisogna avere la possibilità di eseguire almeno l' RTD per la ricerca degli antigeni o enzimi parassita-specifici (genere o specie specifica) del parassita malarico" e/o, se disponibile, un test rapido in biologia molecolare (LAMP), altamente sensibile (< 2 parassiti/ μ L) per il genere e che risulta positivo anche in presenza di *P.knowlesi*. I test attuali si basano sulla rilevazione di proteine ricche di istidina 2 (HRP2), specifico per *P.falciparum*, panspecifico o specie specifica *Plasmodium* lattato deidrogenasi (pLDH) o aldolasi pan-specifica [4] Dove la Malaria da *P.vivax* è comune e la microscopia non è disponibile, si raccomanda di utilizzare una combinazione di RTD che consente di rilevare *P.vivax* (antigene pLDH da *P.vivax*) o antigeni panmalarici (Pan-pLDH o aldolasi). [4] In una revisione sistematica [5], la sensibilità e la specificità di RDT nel rilevare *P.falciparum* in campioni di sangue di pazienti in aree endemiche con i sintomi indicativi di Malaria sono stati confrontati con la sensibilità e la specificità della microscopia o della PCR quantitativa (qPCR) o Real Time PCR.

La sensibilità media degli RDT rilevatori di PfHRP2 è stata 95,0% (intervallo di confidenza al 95% [CI], 93,5-96,2%) e la specificità è stata del 95,2% (93,4-99,4%).

RDT per il rilevamento di pLDH da *P.falciparum* sono generalmente meno sensibili e più specifici rispetto a quelli per la rilevazione di HRP2, con una sensibilità media (95% CI) del 93,2% (88,0-96,2%) e una specificità del 98,5% (96,7-99,4%) [5]. Dal 2006 l'OMS ha promosso un programma di valutazione atto a comparare l'efficacia dei test diagnostici rapidi disponibili sul mercato¹. Le performance variano enormemente da un prodotto all'altro quando la parassitemia è debole (200 plasmodi/ μ L pari a circa lo 0,004%) soprattutto per *P.vivax*, mentre la maggioranza dei prodotti mostrano un punteggio elevato quando presenti da 2.000 a 5.000 plasmodi/ μ L (circa lo 0,04-0,1%). I test immunocromatografici (RDT) hanno una sensibilità analitica di circa 200 parassiti/ μ L 1 quindi più bassa di quella dello striscio sottile (100 parassiti/ μ L pari a 0,002%) e della goccia spessa (10-20 parassiti/ μ L pari a 0,0002%-0,0004%) quando esaminati da un microscopista esperto.

Oltre alla positività rilevabile per 1 - 5 settimane anche dopo un trattamento efficace, a causa della persistenza in circolo degli antigeni, con alcuni RDT sono possibili risultati falso positivi sia a causa di concomitanti agenti infettivi presenti in zone di endemia, ad es. Dengue, Chagas, Schistosomiasi, sia

per la presenza in circolo di fattori immunologici quali anticorpi anti-murino, fattore reumatoide, anticorpi anti nucleo ¹

Sono anche segnalati risultati falsi negativi per la presenza, in zone endemiche quali Sud America (Amazzonia), India, Eritrea, Congo, Ghana, Ruanda di ceppi di *P. falciparum* con una delezione nei geni che codificano per *pfhrp2* o *pfhrp3*²

Infine, si deve tener presente che nelle monoinfezioni da *P. knowlesi*, *P. ovale* e *P. malariae* la sensibilità dei test immunocromatografici (RDT) è generalmente molto scarsa³ (algoritmo 1 diagnostico per malaria pag 76)

Clinicamente, si possono distinguere due diverse forme cliniche di malattia: malaria non complicata e malaria complicata e/o grave. [4]

I pazienti non immuni con Malaria da *P. falciparum* non complicata sono a rischio significativo di progressione della malattia a Malaria grave. In questi pazienti possono svilupparsi rapidamente complicazioni potenzialmente letali pertanto, in questi casi, è essenziale un attento monitoraggio durante almeno le prime 24 ore di trattamento. [2 e 3]

Inoltre in paesi non endemici si può avere meno familiarità con la Malaria per cui la diagnosi può essere ritardata e i farmaci antimalarici efficaci potrebbero non essere registrati o non essere disponibili. Se il paziente ha assunto chemioprolifassi, lo stesso medicinale non deve essere utilizzato per il trattamento. Il trattamento della Malaria da *P.vivax*, *P.ovale* e *P.malariae* nei viaggiatori dovrebbe essere lo stesso dei pazienti nelle aree endemiche. [1]

E' importante un uso razionale dei farmaci antimalarici facendo attenzione a ridurre la diffusione della resistenza agli stessi. A tal fine i farmaci dovrebbero essere somministrati solo ai pazienti con diagnosi certa di malaria, dovrebbe essere utilizzata una terapia di combinazione che contenga quindi almeno due farmaci antimalarici efficaci con diversi meccanismi di azione, con particolare attenzione al dosaggio che deve essere adeguato al peso e somministrato per un tempo sufficiente ad eliminare l'infezione in tutte le popolazioni target. [1]

In ogni caso se vi è reale impossibilità sia ad effettuare test specifici per Malaria in loco sia ad inviarli in tempi brevi in laboratorio di riferimento, ma la Malaria è fortemente sospettata per la sintomatologia (criterio clinico) e per i fattori epidemiologici (criterio epidemiologico), valutare, in assenza di

¹ World Health Organization. Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8 (2016–2018). WHO. 2018

² World Health Organization. False-negative RDT results and *P. falciparum* histidine-rich protein 2/3 gene deletions. WHO. 2019

³ Yerlikaya S, Campillo, A, Gonzalez IJ. A Systematic Review: Performance of Rapid Diagnostic Tests for the Detection of *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium malariae*, and *Plasmodium ovale* Monoinfections in Human Blood. *J Infect Dis.* 2018, 218(2): 265-276

diagnosi alternative, l'opportunità di procedere come nel caso confermato di Malaria e iniziare la terapia.

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 (bambini o ultra 65aa), splenectomia, immunodepressione, o comorbidità.

I principali obiettivi del trattamento antimalarico sono:

- Prevenire la progressione della malattia verso una forma grave
- Prevenire la mortalità
- Ridurre la morbilità
- Eliminare la parassitemia e interrompere così la trasmissione
- Limitare l'insorgenza e la diffusione di resistenza ai farmaci.

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. [6] 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. [5]

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.

ACT è una combinazione di un derivato dell'artemisinina a rapida azione con un "farmaco partner" ad azione prolungata (viene eliminato più lentamente).

Il derivato dell'artemisinina elimina rapidamente i parassiti dal sangue (riducendo il numero di parassiti di un fattore di circa 10.000 in ogni ciclo asessuale di 48 ore) ed è inoltre attivo verso gli stadi sessuali dei gametociti. Il farmaco partner a lunga durata di azione elimina, invece, i rimanenti parassiti e fornisce protezione verso lo sviluppo di resistenze nei confronti dei derivati dell'artemisinina; inoltre, grazie alla prolungata emivita, garantisce un periodo di profilassi post-trattamento.

Tali farmaci devono essere somministrati per 3 giorni consecutivi. Un ciclo di 3 giorni infatti garantisce alla componente artemisinica degli ACT di coprire due cicli asessuali, assicurando che rimanga solo una piccola frazione di parassiti che verrà eliminata dal farmaco partner, riducendo così il potenziale sviluppo di resistenza al farmaco partner [5]

Attualmente, in Italia, abbiamo a disposizione piperachina e diidroartemisinina (PQP+ DHA) (Eurartesim® cpr 160/20 mg o 320/40 mg). [7]

Tabella 1. Dosaggio di piperachina + diidroartemisinina (Eurartesim®, cpr 160/20 o 320/40)***Dosaggio secondo scheda tecnica**

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		
	Durata terapia: 3 giorni		
	Piperachina	Diidroartemisinina	
Da 5 a <7	80	10	½ compressa da 160mg/20 mg
Da 7 a < 13	160	20	1 compressa da 160mg/20 mg
Da 13 a < 24	320	40	1 compressa da 320mg/40 mg
Da 24 a <36	640	80	2 compresse da 320mg/40 mg
Da 36 a < 75	960	120	3 compresse da 320mg/40 mg
>75	1280	160	4 compresse da 320mg/40 mg

Dosaggio secondo OMS 2025

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		
	Durata terapia 3 giorni		
	Piperachina	Diidroartemisinina	
Da 5 a <8	160	20	1 compressa da 160mg/20 mg
Da 8 a < 11	240	30	1+1/2 compressa da 160mg/20 mg
Da 11 a < 17	320	40	1 compressa da 320mg/40 mg
Da 17 a <25	480	60	1+1/2 compressa da 320mg/40 mg
Da 25 a < 36	640	80	2 compresse da 320mg/40 mg
Da 36 a <60	960	120	3 compresse da 320mg/40 mg
Da 60 a < 80	1280	160	4 compresse da 320mg/40 mg
>80	1600	200	5 compresse da 320mg/40 mg

Dose target e range secondo la OMS:

bambini di peso inferiore a 25 kg*: devono ricevere almeno 2,5 mg/kg di diidroartemisinina e 20 mg/kg di piperachina per ottenere la stessa esposizione dei bambini di peso \geq 25 kg e degli adulti. Per cui è indicata una dose target di 4 (range 2.5-10) mg/kg/die di diidroartemisinina + 24 (range 20-32) mg/kg/die di piperachina in monosomministrazione

bambini di peso superiore a 25 kg: 4 (range 2-10) mg/kg/die di diidroartemisina + 18 (range 16-27) mg/kg/die di piperachina in monosomministrazione

*il dosaggio più alto nei bambini < 5 anni è giustificato dal fatto che a parità di dose espressa in mg/kg, questa popolazione ha una concentrazione plasmatica di piperachina significativamente inferiore rispetto ai bambini più grandi e agli adulti e quindi un maggior rischio di fallimento terapeutico.

Modalità di assunzione

PQP+DHA 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 PQP, infatti, risulta aumentato in presenza di alimenti grassi e ciò può intensificare il suo effetto sull'intervallo QTc.

Se il paziente vomita entro 30 minuti dall'assunzione di PQP+DHA deve essere nuovamente somministrata l'intera dose; se il paziente vomita entro 30-60 minuti, deve essere risomministrata metà dose. La ri-somministrazione di PQP+DHA 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 PQP+DHA in un periodo di 12 mesi. Un secondo ciclo di PQP+DHA non deve essere somministrato nei 2 mesi successivi al primo ciclo, a causa della lunga emivita di eliminazione della PQP (22 giorni). La lunga emivita di PQP 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.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati con un'incidenza $\geq 5\%$ sono stati: tosse, febbre, diarrea, vomito, anoressia; $\geq 1\%$ sono stati: cefalea (3,9%), prolungamento del QTc all'elettrocardiogramma (3,4%), anemia (2,8%), eosinofilia (1,7%), tachicardia sinusale (1,7%).

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

- Malaria grave da *P. falciparum* secondo la definizione dell'OMS.
- Gravidanza
- Anamnesi familiare positiva per morte improvvisa o per prolungamento congenito dell'intervallo QTc.
- Anamnesi positiva per aritmie cardiache sintomatiche o per 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.
- 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 PQP+DHA:
 - precedenti farmaci antimalarici: meflochina, alofantrina, lumefantrina, cloroquina, chinino;
 - antiaritmici (ad es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo);
 - neurolettici (ad es. fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide o tioridazina);
 - medicinali antidepressivi;
 - alcuni medicinali antimicrobici inclusi medicinali delle seguenti classi: macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina), fluorochinoloni (ad es. moxifloxacina, sparfloxacina);
 - agenti antimicotici imidazolici e triazolici, pentamidina e saquinavir;
 - alcuni antistaminici non sedativi (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina), cisapride, domperidone, metadone, alcaloidi della vinca, arsenico triossido.

Avvertenze e interazioni

L'uso di PQP+DHA non è stato valutato nei soggetti con insufficienza epatica o renale moderata o grave. Si raccomanda pertanto cautela nella somministrazione di PQP+DHA a questi pazienti.

La piperachina prolunga l'intervallo QT approssimativamente come la cloroquina, ma meno del chinino. Dalle ultime linee guida OMS del 2025 non è necessario eseguire un elettrocardiogramma prima di prescrivere PQP+DHA, ma questo ACT non deve essere usato in pazienti con prolungamento congenito dell'intervallo QT o che effettuano terapia con farmaci che prolungano l'intervallo QT [5].

Non ci sono state evidenze di cardiotoxicità in grandi studi randomizzati o in distribuzione estensiva. Nella pratica clinica, in ogni caso, consigliamo di eseguire un ECG 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, soprattutto nei pazienti che potrebbero avere un maggiore rischio di sviluppare aritmia in associazione con il prolungamento del QTc. Intervalli del QTc superiori a 500 ms sono associati a un marcato rischio di tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali per cui in questi casi bisogna effettuare il monitoraggio dell'ECG durante le 24-48 ore seguenti. Questi pazienti non devono ricevere un'altra dose di PQP+DHA e devono essere sottoposti a una terapia antimalarica alternativa. La PQP 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.

Un'altra associazione indicata tra i regimi di prima scelta, non in commercio in Italia, è **artemether/lumefantrina (Coartem® o Riamet® cpr, 20/120 mg)**.

Anch'esso va somministrato per 3 giorni consecutivi. [8] Come per altre associazioni con l'artemisinina, anche per artemether/lumefantrina l'efficacia è legata alle diverse caratteristiche farmacologiche dei prodotti presenti. Artemether 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. [8] 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 [9]. L'associazione artemether più lumefantrina dovrà essere somministrata al dosaggio di 1.5/12 mg/kg secondo lo schema riportato in Tabella 2. [8]

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.

Modalità di assunzione

Il farmaco va assunto con un pasto grasso o con il latte. Non assumerlo con succo di pompelmo in quanto potrebbe aumentare la concentrazione del farmaco nel sangue. Nel caso di vomito entro 30 minuti dall'assunzione va ripetuta l'intera dose.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più comuni riscontrati in corso di trattamento con artemether/lumefantrina sono di entità lieve/moderata a carico dell'apparato gastrointestinale e del sistema nervoso. [9]

Non risultano controindicazioni riguardo all'utilizzo di artemether/lumefantrina nel paziente con deficit di G6PD. [10]

Controindicazioni

- Allattamento al seno.

Le donne che assumono artemether/lumefantrina non devono allattare al seno durante il trattamento. A causa della lunga emivita di eliminazione della lumefantrina (da 2 a 6 giorni), si raccomanda di non riprendere l'allattamento fino ad almeno una settimana dopo l'ultima dose di artemether/lumefantrina a meno che i potenziali benefici per la madre e il bambino non superino i rischi di trattamento.

- Pazienti con Malaria grave secondo la definizione dell'OMS.
- Ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno degli eccipienti
- Anamnesi positiva di morte improvvisa, aritmie cardiache sintomatiche o 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.
- Assunzione di farmaci noti per prolungare il QTc. Questi farmaci includono: antiaritmici delle classi IA e III (ad es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo), neurolettici (ad es. fenotiazine, clorpromazina, aloperidolo), agenti antidepressivi, alcuni antibiotici delle classi dei macrolidi, fluorochinoloni, antifungini

imidazolo e triazolici, alcuni antistaminici non sedativi (terfenadina, astemizolo), cisapride, flecainide.

- Squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia.
- Farmaci metabolizzati dall'enzima citocromo CYP2D6 (ad es. Metoprololo, imipramina, amitriptilina, clomipramina).
- Medicinali induttori del CYP3A4, come rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). La somministrazione orale di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, con Alu compresse ha determinato riduzioni significative dell'esposizione ad artemether, DHA (metabolita di artemether) e lumefantrina rispettivamente dell'89%, 85% e 68%, rispetto ai valori di esposizione dopo artemether/lumefantrina

Avvertenze e interazioni

- Se artemether/lumefantrina viene somministrato dopo 12 ore dall'assunzione di meflochina bisogna effettuare uno stretto monitoraggio in quanto vi può essere un minore assorbimento di lumefantrina secondario ad una diminuzione della produzione di bile indotta da meflochina;
- Se al termine del trattamento con artemether/lumefantrina viene somministrato chinino non si è osservata alcuna modificazione né sull'esposizione sistemica di lumefantrina né del chinino. Si è osservata invece una riduzione dell'esposizione all'artemether ma non " clinicamente significativa". Tuttavia, il chinino e altri farmaci che prolungano l'intervallo QT devono essere usati con cautela dopo il trattamento con lumefantrina compresse a causa della lunga emivita di eliminazione della lumefantrina (da 3 a 6 giorni) e del potenziale di effetti additivi del QT. Si consiglia pertanto il monitoraggio ECG se è necessario dal punto di vista medico l'uso di farmaci che prolungano l'intervallo QT
- Sia l'artemether che la lumefantrina sono metabolizzati dal citocromo 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.
- artemether/lumefantrina può potenzialmente ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. I pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali devono essere avvisati di utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale alternativo o di aggiungere un metodo contraccettivo di barriera durante il trattamento con artemether/lumefantrina

- La somministrazione orale concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una singola dose di Alu ha determinato un moderato aumento dell'esposizione ad artemether, DHA e lumefantrina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Alu compresse quando somministrato con ketoconazolo o altri potenti inibitori del CYP3A4. Tuttavia, a causa del potenziale aumento delle concentrazioni di lumefantrina che potrebbe portare a un prolungamento dell'intervallo QT, lumefantrina deve essere usato con cautela con farmaci che inibiscono il CYP3A4.
- 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.
- Controindicati gli ACT contenenti sulfadossina pirimetamina in quanto sono antifolati L'OMS nel 2025 ha generato una nuova raccomandazione basata su una revisione di tutte le prove aggiornate fino ad oggi sui rischi e i benefici dell'uso di qualsiasi ACT rispetto al chinino per il trattamento della malaria non complicata da *P. falciparum* nel primo trimestre di gravidanza. Sulla base dell'evidenza nelle linee guida OMS 2025 alle donne in gravidanza con Malaria non complicata da *P. falciparum* è fortemente raccomandato l'uso di artemetere-lumefantrina durante il primo trimestre. Per gli altri ACT compreso DHA + PQP le prove attuali sono insufficienti per formulare una raccomandazione per l'uso di routine nel primo trimestre di gravidanza.

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 *Camoquin*)
- artesunato più meflochina, (*ASMQ*® Sanofi-Aventis)
- artesunato più sulfadossina/pirimetamina, (*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 utilizzati nel caso di fallimento terapeutico del regime di scelta, in caso di vomito o nel caso il regime di scelta non sia disponibile.

Tabella 3. Dosaggio di Atovaquone più proguanile. [5, 6]

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 (<i>Malarone bambini</i> ® cpr, 62,5+25 mg)	Bambini 5-8 Kg: 2 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 9-10 Kg: 3 cpr in unica somministrazione per 3 gg

Modalità di assunzione

Atovaquone/proguanile va somministrato a stomaco pieno. Ripetere l'intera dose se dovesse verificarsi vomito entro un'ora.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono dolore addominale, cefalea, anoressia, nausea, vomito, diarrea e tosse. Meno comunemente ulcerazioni orali, anomalie ematologiche inclusa neutropenia e anemia, reazioni cutanee come rash, eritema multiforme.

Controindicazioni

- Malaria grave da *P. falciparum* secondo la definizione dell'OMS. Atovaquone/proguanil non è stato valutato per il trattamento della Malaria cerebrale o altre gravi manifestazioni della Malaria con complicanze, compresa la iperparassitemia, l'edema polmonare o l'insufficienza renale
- Allattamento: Il proguanile è escreto nel latte materno umano in modeste quantità mentre non è nota l'escrezione nel latte dell'atovaquone.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

Avvertenze ed interazioni

- L'atovaquone/proguanile è stato associato a marcato incremento di farmaci antiretrovirali. Tale riscontro suggerisce un probabile meccanismo di interazione tra inibitori della proteasi (IP) 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 antiretrovirali per HIV. [11]

La somministrazione concomitante di rifampicina o rifabutina non è raccomandata in quanto è noto che esse riducono le concentrazioni plasmatiche dei livelli di atovaquone rispettivamente del 50% e del

34%. Il trattamento concomitante con tetraciclina è stato associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone

Il trattamento concomitante con metoclopramide è stato associato a una significativa diminuzione (circa 50%) delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone. Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico.

Il proguanile viene metabolizzato principalmente da CYP2C19. Tuttavia, potenziali interazioni farmacocinetiche con altri substrati, inibitori (es. moclobemide, fluvoxamina) o induttori (es. artemisinina, carbamazepina) di CYP2C19 sono sconosciute

- Il proguanile è associato a un basso rischio di crisi emolitiche nel paziente affetto da deficit di Glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PDH) e può pertanto essere somministrato a dosi terapeutiche. [12]

- Il proguanile può potenziare l'effetto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici, con conseguente aumento del rischio di emorragia. 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 orali. Può essere necessario aggiustare la dose dell'anticoagulante orale durante il trattamento con Atovaquone-proguanile o dopo la sua interruzione, in base ai risultati del tempo di protrombina (INR=International Normalized Ratio).

- Non sono necessarie modifiche del dosaggio in corso di insufficienza renale o epatica. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) devono essere raccomandate, ove sia possibile, alternative terapeutiche al Malarone nel trattamento della malaria da *P. falciparum* in fase acuta.

Tabella 4. Dosaggio di Chinino solfato (da associare Doxiciiclina/Clindamicina) [13]

Chinino (Chinino galenico® cpr, 250 mg)	Adulti: 750 mg ogni 8 ore/die per 7gg Bambini: 10 mg/Kg x ogni 8 ore/die per 7 gg
---	--

Modalità di assunzione

Il chinino è il farmaco per la Malaria non complicata specialmente nel primo trimestre di gravidanza o quando il trattamento di prima scelta non è disponibile. Ripetere l'intera dose se si verifica vomito entro mezz'ora dalla somministrazione, metà dose se vomito entro la prima ora. Nell'insufficienza renale il

dosaggio raccomandato include una singola dose di carico di 500 mg seguita dopo 12 ore da dosi di mantenimento di 250 mg ogni 12 ore.

Nel paziente in dialisi praticare la dose dopo la seduta dialitica, senza somministrare dosi supplementari.

In pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Effetti collaterali

I principali effetti collaterali divisi per apparati sono:

- Alterazioni del ritmo cardiaco: Torsione di punta, Aritmie ventricolari, Fibrillazione atriale, Alterazioni della conduzione atrio-ventricolare. Il chinino può aggravare le condizioni di soggetti con alterazioni del ritmo cardiaco (e.s. fibrillazione atriale, difetti di conduzione, blocchi)
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Eritema multiforme, Eruzioni cutanee. Edema facciale, Angioedema (specialmente al volto) Arrossamento cutaneo transitorio Prurito, Fotosensibilità Sudorazione eccessiva, Necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), Porpora trombotica trombocitopenica.
- Patologie endocrine e gastrointestinali: grave ipoglicemia (a causa della stimolazione dell'increzione insulinica) specialmente in gravidanza o nelle infezioni gravi e prolungate. I valori glicemici devono essere controllati prima della somministrazione e accuratamente monitorati nel corso del trattamento; può essere opportuna la somministrazione preventiva di soluzione glucosata. Disfagia, dolore epigastrico, dolori addominali, nausea, vomito, epatite colestatica
- Patologie del sistema emolinfopoietico: Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, porfiria, emolisi, coagulopatia, coagulazione intravascolare disseminata, ipoprotrombinemia, metaemoglobinemia, mielosoppressione, agranulocitosi.
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: Miastenia gravis, confusione, emicrania, cefalea, agitazione, inquietudine, sincope, vertigini, convulsioni.
- Patologie dell'orecchio e del labirinto: Ototossicità, tinnito, ipoacusia, sordità (generalmente reversibile), vertigini.
- Patologie renali e urinarie: febbre emoglobinurica ("blackwater fever" caratterizzata da emolisi massiva, emoglobinemia e emoglobinuria), sindrome uremico-emolitica, nefrite interstiziale, nefrotossicità, emoglobinuria.
- Cinconismo – La somministrazione di chinina può causare tossicità dose-dipendente caratterizzata da un tipico corteo sintomatologico ("cinconismo"). Nelle forme lievi è presente: tinnito,

cefalea, nausea, disturbi visivi (ad esempio: offuscamento, scotomi, fotofobia, alterata percezione dei colori), vertigini, dispnea, febbre.

Cautela nei soggetti con asma e neurite ottica. Il medicinale contiene saccarosio, pertanto non deve essere assunto da pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento glucosio-galattosio o insufficienza saccarasi-isomaltasi.

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo.
- Miastenia grave.
- Uso concomitante di antiaritmici in particolare amiodarone, antistaminici quali astemizolo, terfenadina, antipsicotici quali: tioridazina, pimozide, droperidolo, cisapride e levacetilmetadolo per aumento del rischio di aritmie ventricolari; antimalarici: alofantrina.
- Per quanto riguarda il deficit di G6PDH in scheda tecnica viene riportato il grave deficit di G6PDH come controindicazione all'uso di chinino, mentre da studi recenti sembrerebbe basso il rischio di anemia emolitica. [10]
- Il chinino è escreto nel latte materno in concentrazioni inferiori a quelle plasmatiche, nei lattanti con carenza di G6PDH può causare emolisi grave.
- Associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio
 - Antimalarici – Meflochina: l'uso concomitante di meflochina aumenta il rischio di convulsioni e di aritmie; questo non impedisce l'uso di chinina per via endovenosa nei casi gravi. La meflochina può essere somministrata solo dopo un intervallo di almeno 12 ore all'ultima dose di chinino.
 - Antiulcera peptica – Cimetidina: inibisce il metabolismo e aumenta la concentrazione plasmatica della chinina.
 - Antiaritmici – Aumento della concentrazione plasmatica di flecainide.
 - Anticoagulanti – Inibizione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K e conseguente aumento dell'attività di warfarin e altri antagonisti della vitamina K.
 - Glicosidi cardiaci – Aumento della concentrazione plasmatica di digossina.
 - Miorilassanti – (e.g. pancuronio, succinilcolina, tubocurarina) Aumento dell'azione miorilassante e del conseguente rischio di deficit della muscolatura respiratoria.

Tabella 5. Dosaggio di Doxiciolina [5,6]

Doxiciolina (<i>Bassado</i> ® cpr, 100 mg)	Adulti: 100mg x 2/die per 7gg Bambini: >12 anni 2,2mg/Kg x2/die per 7gg
---	--

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

La doxiciolina può essere assunta in pazienti con deficit di G6PDH. [10] L'uso di doxiciolina non è raccomandato in pazienti pediatrici fino a 12 anni di età in quanto l'uso delle tetracicline durante il periodo della formazione dei denti (secondo metà della gravidanza, periodo neonatale e prima infanzia fino a 12 anni di età) può causare pigmentazione dentaria permanente.

Tabella 6. Dosaggio di Clindamicina [5,6].

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. [10]

Tabella 7. Meflochina Dose terapeutica totale*

Peso corporeo	Pazienti non immuni	Pazienti parzialmente immuni
<20 Kg**	¼ compressa	¼ di compressa
20-30 Kg	2-3 compresse	1/2-2 compresse
31-45 Kg	3-4 compresse	2-3 compresse
46-60 Kg	5 compresse totali	3 compresse totali
>60Kg***	6 compresse totali	4 compresse totali

Il dosaggio della meflochina totale raccomandata per i pazienti non immuni è di 20-25 mg/Kg, quindi per le persone il cui peso è superiore a 45 Kg è di 1250/1522mg. Una dose totale più bassa, 15mg/kg, pari a 750/1000mg è sufficiente per i pazienti dello stesso peso che vivono in aree malariche in quanto parzialmente immuni.

*Se la dose terapeutica totale viene suddivisa in 2-3 somministrazioni con un intervallo di 6-8 ore è possibile ridurre l'incidenza o la gravità degli effetti collaterali. Cioè se la dose totale prevede 6 compresse è più tollerato assumerle 3 compresse subito, 2 compresse dopo 6/8 ore e 1 compressa dopo altre 6/8 ore.

** L'esperienza con Lariam nei bambini di età inferiore a 3 mesi o di peso inferiore a 5 kg è limitata.

*** Non ci sono esperienze specifiche con dosaggi complessivi superiori a 6 compresse in pazienti con peso molto elevato.

Modalità di assunzione

Le compresse vanno inghiottite intere con almeno un bicchiere di liquido e preferibilmente dopo un pasto. Le compresse possono essere frazionate e sciolte in poco acqua, latte o altra bevanda per la somministrazione a persone con difficoltà nella deglutizione.

Nei pazienti che vomitano entro 30 minuti dalla somministrazione del medicinale deve essere somministrata una seconda dose piena.

Effetti collaterali

- Reazioni avverse di natura neuropsichiatrica: disturbo d'ansia, paranoia, depressione, allucinazioni e psicosi. I sintomi psichiatrici come sogni anormali/incubi, ansia acuta, depressione, irrequietezza o confusione, pensieri suicidi, comportamenti autolesionistici, episodi di vertigini o capogiri e perdita di equilibrio
- Disturbi convulsivi, Neuropatia, neuropatie ottiche e disordini della retina
- Compromissione della funzionalità epatica
- Patologie del sistema emolinfopoietico: anemia aplastica e agranulocitosi

Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla meflochina o composti correlati (ad esempio chinina, chinidina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Malattia psichiatrica attiva o storia di disturbi psichiatrici come depressione, disturbi d'ansia, schizofrenia, psicosi, tentativi di suicidio, ideazione suicida e comportamenti autolesivi, storia di convulsioni di qualsiasi origine

- L'alofantrina non deve essere utilizzata durante la chemioprolifassi con Lariam o durante il trattamento della Malaria o entro 15 settimane dall'assunzione dell'ultima dose di Lariam, a causa del rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc potenzialmente fatale.
- In pazienti con una storia di febbre emoglobinurica, una complicazione della Malaria da *P. falciparum* con una massiva emolisi intravascolare che causa emoglobinuria.
- In pazienti con compromissione epatica grave
- Generalmente controindicato durante la gravidanza.

Avvertenze ed interazioni

- La somministrazione concomitante di meflochina e composti correlati (ad esempio chinina, chinidina, e cloroquina) può indurre anomalie elettrocardiografiche.
- Maggiore rischio di prolungamento dell'intervallo QTc in caso di co-somministrazione di ketoconazolo con meflochina sia se usato in profilassi sia come trattamento della Malaria. Tale rischio rimane elevato fino a circa 15 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di meflochina a causa della lunga emivita di eliminazione.

- In pazienti epilettici la meflochina può aumentare il rischio di convulsioni, pertanto, in questi pazienti, si consiglia di prescrivere la meflochina solo come terapia (non per l'autotrattamento presuntivo) e solo in presenza di motivazioni mediche valide all'uso del farmaco

La somministrazione concomitante di meflochina e di farmaci anticonvulsivanti (es. acido valproico, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) può ridurre il controllo delle crisi convulsive dal momento che si riducono i livelli plasmatici degli anticonvulsivanti. Pertanto, i pazienti che assumono contemporaneamente farmaci antiepilettici compresi acido valproico, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina con la meflochina devono monitorare i livelli plasmatici degli antiepilettici e se necessario considerarne un aggiustamento delle dosi.

La somministrazione concomitante di meflochina e farmaci noti per abbassare la soglia epilettogena (come antidepressivi triciclici o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), bupropione, antipsicotici, tramadolo, cloroquina o alcuni antibiotici) possono aumentare il rischio di convulsioni.

- In pazienti con compromissione della funzione epatica il tempo di eliminazione della meflochina può essere allungato, pertanto i livelli plasmatici del farmaco possono essere più alti e vi è un rischio più elevato di eventi avversi.
- Inibitori e induttori del citocromo CYP3A4

Gli inibitori (ketoconazolo) e gli induttori (rifampicina, carbamazepina, fenitoina, efavirenz) dell'isoenzima CYP3A4 possono modificare la farmacocinetica/metabolismo della meflochina determinando un aumento o una diminuzione delle sue concentrazioni plasmatiche. Le conseguenze cliniche di questi effetti non sono note e deve essere garantito uno stretto monitoraggio clinico

- Substrati e inibitori della glicoproteina-P

E' 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.

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

1.4 Per ridurre la trasmissibilità

Nelle aree a bassa trasmissione di malaria si propone una singola dose di prima china base (0,25mg/Kg/die), il primo giorno di trattamento, insieme alla terapia con ACT per pazienti con *P. falciparum* (eccetto donne in gravidanza, bambini <1mese di età, e donne che allattano al seno neonati di <1 mese) per ridurre la trasmissione, avendo questo farmaco azione gametocida nei confronti di *P.falciparum*. In questo caso NON è necessario il dosaggio di G6PDH [14-15] e la secrezione nel latte materno è trascurabile. [16]

Tabella 8: dosaggio primachina per ridurre trasmissibilità

Peso (Kg)	Singola dose di primachina (mg base) Una cp contiene 7.5mg base)
Da 10 a <25	3.75
Da 25 a <50	7.5
Da 50 a 100	15

1.5 Episodio ricorrente di malaria da *P. falciparum*

Gli episodi ricorrenti di Malaria da *P.falciparum* sono dovuti di solito a reinfezione o a recrudescenza (fallimento del trattamento), causata dalla persistenza in circolo di forme intra-eritrocitarie di solito per

trattamento precedente inadeguato per dosaggio o per durata, per scarso assorbimento, o inefficace per ceppo resistente.

Quando ci si trova davanti ad un sospetto di fallimento del precedente regime terapeutico bisogna ripetere un esame microscopico o un test rapido basato su latticodeidrogenasi del plasmodio malarico (*Plasmodium lactate dehydrogenase-PLDH*) che diventa negativa dopo un ciclo di trattamento efficace mentre i tests basati sulla proteina 2 ricca di istidina (PfHRP2) di *P.falciparum* possono rimanere positivi per settimane dopo l'infezione iniziale, anche senza recrudescenza. Non sempre è possibile distinguere tra reinfezione e recrudescenza, per cui la persistenza della febbre e della parassitemia o la loro recidiva entro 4 settimane dal trattamento possono essere trattate come fallimento del trattamento effettuato.

Fallimento entro 28 giorni:

Il trattamento di seconda linea raccomandato è un ACT alternativo. Bisogna tener presente che l'aderenza del paziente a regimi di trattamento di 7 giorni come artesunato + doxiciclina o clindamicina oppure chinino + doxiciclina o clindamicina rischia di essere scarsa tanto da preferire un trattamento direttamente consegnato giornalmente nei centri specifici (Directly Observed Treatment-DOT)

Fallimento dopo 28 giorni

La recidiva di febbre e parassitemia dopo 4 settimane dal precedente episodio potrebbe essere dovuta ad una nuova infezione o ad una recrudescenza. Tale distinzione è possibile solo tramite test di genotipizzazione PCR (Polymerase Chain Reaction). Tale metodica non è usata di routine per cui da un punto di vista pratico, tale episodio viene considerato come nuova infezione e trattata con ACT. Nel caso di terapia con meflochina, il suo riutilizzo entro 60 giorni dal primo trattamento, è associato ad un aumentato rischio di reazioni neuropsichiatriche e deve essere utilizzato un ACT alternativo.

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

2.1 **Malaria NON complicata da *P. falciparum* in gravidanza**

La Malaria in gravidanza è associata a basso peso alla nascita nei neonati, peggioramento dell'anemia e, nelle aree a bassa trasmissione, a maggiori rischi di malaria grave, aborto e morte. Pertanto, la malaria in gravidanza è considerata un problema prioritario. Si ritiene che il rischio di infezione da malaria sia più alto nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza [17] così come il rischio di aborto, correlato quest'ultimo alla severità della Malaria e alla parassitemia, come indicato da uno studio pubblicato recentemente su Lancet. [18]

Le donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza hanno un maggior rischio di sviluppare una malaria grave, edema polmonare ed ipoglicemia. La mortalità materna è circa 50% più alta rispetto ai casi di malaria grave in donne non gravide, così come sono comuni la morte fetale e il parto prematuro.

2.1.1 **I trimestre**

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. [5]

Fino ad oggi i farmaci antimalarici considerati sicuri durante questo periodo sono sempre stati il chinino, la clindamicina, cloroquina e proguanil. Sebbene i trattamenti a base di ACT si siano dimostrati più efficaci e meglio tollerati e forniscano una profilassi post-trattamento più lunga rispetto al chinino orale nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, l'OMS raccomandava chinino + clindamicina invece degli ACT per il primo trimestre. Questa raccomandazione era dovuta a preoccupazioni riguardo alla potenziale teratogenicità dell'artemisinina osservata in studi preclinici sugli animali. [19,20] L'OMS ha formulato **una nuova raccomandazione** basata su una revisione di tutte le evidenze aggiornate sui rischi e benefici dell'uso di qualsiasi ACT rispetto al chinino per il trattamento della malaria non complicata da *P. falciparum* nel primo trimestre di gravidanza. Una metanalisi, pubblicata su Lancet nel 2022, coinvolgente 34178 gravidanze di cui 737 esposte ad artemisinina nel primo trimestre ha fornito la base per la rivalutazione del trattamento della malaria nel primo trimestre di gravidanza. Sono state aggiunte 8126 gravidanze di cui 60 esposizioni aggiuntive all'artemisinina nel primo trimestre rispetto alla revisione pubblicata nel 2017 [21,22]. Questa revisione ha mostrato che:

- il trattamento nel primo trimestre con artemether-lumefantrina era associato a esiti di gravidanza avversi significativamente inferiori rispetto al trattamento nel primo trimestre con chinino. (42%) (aHR: 0,58; 95% CI: 0,36–0,92) [22] inclusi aborto spontaneo, morte fetale intrauterina o anomalie congenite.
- Non vi era alcuna differenza nemmeno nel rischio di questi esiti avversi della gravidanza quando le esposizioni erano limitate al presunto periodo di sensibilità embrionale.
- Il potenziale di embriotossicità dell'artemisinina osservato negli studi sugli animali non si riflette negli esseri umani trattati per malaria. L'effetto teratogeno dell'artemisinina osservato negli studi sugli animali non è apparso in nessuno dei dati esaminati sull'esposizione umana ad ACT nel primo trimestre di gravidanza.

IN CONCLUSIONE nelle linee guida OMS 2025 vi è consenso su una forte raccomandazione per l'artemether-lumefantrina (Coartem® o Riamet®), come trattamento preferito della malaria non complicata da *P. falciparum* durante il primo trimestre di gravidanza,

Le limitate esposizioni ad altri ACT (artesunato-amodiachina, artesunato-meflochina e diidroartemisinina-piperachina) suggeriscono che le evidenze attuali siano insufficienti per formulare una raccomandazione sull'uso routinario di questi altri ACT nel primo trimestre di gravidanza. Rimane controindicato l'utilizzo di ACT contenenti sulfadoxina-pirimetamina così come tutti gli antifolati

In Italia, la terapia di scelta in gravidanza, resta:

Chinino + clindamicina per 7 giorni ai dosaggi riportati nella sezione 1.3 alle pag 20,23. [5]

Ricordarsi che in gravidanza con l'utilizzo del chinino vi può essere particolare suscettibilità alla ipoglicemia iperinsulinemica e alla febbre emoglobinurica e sul feto può causare ipoplasia del nervo acustico e conseguente sordità ma occorre tuttavia tenere conto della pericolosità della Malaria in gravidanza (specialmente nell'ultimo trimestre).

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 paragrafo 5.2 pag 51. [5,10,23]

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

Se si utilizzano artesunato o ACT ricordarsi la firma del consenso informato e l'attivazione della procedura di off label

2.1.2 Secondo e terzo trimestre

Gli ACT hanno effetti positivi significativi in termini di efficacia, efficienza e tollerabilità rispetto al chinino nei pazienti non in gravidanza e nelle donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Le revisioni sistematiche hanno mostrato che i fallimenti terapeutici sono sei volte più probabili con il chinino rispetto all'artemether-lumefantrina (Coartem® o Riamet®), nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. [23,24] L'esperienza con i derivati dell'artemisinina nel secondo e terzo trimestre (oltre 4000 gravidanze documentate) è sempre più rassicurante: non sono stati riportati effetti avversi sulla madre o sul feto. [5] In tale periodo il trattamento della Malaria non complicata segue le stesse linee guida per gli adulti non in gravidanza. Possono essere somministrate le combinazioni contenenti i derivati dell'artemisinina o chinino in associazione a 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 [5].

Nelle linee guida inglesi Artemisinina + lumefantrina (Coartem® o Riamet®), non in commercio in Italia, è la terapia di prima scelta nella Malaria da *P. falciparum* non grave nel 2-3 trimestre di gravidanza. (vedi pag.15).

In Italia l'utilizzo di diidroartemisinina più piperachina in gravidanza è off-label per cui si ricorda di far firmare alla paziente il consenso informato (per il dosaggio vedi pag 12, per il consenso vedi pag 77) e di attivare la procedura dell'off label. La meflochina è considerata sicura per il trattamento della Malaria durante il secondo e terzo trimestre, ma dovrebbe essere data solo in combinazione con un derivato dell'artemisinina. [5] o quando il chinino è controindicato o in caso di *P.falciparum* resistente al chinino. Il chinino è associato ad un aumento del rischio di ipoglicemia a tarda gravidanza e dovrebbe essere utilizzato (insieme alla clindamicina) solo se non sono disponibili alternative efficaci. [5]. **Controindicazione assoluta all'utilizzo di primachina e tetracicline.**

Tabella 9. Strategie di trattamento della Malaria NON complicata da *P.Falciparum* in Gravidanza

Malaria Non Complicata da <i>P.Falciparum</i> in gravidanza		
Trattamento	Primo Trimestre	Secondo e Terzo trimestre
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chinino + Clindamicina per 7 giorni 2. Artemether + lumefantrina * 	ACT per 3 giorni Le opzioni Includono: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diidroartemisinina+piperachina 2. Artemether + lumefantrina 3. Artesunato + meflochina

*secondo le linee guida WHO 08/2025

2.2 Allattamento

Le quantità di farmaci antimalarici che vengono escreti nel latte materno sono relativamente piccole. Le donne in allattamento devono ricevere i farmaci raccomandati ad eccezione delle tetracicline, a causa del loro potenziale effetto sulle ossa e sui denti dei neonati, e della primachina, che non deve essere utilizzata per le donne che allattano, a meno che sia stato escluso il deficit di G6PDH del bambino allattato al seno [5].

La meflochina è escretata nel latte materno in piccole quantità di cui non se ne conosce l'attività. Come misura precauzionale, la meflochina deve essere evitata in donne che allattano al seno.

2.3 Bambini

La Malaria in età pediatrica, come nell'adulto, può manifestarsi nella forma non complicata e nella forma severa.

La prima si presenta con un quadro clinico aspecifico e spesso sovrapponibile a quella di altre infezioni sistemiche con sintomi quali febbre, brividi, cefalea, mialgia, astenia, sudorazione, malessere, tosse, vomito e diarrea [25,26]. La malattia può progredire nella forma severa, manifestandosi generalmente con uno o più dei seguenti quadri: Malaria cerebrale (con coma e convulsioni), anemia severa, distress respiratorio o insufficienza renale acuta.

La presentazione della Malaria severa nei bambini ha caratteristiche non sempre sovrapponibili a quelle della popolazione adulta; ad esempio, le convulsioni, i riflessi anomali del tronco encefalo, una pressione elevata del liquor, i deficit e le sequele neurologiche, l'anemia severa, i cambiamenti dei vasi

retinici, il papilledema sono più frequenti in età pediatrica. Al contrario, il coma e l'ittero sono più frequenti negli adulti. [25,26]

Sepsi e Malaria severa sono associate e vi è una sostanziale sovrapposizione diagnostica, in particolare nei bambini in aree a trasmissione moderata e alta. Pertanto, un trattamento antibiotico ad ampio spettro dovrebbe essere prescritto insieme ai farmaci antimalarici a tutti i bambini con sospetta malaria severa fino a quando non venga esclusa un'infezione batterica.

Dopo l'avvio della terapia antimalarica, un inspiegato deterioramento clinico può essere dovuto a una sovra-infezione batterica; ugualmente nei bambini con febbre persistente nonostante l'eliminazione dei parassiti, devono essere escluse altre possibili cause di febbre, come le infezioni sistemiche.

Tra i patogeni maggiormente responsabili delle sovra-infezioni batteriche invasive, vanno considerati i micro-organismi enterici Gram negativi, in particolar modo la Salmonella non tifoide.

I bambini sani sono in grado di limitare la colonizzazione e l'invasione della Salmonella non tifoide all'interno del tratto gastrointestinale grazie alla loro normale flora e all'efficiente barriera epiteliale.

L'infezione da *P. falciparum* può invece compromettere la barriera intestinale-epiteliale (ad esempio a causa del sequestro microvascolare degli eritrociti paralizzati nell'intestino che porta ad un alterato flusso sanguigno a livello mucosale e a un danno intestinale con distruzione della barriera intestinale o aumento della permeabilità della stessa) favorendo la traslocazione dei patogeni enterici nella circolazione sistemica. Inoltre, in corso di Malaria, l'immunità sia umorale che cellulare nei confronti di tali patogeni può essere compromessa facilitando la proliferazione e la diffusione della Salmonella. [27].

La sintomatologia e la severità del quadro possono essere variabili non solo sulla base dell'età ma anche dello stato immunitario del paziente e dal livello di parassitemia riscontrato. I pazienti non immuni, infatti, come quelli nati in aree non endemiche o migranti che vivono fuori da aree endemiche per un periodo >6 mesi sono a maggior rischio di malattia severa.[26]

2.3.1 .Malaria congenita

La **Malaria congenita** è una condizione rara, definita come la presenza di parassiti asessuati nel sangue del cordone ombelicale o nel sangue periferico durante i primi 7 giorni di vita (o dopo se non c'è la possibilità di un'infezione post partum da parte di una puntura di zanzara).

L'infezione avviene mediante il passaggio dei parassiti dalla madre al bambino o attraverso la placenta o durante il parto. Si pensa che la placenta agisca da barriera prevenendo la trasmissione dei

parassiti al feto ed è anche possibile che l'immunità materna possa conferire protezione al feto attraverso la trasmissione delle IgG contro la Malaria. La presenza, inoltre, della emoglobina fetale HbF nel neonato previene un'alta parassitemia. [28] L'incidenza riportata della Malaria congenita nelle regioni endemiche varia dallo 0 al 37%. [29,30] ma tali valori potrebbero essere sottostimati a causa dell'assenza di uno screening routinario nei neonati con febbre, dell'assenza di segni e sintomi clinici specifici e della possibile presentazione tardiva della sintomatologia. [31]

La forma asintomatica è la più frequentemente riportata [28], solo il 7-10% dei neonati sviluppa infatti la forma di malattia. [32,33]

Alla luce di tali dati è necessaria quindi un'attenta anamnesi riguardo eventuali episodi di Malaria della mamma durante la gravidanza soprattutto nell'ultimo trimestre o subito dopo il parto. Ciò permetterebbe infatti di effettuare la ricerca dei parassiti malarici subito dopo la nascita anche al neonato indipendentemente dalla presenza o meno dei sintomi.

2.3.2 Malaria neonatale

La **Malaria neonatale** è l'infezione che si verifica nei primi 28 giorni di vita dovuta alla puntura di una zanzara infetta dopo la nascita.

Distinguere la Malaria congenita da quella neonatale può non essere facile.

I segni e sintomi della Malaria congenita e neonatale sintomatica si sovrappongono a quelli della sepsi includendo febbre, anemia, trombocitopenia, splenomegalia, epatomegalia, ittero, vomito, diarrea, scarsa alimentazione, irrequietezza, sonnolenza, pallore, difficoltà respiratorie, cianosi, e convulsioni [30], per tale motivo, in questi pazienti si consiglia l'aggiunta del trattamento antibiotico ad ampio spettro.

In merito al trattamento della infezione parassitaria, non esistono linee guida specifiche per i neonati e gli studi clinici su questo sottogruppo di pazienti sono limitati (per molti farmaci le schede tecniche riportano dosaggi per bambini > 5 kg).

L'OMS raccomanda di utilizzare per i neonati e lattanti di peso inferiore a 5 kg lo stesso dosaggio in mg/kg di ACT di quelli con peso superiore ai 5 kg. Tuttavia, in questo sottogruppo di pazienti, l'assenza di formulazioni specificatamente pediatriche con conseguente difficoltà nella corretta somministrazione della dose, gli scarsi dati di farmacocinetica, il maggior rischio di non trattenere il farmaco dovuto al vomito e la possibile rapida evoluzione dovrebbe far prendere in considerazione la

somministrazione della terapia per via parenterale (artesanato ev), almeno inizialmente come riportato in diversi case report. [30-31]

2.3.3 Malaria e Linfoistocitosi Emofagocitica (HLH-hemophagocytic lymphohistiocytosis)

Sono stati riportati casi, sia nella popolazione adulta che pediatrica, di HLH secondaria alla Malaria (principalmente da *P. falciparum* e secondariamente da *P. vivax*). [34]

La patogenesi dell'HLH in corso di Malaria è poco nota, anche se è probabile che si tratti di un'interazione tra la suscettibilità genetica del paziente e una risposta immunitaria persistente e inappropriata indotta dal parassita.

I segni clinici e laboratoristici riscontrati sono solitamente febbre persistente, epatosplenomegalia, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, iperferritinemia, riscontro di plasmodi allo striscio periferico e emofagocitosi all'aspirato midollare.

Possibili complicanze riportate sono: iperbilirubinemia, insufficienza renale acuta, encefalopatia e convulsioni.

E' possibile che l'incidenza sia sottostimata poiché, da una parte, esiste una significativa sovrapposizione tra le caratteristiche cliniche e i risultati di laboratorio di queste due entità (febbre, splenomegalia, anemia, trombocitopenia e aumento degli indici di flogosi sono spesso presenti nei pazienti con Malaria e possono essere spiegati dalla citotossicità indotta dal parassita, dalla malattia microvascolare e dal sequestro degli organi), dall'altra, in molti casi effettuare approfondimenti per definire la corretta diagnosi (come l'esame dell'aspirato e della biopsia osteo-midollare) può non essere fattibile.

I pazienti che presentano la Malaria associata all'HLH generalmente guariscono con la terapia antimalarica e di supporto. Il trattamento specifico per l'HLH (soprattutto la terapia steroidea), generalmente, è riservata ai pazienti con deterioramento clinico o insufficienza multiorgano.

La mortalità legata a questa condizione non è ben definita ma è noto che l'HLH secondaria, se non trattata la causa sottostante, porta ad exitus. [35-38]

2.3.4 Terapia della malaria in età pediatrica

A parte alcune eccezioni, la terapia della Malaria nella popolazione pediatrica è sovrapponibile a quella dell'adulto.

Da tenere in considerazione:

- La sulfadossina-pirimetamina (in associazione con l'artesunato) dovrebbe essere evitata nelle prime settimane di vita per il possibile aggravamento dell'ittero neonatale.
- La primachina dovrebbe essere evitata nei primi 6 mesi di vita (sebbene non ci siano dati sulla sua tossicità nei bambini)
- le tetracicline dovrebbero essere evitate durante l'infanzia per il potenziale effettuato dannoso sull'accrescimento e sulla dentizione.

Con queste eccezioni, nessuno degli altri trattamenti antimalarici attualmente raccomandati ha mostrato una grave tossicità durante l'infanzia.

Per i neonati e lattanti di peso inferiore a 5 kg affetti da *P. falciparum* non complicato, l'OMS [5] raccomanda il trattamento con ACT alla stessa dose in mg/kg di peso corporeo dei bambini di 5 kg, con uno stretto monitoraggio della risposta al trattamento.

Tale raccomandazione però si scontra con le indicazioni riportate nelle schede tecniche dei farmaci (che prevedono dei dosaggi solo nei bambini di peso > 5 kg) e con l'assenza di formulazioni, per la maggior parte dei farmaci antimalarici, specificatamente pediatriche con il conseguente rischio di sovra o sotto-dosaggio.

Inoltre i bambini piccoli hanno maggior rischio di vomito (e quindi di non trattenere il farmaco somministrato) e di rapido peggioramento con possibili conseguenze fatali.

Alla luce di tali dati, in questo sottogruppo di pazienti l'utilizzo della terapia parenterale con artesunato dovrebbe essere sempre presa in considerazione.

In merito ai dosaggi dei farmaci indicati nel trattamento delle diverse forme di Malaria, bisogna sottolineare che l'OMS si discosta da quelli riportati nelle schede tecniche per:

- Diidroartemisinina + piperachina: nei bambini < 5 anni la OMS propone un dosaggio maggiore rispetto alla scheda tecnica. Tale differenza viene giustificata da dati di farmacocinetica e simulazioni dell'esposizione alla piperachina nei diversi gruppi di pazienti divisi per peso che hanno mostrato una concentrazione plasmatica del farmaco inferiore nei bambini più piccoli con conseguente maggior rischio di fallimento terapeutico.

- Artesunato: per i bambini di peso < 20 kg, sulla base di dati di farmacocinetica e di simulazioni effettuate nelle diverse fasce di età, l'OMS raccomanda una dose superiore (3 mg/kg anziché 2.4 mg/kg) al fine di assicurare la stessa concentrazione plasmatica del farmaco dei bambini più grandi e degli adulti.

3 Malaria non complicata da *P. falciparum* in popolazioni speciali

3.1 Obesi

Per i pazienti obesi bisogna tenere conto del fatto che una parte di farmaco viene distribuito nel tessuto adiposo, per cui il farmaco dovrebbe essere somministrato in base alla stima del peso corporeo magro (peso corporeo ideale). Non vi sono però trial clinici che mettano in evidenza una associazione tra modificazione del dosaggio, farmacocinetica e esito del trattamento nei pazienti obesi per cui, in assenza di dati, si consiglia solo uno stretto monitoraggio clinico di tali pazienti senza modificazione del dosaggio. Gli adulti con peso elevato ma non obesi sono a rischio di sotto-dosaggio quando le dosi vengono calcolate in base all'età o secondo trattamenti standard preconfezionati basati sul peso dell'adulto. In linea di principio, in questi casi si dovrebbe calcolare la dose in mg/kg di peso corporeo per ciascun regime antimalarico. La conseguenza pratica è che potrebbe essere necessario aprire due confezioni di un farmaco antimalarico per garantire un trattamento adeguato. In passato sono state raccomandate dosi massime, ma non esistono evidenze o giustificazioni per questa pratica. [5]

3.2 Pazienti con infezione da HIV

La sovrapposizione geografica tra HIV e malaria è da tenere presente. Le persone HIV+ a causa della immunodepressione hanno più frequentemente forme gravi di malaria. Nelle donne incinte affette da HIV, l'infezione malarica porta ad avere una maggiore parassitemia, un aumento di forme gravi, di morte e di riduzione del peso alla nascita. Poche informazioni ci sono invece su come l'HIV modifichi la risposta terapeutica ad ACT. Recenti studi sembrano aver messo in evidenza come l'immunodepressione HIV indotta sia associata ad una diminuita risposta ai farmaci antimalarici. Non vi sono però sufficienti informazioni per pensare ad una modifica del dosaggio dei farmaci antimalarici nelle persone HIV+. Devono invece essere tenute in mente le interazioni farmacologiche. La profilassi con trimetoprim/sulfametossazolo negli HIV+ mostra una significativa protezione nei confronti della malaria, anche in zone con alta resistenza ai folati. Nelle persone affette da infezione da HIV evitare di utilizzare come terapia antimalaria l'associazione artesunato +SP se già in trattamento con bactrim e artesunato + amodiaquine se in trattamento con efavirenz o zidovudina.

Più dati di farmacocinetica, invece, vi sono in pazienti in terapia con artemether+lumefantrine e HAART contenente lopinavir/ritonavir rispetto a NNRTI. Nel primo gruppo ci sarebbe un aumento della concentrazione di lumefantrina e un più basso livello di diidroartemisinina senza alcuna conseguenza negativa. Nel secondo gruppo, invece, l'assunzione di NNRTI (efavirenz in particolare)

diminuisce di 2-4 volte i livelli di lumefantrina con il conseguente aumentato rischio di recidive. Non vi sono, però, a tutt'oggi studi che indichino un aumento di dosaggio di artemeter e lumefantrina in caso di terapia antiretrovirale con efavirenz, per cui si ritiene opportuno uno stretto monitoraggio clinico. La somministrazione di lumefantrina con nevirapina ed etravirina invece non sembra mostrare cambiamenti tali da richiedere aggiustamenti di dosaggi-

La terapia con singole dosi di atovaquone/proguanile associata a terapia con efavirenz, lopinavi/ritonavir o atazanavir/ritonavir invece sembrerebbe ridurre la concentrazione di atovaquone di 2-4 volte sotto la curva e di proguanil di 2 volte, compromettendo non solo il risultato terapeutico ma anche quello di eventuale profilassi.

Anche in questo caso, in ogni caso, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico, non essendoci dati sufficienti su un eventuale aggiustamento di dosaggio dei farmaci antimalarici.[5]

3.2.1 Pazienti coinfecti (HIV/malaria) con infezione tubercolare

La rifampicina è un potente induttore del citocromo CYP3A4. La somministrazione concomitante di rifampicina e chinino è stata associata a una significativa diminuzione dell'esposizione al chinino e ad un tasso di recrudescenza cinque volte superiore. Allo stesso modo, la somministrazione di rifampicina con meflochina è stata associata a una diminuzione dell'esposizione alla meflochina. In adulti coinfectati con hiv e tubercolosi che erano in trattamento con rifampicina, la somministrazione di arthemeter e lumefantrina ha determinato un'esposizione significativamente inferiore ad arthemeter, diidroartemisnina e lumefantrina, (rispettivamente nove, sei e 3 volte in meno) con il rischio di fallimento terapeutico [39]

3.3 Iperparassitemia non complicata

Nella malaria falciparum, il rischio di progressione verso una malaria grave con disfunzione degli organi vitali aumenta con l'aumentare della parassitemia e la relazione tra parassitemia e rischi dipende dal contesto epidemiologico. In contesti a bassa trasmissione, la mortalità inizia ad aumentare quando la densità del parassita supera i 100.000/ μ L (~2% parassitaemia). Al confine nord-occidentale della Thailandia, prima dell'introduzione generale dell'ACT, la parassitemia > il 4% senza segni di gravità era associata a un tasso di mortalità del 3% (circa 30 volte superiore rispetto a una malaria falciparum non complicata con densità inferiori) e a un rischio sei volte maggiore di fallimento del trattamento [39]

L'iperparassitemia non complicata, quindi, è quella condizione in cui vi è una parassitemia elevata (>4% nelle zone ad elevata endemia e 2% nelle zone a bassa endemia) senza segni di severità. In questi casi vi è un più alto rischio di malaria severa e di fallimento terapeutico; per tale motivo questa condizione è considerata un'importante causa di resistenza ai farmaci antimalarici. Le persone non immuni come i viaggiatori e le persone che vivono in zone a bassa endemia, già con una parassitemia >2% (100000/mcl) sono a più alto rischio di malaria grave e di mortalità e richiedono uno stretto monitoraggio. In settings ad alta endemia, il rischio di sviluppare malaria severa in pazienti con alta endemia è più basso, ma l'iperparassitemia non complicata è ancora associata con un significativamente più alto tasso di fallimento terapeutico. I pazienti con parassitemia tra 4%-10% e nessun segno di severità richiedono uno stretto monitoraggio e, se possibile, il ricovero per un più alto rischio di fallimento terapeutico. È difficile dare delle raccomandazioni generali in questi casi ma si può affermare che la terapia con ACT contribuisce a prevenire la progressione verso la malaria grave anche se potrebbe essere necessario effettuare un ciclo di terapia più lungo di 3 giorni.

Sul *cut-off* della parassitemia e sulla indicazione ad effettuare terapia endovenosa almeno nelle prime 24 ore vi sono pareri leggermente diversi tra le linee guida internazionali:

Nelle linee guida britanniche [13] il cut off è pari a >2% (>100000/mmc) di parassitemia, i CDC indicano > 5% (250000/mmc) nelle aree endemiche e > 2% nelle aree non endemiche [40], l'OMS > 10% riportando che nei non immuni una parassitemia >2% richiede una attenzione particolare. [41]

4 Malaria NON complicata da *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*

Si stima che la Malaria da *P. vivax* causi circa 6,4 milioni di infezioni cliniche ogni anno e che i bambini abbiano quattro volte più probabilità di essere colpiti degli adulti. [42,43] Il *Plasmodium vivax* rappresenta circa la metà di tutti i casi di malaria al di fuori dell'Africa. [42, 44-45] È prevalente in Medio Oriente, Asia, Pacifico occidentale e America centrale e meridionale. [46-48]

La maggior parte dei casi di Malaria da *P. vivax* si verifica nella regione dell'Asia sudorientale 74%, seguita dalla regione mediterranea orientale (11%) e nella regione africana (10%). Si stima che oltre l'80% dei casi di Malaria da *P. vivax* si verifichi in tre paesi (Etiopia, India e Pakistan). Nella maggior parte delle aree in cui *P. vivax* è diffuso, i tassi di trasmissione della malaria sono bassi (tranne che sull'isola della Nuova Guinea). Le popolazioni colpite sviluppano solo un'immunità parziale contro questo parassita, e quindi persone di tutte le età sono a rischio di malaria da *P. vivax*. [48] Dove sono

prevalenti sia *P. falciparum* sia *P. vivax*, i tassi di incidenza di *P. vivax* tendono a raggiungere il picco in età più giovane rispetto a *P. falciparum*. Questo perché ogni inoculazione di *P. vivax* può essere seguita da diverse recidive.

A differenza di *P. falciparum*, le infezioni da *P. vivax* e *P. ovale* hanno tipicamente una parassitemia bassa con gametociti che emergono prima che la malattia si manifesti e ipnozoiti (stadio epatico del parassita) che causano recidive di malattia a distanza di settimane, mesi, 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.

P. vivax invade preferenzialmente i reticolociti e malattie ripetute causano anemia cronica, che può essere debilitante e talvolta pericolosa per la vita, in particolare nei bambini piccoli [43], in cui rappresenta la manifestazione clinica più comune. [49]

Con il passare del tempo, l'immunità acquisita attraverso l'esposizione ripetuta al parassita riduce i sintomi clinici e il rischio di un esito grave. [49]

Nelle aree in cui *P. falciparum* e *P. vivax* coesistono, il controllo intensivo della Malaria ha spesso un effetto maggiore su *P. falciparum*, poiché *P. vivax* è più resistente agli interventi. La principale complicanza è l'anemia nei bambini piccoli. Occasionalmente, i pazienti più anziani sviluppano un coinvolgimento degli organi vitali simile a quello della Malaria da *P. falciparum* grave e complicata. [50,51] Durante la gravidanza, l'infezione da *P. vivax*, come da *P. falciparum*, aumenta il rischio di aborto e riduce il peso alla nascita. [18,52]

Sebbene il *P. vivax* sia stato considerato una forma benigna di Malaria e la maggior parte dei casi ha una bassa parassitemia e proporzioni elevate di casi asintomatici, alcuni casi possono essere gravi e mortali. [53]

Esistono 2 forme di *P. vivax*:

1. tropicale, prevalente, che si distingue per recidive ad intervalli più brevi (tipicamente ogni 3 settimane o ogni 5-7settimane, se vengono utilizzati farmaci antimalarici eliminati lentamente), e per la minore suscettibilità alla primachina;
2. temperata, con periodo di incubazione più lungo (9 mesi) ed intervallo più lungo tra malattia primaria e ricadute.

Le altre specie di parassiti malarici, *P. malariae* e *P. ovale*, di cui si conoscono 2 specie, hanno una incidenza minore ma sono presenti in tutti i continenti, specialmente nelle aree tropicali dell'Africa. *P. ovale*, così come *P. vivax*, ha la capacità di formare ipnozoiti con conseguenti episodi di recidiva di malattia a distanza di settimane, mesi e anni. Nelle ultime decadi sono stati riportati casi umani di Malaria da *P. knowlesi*, un parassita delle scimmie macaco, è responsabile di occasionali casi di Malaria in vicinanza e all'interno di aree boschive del sud-est asiatico e del subcontinente indiano. [50-54] Nelle isole del Borneo attualmente è la specie predominante ed è un'importante causa di Malaria grave. Ha un ciclo asessuato giornaliero, che si traduce in una rapida replicazione e un'elevata parassitemia. *P. knowlesi* può causare una malattia fulminante simile alla Malaria da *P. falciparum* grave (ad eccezione della complicità del coma, che non si verifica). [55,56] La coinfezione con altre specie è comune.

Per quanto riguarda la diagnosi c'è da ricordare che sono disponibili test diagnostici rapidi basati su metodiche immunocromatografiche per la rilevazione della malaria da *P. vivax*; tuttavia, sono relativamente insensibili per rilevare la parassitemia di *P. malariae* e *P. ovale*. I test diagnostici rapidi dell'antigene per le specie umane di Plasmodium mostrano una scarsa sensibilità per le infezioni da *P. knowlesi* nell'uomo con bassa parassitemia. [67]

Ai fini terapeutici, se non si è in condizioni di identificare con certezza la specie, bisogna applicare lo schema terapeutico previsto per la Malaria da *P. falciparum* non complicata.

4.1 Terapia della malaria non complicata da *P.vivax*

4.1.1 Zone cloroquina sensibili

Il *P.vivax* è generalmente ancora sensibile alla cloroquina, anche se sono segnalati alti livelli di resistenza, soprattutto in Nuova Guinea, Oceania, Indonesia. Minore resistenza alla cloroquina si riscontro in altre parti del Sud Est Asiatico e in Sud America. Nel sub continente indiano, invece, dove vi sono i casi più numerosi di Malaria da *P.vivax* il parassita è ancora suscettibile alla cloroquina. Si sta diffondendo anche la resistenza alla primachina, con conseguente minore suscettibilità anche a sulfadossina-pirimetamina. In generale il *P.vivax* mantiene la suscettibilità a tutti gli altri antimalarici.

La diffusione della resistenza alla cloroquina e alla primachina, con la conseguente frequenza di molteplici attacchi di ricaduta, aggrava il rischio di esiti negativi tra le decine di milioni di persone che soffrono di infezione ogni anno. [44]

Gli obiettivi del trattamento della Malaria da *P. vivax* sono essenzialmente due:

- curare l'infezione acuta
- eliminare gli ipnozoiti dal fegato con l'utilizzo di prima china, per prevenire future ricadute.

Questo è noto come "Cura radicale"

In conclusione, il regime terapeutico di scelta per le infezioni da *P.vivax* in aree cloroquina-sensibili è la cloroquina secondo lo schema presentato in tabella 11 [4-6]. Sia per il *P. vivax* che per il *P. ovale* ricordarsi la terapia con primachina per prevenire le recidive, seguita da primachina (per dosaggi vedi tabella 8 pag 26).

Pochi dati vi sono relativi alla suscettibilità ai farmaci dei plasmodi *ovale, malariae e knowlesi*.

Queste tre specie sono generalmente considerate come sensibili alla cloroquina. In un solo studio, condotto in Indonesia, era segnalata la resistenza alla cloroquina in *P.malariae*. Le fasi ematiche di *P. ovale, P malariae e P.knowlesi* dovrebbero pertanto essere trattati con il regime standard di ACT o Cloroquina, come per la Malaria da *P.vivax*.

Il *P.knowlesi* sembrerebbe meno responsivo a sulfadossina-pirimetamina e sensibile a chinino, meflochina, atovaquone-proguanil, artemeter-lumefantrina e artesunato.

La cloroquina può essere somministrata secondo diversi schemi (Vedi Tabella 10).

Tabella 10 Dosaggio di cloroquina

<p>Cloroquina (<i>Cloroquina Bayer®</i>, cpr 250 mg, di cui 150mg di cloroquina base)</p> <p>Idrossicloroquina (<i>Idrossicloroquina solfato</i>, cpr 200mg)</p>	<p>Adulti e Bambini: 10mg/Kg il I° e II° giorno e 5mg/Kg il III° giorno*</p> <p style="text-align: center;">Oppure</p> <p>Adulti e Bambini: 10mg cloroquina base/Kg seguiti da 5mg/Kg dopo 6-24-48h** (<i>per Idrossicloroquina dose massima totale 2g</i>)</p>
--	---

*OMS 2025

**scheda tecnica

Peso corporeo	Numero di compresse sia di cloroquina che di idrossicloroquina		
	1° giorno	1° giorno (6 ore dopo)	2°-4° giorno
≥ 25-<38Kg	2 compresse	1 compressa	1 compressa
≥ 28-<55Kg	3 compresse	1+1/2 compressa	1+1/2 compressa
>55Kg	4 compresse	2 compresse	2 compresse

Modalità di assunzione

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

Effetti collaterali

Disturbi mentali quali pensieri irrazionali, allucinazioni, sensazione di confusione, aggressività, paranoia, sensazione di depressione, pensieri di autolesionismo o suicidio, sono raramente riportati anche in soggetti che non hanno mai avuto simili problemi.

Cardiotossicità: in caso di sovradosaggio acuto e alle dosi raccomandate può indurre insufficienza cardiaca acuta e aritmie cardiache gravi, cardiomiopatie, insufficienza cardiaca

Retinopatia: perdita della percezione visiva del colore rosso

Ipoglicemia

Controindicazioni

Allergia alla cloroquina, a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico (in particolare alle 4-aminochinoline); Retinopatia o alterazioni del campo visivo; Patologie midollari; Porfiria; Miastenia grave; Psoriasi; Epilessia.

In passato si effettuava Una dose iniziale di 10mg/kg di cloroquina base seguita da 5mg/Kg di cloroquina base a 6 ore, 24 ore e 48 ore.

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.[10]

Avvertenze ed interazioni

Prolungamento del tratto QT: cautela quando si usa la cloroquina se si ha un prolungamento dell'intervallo QT dalla nascita, cardiopatia ischemica o disturbi elettrolitici (ipopotassiemia e ipomagnesiemia).

Interazioni della cloroquina con: antiaritmici (es aumenta concentrazione della digossina), antidepressivi triciclici, antipsicotici, anti epilettici (ne riduce la soglia convulsiva) infezioni batteriche (riduce assorbimento di ampicillina, associata al metronidazolo può causare una reazione distonica acuta, con pirimetamina/sulfadoxina può accrescere decisamente la comparsa di reazioni cutanee; medicinali utilizzati nella miastenia grave come la neostigmina e piridostigmina (ne riduce la concentrazione); antiacidi (da assumere almeno 4 ore dopo l'assunzione di Cloroquina Bayer e di idrossicloroquina per non ridurre assorbimento della cloroquina).

4.1.2 Zone cloroquina resistenti

Nelle aree con *P.vivax* resistente alla cloroquina, gli ACT contenenti piperachina, meflochina o lumefantrina sono il trattamento raccomandato, sebbene anche l'artesunato + l'amodiachina possa essere efficace in alcune aree. Nella revisione sistematica degli ACT per il trattamento della malaria da *P. vivax*, la diidroartemisinina + piperachina ha fornito un effetto profilattico più lungo rispetto agli ACT con emivite più brevi (artemether + lumefantrina, artesunato + amodiachina), con un numero significativamente inferiore di parassitemie ricorrenti durante le 9 settimane di follow-up (RR, 0,57; IC 95%, 0,40-0,82, tre studi, 1066 partecipanti). L'emivita della meflochina è simile a quella della piperachina, ma l'uso di diidroartemisinina + piperachina nelle mono-infezioni da *P. vivax* non è stato confrontato direttamente negli studi con l'uso di artesunato + meflochina. [39]

Nelle aree con cloroquina resistenza il regime terapeutico negli adulti e nei bambini è ACT. Nelle donne al primo trimestre di gravidanza l'OMS raccomanda il chinino e tra gli ACT è raccomandato solo l'artemether-lumefantrina).

4.2 Terapia della Malaria NON complicata da *P. ovale*, *P. malariae* e *P.knowlesi* e infezioni miste

La resistenza di *P.ovale*, *P.malariae* e *P.knowlesi* ai farmaci antimalarici non è ben caratterizzata e le infezioni causate da queste tre specie sono generalmente considerate sensibili alla cloroquina. In un solo studio, condotto in Indonesia, è stata riportata resistenza alla cloroquina in *P. malariae*. Gli stadi ematici di *P.ovale*, *P.malariae* e *P.knowlesi* devono quindi essere trattati con il regime standard di ACT o cloroquina, come per la Malaria da *P.vivax*. Le infezioni da Malaria mista sono comuni nelle aree endemiche. Ad esempio, in Thailandia, nonostante i bassi livelli di trasmissione della Malaria, l'8% dei pazienti con malaria acuta *P.vivax* ha anche infezioni da *P.falciparum* e un terzo delle infezioni acute da *P.falciparum* sono seguite da una presunta recidiva di malaria *P.vivax* (rendendo la Malaria da *P.vivax* la complicanza più comune della malaria da *P.falciparum*). Le infezioni miste sono meglio rilevate con tecniche di amplificazione basate su acidi nucleici, come la PCR. Possono essere sottovalutati con la microscopia di routine. Le infezioni criptiche da *P.falciparum* nella malaria da *P.vivax* possono essere rivelate in circa il 75% dei casi da RDT basati sull'antigene PfHRP2, ma diversi RDT non sono in grado di rilevare l'infezione mista o hanno una bassa sensibilità per rilevare la Malaria criptica. Gli ACT sono efficaci contro tutte le specie di Malaria e quindi sono il trattamento di scelta per le infezioni miste.

4.3 Malaria NON complicata da *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P.knowlesi* in gravidanza

Tabella 11. Strategie di trattamento della Malaria NON complicata da *P.vivax*, *P.ovale*, *P. malariae* e *P.knowlesi* in gravidanza

	Primo Trimestre	Secondo e Terzo trimestre
Non- <i>falciparum</i>	Cloroquina <i>Se Cloroquina resistente:</i> Chinino o arthemeter-lumefantrina * Aggiungere dopo il parto/allattamento primachina x 14 giorni	ACT o Cloroquina <i>Se cloroquina-resistente: ACT</i> Aggiungere dopo il parto/allattamento primachina x 14 giorni

*OMS 2025

La cloroquina attraversa la barriera placentare e può indurre dei danni organici al feto (come perdita visiva, ototossicità e disfunzione cocleare-vestibolare) ma il rischio della Malaria durante la gestazione è superiore agli effetti dannosi connessi alla terapia.

4.4 Allattamento

La cloroquina passa nel latte materno in proporzioni variabili tra il 2 ed il 4%. Sebbene non siano note segnalazioni di effetti tossici nei lattanti, a titolo cautelativo interrompa l'allattamento durante l'assunzione del medicinale.

4.5 Trattamento per prevenire le recidive per *P. vivax* e *P. ovale*

4.5.1 Primachina

Per le infezioni da *P. ovale* e da *P. vivax*, far seguire la somministrazione di Primachina (eccetto nelle donne in gravidanza, durante l'allattamento e nei bambini di età <1 mese, nelle persone con deficit di G6PDH vedi 4.6), secondo lo schema della Tabella 12 [5]:

Tabella 12. Dosaggio di primachina senza deficit di G6PDH

Primachina <i>(Primaquine® cpr, 15 mg di primachina base)</i>	Adulti e Bambini: 0.5 mg/kg/die per 14 gg o 1mg/Kg/die per 7 giorni (totale 7mg/Kg)* <p style="text-align: center;">Oppure</p> 0.25mg/Kg/die per 14 giorni o 0.5mg/Kg/die per 7 giorni o **
---	--

*Africa, Oceania, Sud Est Asia **subcontinente indiano o americane per il diverso rischio di recidive

Nelle linee guida 2024 è prevista anche una terapia di durata minore: primachina 1mg/Kg/die per 7 giorni invece di 0.5mg/Kg/die per 14 giorni. Se deficit di G6PDH è <30% del valore normale si può pensare una terapia con primachina al dosaggio di 0.75mg/kg una volta a settimana per 8 settimane sotto stretto monitoraggio.

Modalità di assunzione

Assumere con il cibo per prevenire disturbi di stomaco sempre alla stessa ora ogni giorno. 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.

Effetti collaterali

Nausea, vomito, vertigini, disturbi di stomaco e crampi addominali. Anemia, cefalea, debolezza, confusione, dolore toracico, prolungamento del QT.

Controindicazioni

Allergia, Deficit di G6PDH, gravidanza

Avvertenze e interazioni

Non è noto se questo farmaco passi nel latte materno. Il medico deve testare il bambino per il deficit di G6PD prima dell'allattamento al seno. Consultare il medico prima dell'allattamento.

Interazioni: penicillamina, chinacrina, trimetoprim, zidovudina, pirimetamina, azatioprina.

4.5.2 Tafenoquina

La strategia tecnica globale dell'OMS per la Malaria 2016-2030 ha fissato l'ambizioso obiettivo di eliminare la malaria da almeno 35 paesi entro il 2030. Una delle sfide principali per raggiungere questo obiettivo è l'eliminazione del *P.vivax*. Per supportare questo obiettivo dell'OMS, GSK e Medicines for Malaria Venture (MMV) nel 2017 hanno annunciato la presentazione alla Food and Drug Administration (FDA) americana della richiesta di approvazione della tafenoquina [TFQ] monodose per la cura radicale (prevenzione delle recidive) della malaria da *P.vivax* in pazienti di età pari o superiore ai 16 anni. La TFQ è il primo nuovo farmaco monodose per la prevenzione delle recidive della malaria da *P.vivax*.

Modalità di assunzione

Si usa alla dose totale di 3.5mg/kg nei casi di Malaria da *P.vivax* nei pazienti di età > 2aa, con attività di G6PDH normale e sottoposto a trattamento con cloroquina. La dose raccomandata, da assumere il primo e il secondo giorno di terapia con cloroquina, è: per gli adulti 300mg (2 compresse da 150mg), per i bambini tra 20Kg-35Kg una dose di 200mg, per i bambini il cui peso è tra 10Kg e 20 Kg una dose di 100mg. [5]

Va assunto con il cibo e ha una lunga emivita (15 giorni). Per quanto riguarda i bambini sotto i 16 anni al momento GSK e MMV stanno portando avanti studi clinici per valutare i dosaggi di TFQ in base al peso per bambini di età compresa tra 6 mesi e di peso minimo di 5 kg, fino a 15 anni. La nuova formulazione sarebbe rappresentata da una compressa da 50 mg che può essere dispersa in acqua.

Effetti collaterali

La TFQ è un derivato della 8 aminochinolina per cui, anch'esso come la primachina può causare emolisi in pazienti con deficit dell'enzima G6PDH per cui, prima del suo utilizzo va effettuato il dosaggio di G6PDH

Le reazioni avverse comuni ($\geq 5\%$) sono state vertigini, nausea, vomito, mal di testa e diminuzione dell'emoglobina. Si sono verificate gravi reazioni avverse psichiatriche per cui il suo utilizzo va limitato se vi sono precedenti storie di condizioni psichiatriche.

Non è raccomandato durante la gravidanza né durante l'allattamento, che va sconsigliato fino a 3 mesi dopo l'ultima somministrazione.

Controindicazioni

Non è raccomandata alle donne in gravidanza e in allattamento e non può essere associata a terapia a base di artemisinina.

4.6 Primachina: deficit di G6PDH, gravidanza, allattamento, bambini di età inferiore a 1 mese.

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.

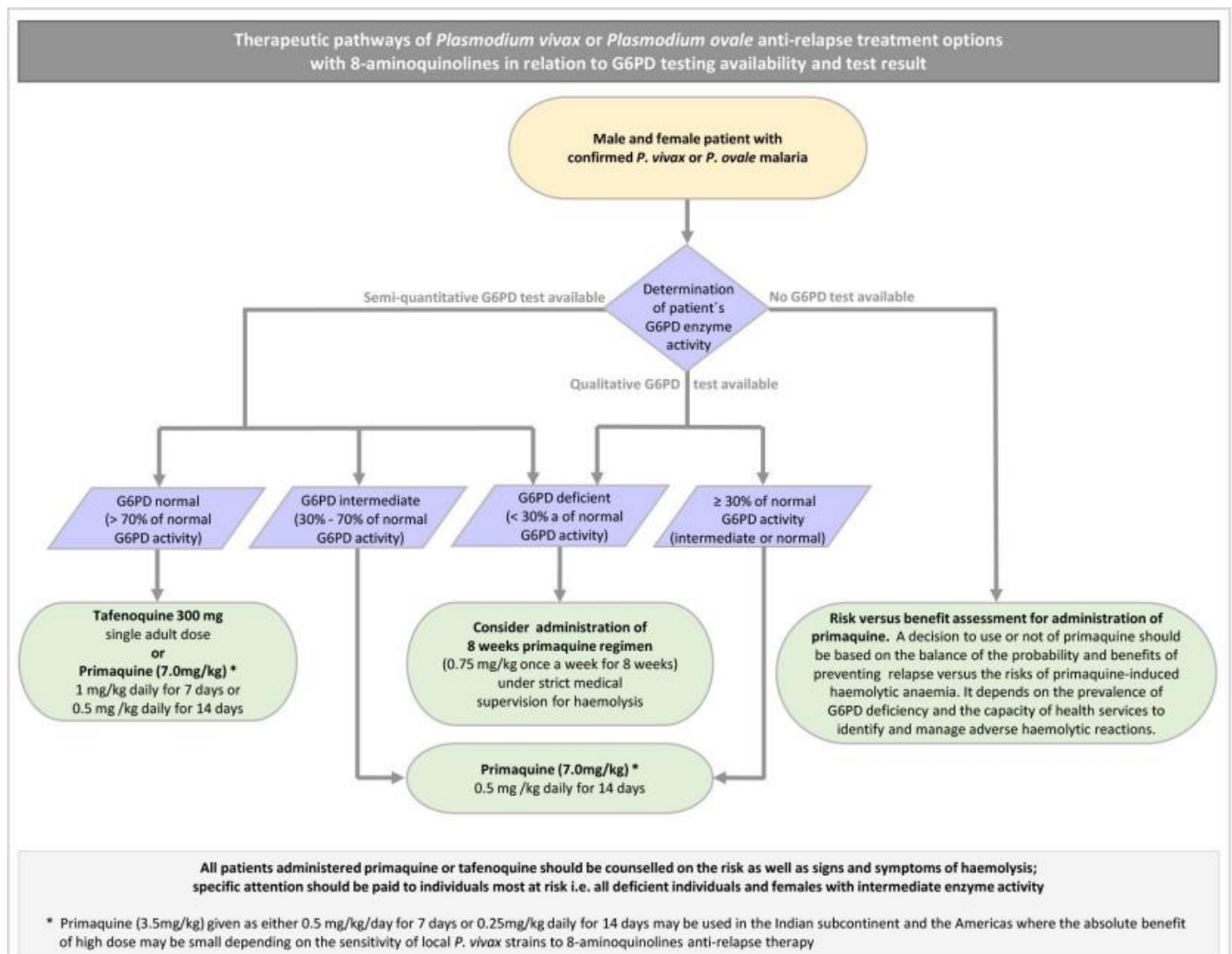
Vi sono due tipi di test per studiare il deficit di G6PDH:

- Test qualitativo: un valore $< 30\%$ indica deficit di G6PDH
- Test semiquantitativo: $> 70\%$ non deficit, tra 30 e 70% deficit intermedio, $< 30\%$ deficit grave.

Se il paziente presenta una deficienza lieve/moderata (tra 30 e 70% dei valori normali), la primachina può essere utilizzata, sotto stretto monitoraggio, al dosaggio di 0.75 mg/kg una volta settimana per un totale di 8 settimane [5]. Si ricorda comunque che la primachina ha una breve emivita per cui l'emolisi si autolimita una volta che il farmaco viene sospeso.

Per il rischio di emolisi la primachina è **assolutamente controindicata in gravidanza** e va somministrata dopo il parto, previo dosaggio di G6PDH nel neonato. [58] Nelle donne in gravidanza o in allattamento è utile la profilassi settimanale con cloroquina (300mg/base corrispondenti a 2 compresse da 250mg/settimana) fino al parto o al termine dell'allattamento, successivamente effettuare la terapia con primachina per 14 giorni.

Tabella 13 Opzioni di trattamento con 8-aminochinoline per *P.vivax* e *P.ovale* in relazione al dosaggio di G6PDH



5 Malaria grave da *P.falciparum*

5.1 Definizione

La Malaria viene definita grave facendo riferimento alle linee guida WHO del 2025. [5] Nella Malaria grave l'accesso febbrile è accompagnato da una serie di sintomi e segni interessanti organi vitali, riportati nella tabella 14. 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 definito Glasgow Coma Scale GCS < 11 o nei bambini Blantyre < 3),
- ✓ emoglobinuria,
- ✓ collasso cardiocircolatorio, shock o ipotensione (PAS < 80 mmHg negli adulti e PAS < 70 mmHg nei bambini),
- ✓ acidosi metabolica (ph < 7.35 o bicarbonati < 15 mmol/L), (lattati > 5 mmol/L), eccesso basi > 8 mEq/L
- ✓ iperparassitemia (> 100000/mmc o > 10%)
- ✓ anemia grave (negli adulti: Hb < 7 g/dl o Ht < 20%; nei bambini < 12 aa di età: Hb < 5g/dl o Ht < 20% + parassitemia > 10 000/mmc o 1%),
- ✓ insufficienza renale (creatinina > 3 mg/dl o diuresi < 400 ml /24 hr),
- ✓ ipoglicemia (glicemia < 40mg/dl o 2,2 mmol/L),
- ✓ edema polmonare (radiologico) e SpO2 < 92% in aria ambiente con frequenza respiratoria > 30 atti/min,
- ✓ segni di sanguinamento, ematemesi, melena e coagulazione intravascolare disseminata,
- ✓ ittero (bilirubina totale > 3mg/dl) + parassitemia > 100000/mmc o > 10%
- ✓ stato convulsivo (più di 2 episodi nelle 24 ore).

La classificazione WHO è stata proposta, **nelle aree endemiche**, per poter meglio descrivere clinicamente ed epidemiologicamente la malaria severa. Nella **pratica clinica in area non endemica** 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 OMS. [59] Nelle linee guida Centers for Disease Control and Prevention (CDC) si parla di Malaria grave con una parassitemia pari a > 5% (> 50000 trofozoiti/mmc). Nelle linee guida inglesi, sono segni prognostici

negativi sia una parassitemia > 2%, associata, infatti, ad una maggiore progressione verso le forme gravi [60] sia la presenza di schizonti di *P. falciparum* nel sangue periferico [13]

Per tale motivo, secondo i criteri CDC, nelle prime 24 ore è da preferire terapia endovena, nelle regioni endemiche quando vi è una parassitemia >5% (250000/mmc) e nelle regioni non endemiche con una parassitemia >2% (>100000/mmc) come precedentemente indicato. [6,13]

I pazienti in trattamento per la malaria grave devono eseguire goccia spessa e striscio periferico ogni 12-24 ore fino a negatività. (CDC)

Tabella 14. Definizione di Malaria grave da *P.falciparum* secondo OMS 2025

CRITERI CLINICI	CRITERI LABORATORISTICI
Alterazione stato di coscienza (GCS<11 o BCS < 3 nei bambini)	Bilirubina tot >3mg/dl con parassitemia > 0.2% o > 10000/mmc
Prostrazione che impedisce di stare seduti o di camminare senza ausilio	Ipoglicemia (<40mg/dl)
Convulsioni (>2 episodi/24h)	Acidosi metabolica ($\text{HCO}_3 \leq 15\text{mmol/L}$ o lattati $\geq 5\text{ mmol/L}$ o BE $>8\text{mEq/L}$)
Ipotensione (PAS <80mmHg negli adulti, <70mmHg nel bambino)	Anemia (adulti Hb <7g/dl o Ht <20%; nei bambini Hb <5g/dl o Ht < 15%) con parassitemia > 0.2% o > 10000/mmc
Oliguria <400ml/24h	Emoglobinuria
ARDS o edema polmonare	Insufficienza renale (creatinina $\geq 3\text{mg/dl}$)
Difficoltà respiratoria ($\text{sO}_2\% < 92\%$ in AA e FR $>30/\text{min}$)	Parassitemia >5% (>250000/mmc)*
Sanguinamento spontaneo (gengivale, congiuntivale, nasale, intestinale)	

*secondo i criteri OMS 2025 la parassitemia dovrebbe essere >10% o > 500000/mmc MA secondo i CDC si può considerare grave una parassitemia >5% e nelle regioni non endemiche è verosimile che si possa considerare grave anche una parassitemia >2% (>10000/mmc)

5.2 Trattamento

5.2.1 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 15 [13, 61,62]

Tabella 15. Dosaggio di Artesunato secondo scheda tecnica

Artesunato Fiale 60mg o 110mg	Adulti e bambini (di tutte le età): 2.4 mg/kg in 50 cc NaCl 0.9% in massimo 5 minuti				
	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

Dosaggio di Artesunato secondo OMS

Artesunato Fiale 60mg o 110mg	Adulti e bambini (>20Kg): 2.4 mg/kg in 50 cc NaCl 0.9% in massimo 5 minuti				
	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
	Bambini <20Kg: 3mg/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'**artesanato** viene metabolizzato dal citocromo P450 [5].

Secondo i CDC dopo il completamento del ciclo iniziale di artesunato ev (prime 24 ore), se la parassitemia è $\leq 1\%$ (valutata su uno striscio di sangue raccolto 4 ore dopo l'ultima dose di artesunato ev) e il paziente può tollerare il trattamento orale, passare alla somministrazione per via orale di diidroartemisina più piperachina (*Eurartesim®*) o di artemether più lumefantrina (*Coartem®* o *Riamet® cpr*) (vedi tab. 1 pag 12 e tab.2 pag 15) per 3 giorni di trattamento.

Continuare la terapia con artesunato ev per un massimo di 7 giorni:

- se il paziente non fosse in grado di assumere terapia orale;
- se non fosse disponibile un ACT dopo le prime 24 ore [5]
- nel caso di parassitemia a 24 ore $>1\%$.

In tutti questi casi associare all'artesunato doxiciclina o clindamicina [5].

La doxiciclina è preferita alle altre tetraciline perché può essere somministrata una volta al giorno e non si accumula in caso di insufficienza renale, ma non deve essere somministrata ai bambini < 12 anni o alle donne in gravidanza. Quando disponibile, la clindamicina può essere sostituita nei bambini e nelle donne in gravidanza.

L'artesunato per via endovenosa è sicuro nei neonati, nei bambini e nelle donne in gravidanza in tutti i trimestri. L'unica controindicazione formale al trattamento con artesunato è l'allergia nota alle artemisnine.

L'artesunato viene rapidamente idrolizzato in vivo a diidroartemisinina, che fornisce il principale effetto antimalarico.

Studi sulla farmacocinetica dell'artesunato per via parenterale nei bambini con Malaria grave suggeriscono che i bambini piccoli hanno un volume di distribuzione apparente maggiore per entrambi i composti ed è per questo motivo che già nel 2015, l'OMS consigliava **per i bambini che pesano < 20Kg** una dose di artesunato più alta (3mg/Kg) rispetto ai bambini con peso > 20Kg e adulti (2.4mg/Kg) per garantire il dosaggio terapeutico. Stessa raccomandazione è stata confermata nelle linee guida OMS 2025

N.B. La Malaria è rara in Europa, pertanto l'EMA (European Medicines Agency) il 28/02/2020 ha qualificato l'artesunato come "medicinale orfano". Maggiori informazioni sulla qualifica di medicinale orfano sono disponibili sul sito web: <https://www.em.EUROPA.EU/EN/MEDICINES/HUMAN/ORPHAN-DESIGNATIONS/EU-3-20-2251>

La sponsorizzazione è stata trasferita ad Amivas Ireland Limited, Irlanda nel settembre 2020. Il medicinale è autorizzato nell'UE come Artesunate Amivas dal 22/11/2021. Anche AIFA con determina del 24/01/2022 ha inserito Artesunate Amivas tra i Medicinali sottoposto a monitoraggio addizionale, in apposita sezione (denominata classe C (nn) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Vi sono evidenze scientifiche di superiorità dell'artesunato rispetto al chinino ev sia in termini di mortalità che di riduzione degli eventi avversi (vedi RCT SEAQUAMAT, AQUAMAT e revisione COCHRANE). [62-64] Nelle zone di documentata resistenza ad artemisinina, nel trattamento della Malaria grave, è raccomandata l'associazione di chinino e artesunato somministrati per via endovenosa. [5]. Attualmente la resistenza all'artemisinina in *P. falciparum* è prevalente in alcune parti della Cambogia, nella Repubblica Democratica Popolare del Laos, Myanmar, Thailandia e Vietnam, ma cominciamo ad esserci segnalazioni di resistenza ad artesunato anche in alcune zone dell'Africa.

È necessario considerare la possibilità di **anemia emolitica tardiva post artesunato** che può insorgere a partire da una settimana dopo il trattamento, soprattutto nei viaggiatori non immuni [5] per cui è utile monitorare i pazienti fino a 4 settimane dopo il termine della terapia effettuando settimanalmente il prelievo per emocromo, LDH, aptoglobina, bilirubina totale e frazionata, reticolociti.

5.2.2 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 [5]. Quando la parassitemia sarà <1% il paziente sarà migliorato, passare a chinino per os (pag.20) per 3-7 giorni o ACT per os.

Nel paziente pediatrico si adotta la medesima posologia descritta per il paziente adulto [61]

Tabella 16. Dosaggio di Chinino dicloridrato fiale ev

Chinino dicloridrato fiale	Dose carico	Dose ogni 8 ore
500mg in 2 ml	20mg/kg	10mg/Kg
	Infondere in 4 ore per evitare ipotensione	

Non somministrare la dose carico se sono stati assunti più di 40mg/Kg di chinino nelle 48 ore precedenti o di meflochina nelle 12 ore precedenti. [6] La dose di mantenimento deve essere ridotta in base alla clearance creatinina (Clearance creatinina 10-50: 10mg/kg ogni 8-12 ore, clearance creatinina <10: 10mg/Kg ogni 24 ore) o quando il trattamento parenterale è richiesto per più di 48 ore. In emodialisi o in emofiltrazione 10mg/Kg/24 ore somministrando la dose dopo l'emodialisi. In caso di dialisi extracorporea continua (Continuous Renal Replacement Therapy CRRT) 10mg/Kg ogni 8-12 ore.

È necessario inoltre monitorare l'ECG e la glicemia. Per il chinino ricordarsi gli effetti collaterali più frequenti: ipotensione, ipoglicemia, allungamento del QT. Vedere in dettaglio le pag 20-22

5.2.3 Terapia di supporto (tab.17).

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 "dovrebbe idealmente" essere gestita in Terapia Intensiva con un team multidisciplinare.

Gli obiettivi principali nella gestione di questi pazienti, assieme alla terapia antimalarica, sono il monitoraggio continuo e il supporto delle funzioni vitali (insufficienza respiratoria, renale, coma, stato di male epilettico, ipertensione, acidosi, anemia e shock). Alcune terapie di supporto sono efficaci e

prevedono 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. [41]

Iperpiressia

In caso di iperpiressia si può ricorrere al raffreddamento mediante mezzi fisici, specie nei bambini. Il paracetamolo è da preferire per la minore nefrotossicità rispetto ad altri antiinfiammatori non steroidei. [5,6] Nelle terapie intensive sono generalmente applicati mezzi più sofisticati per il controllo delle ipertermie, come il materassino termico idraulico che consente uno scambio termico su tutta la superficie corporea.

Il paracetamolo alla dose di 15mg/Kg ogni 4 ore è sicuro e ben tollerato e può essere somministrato per os, per via rettale e parenterale. Sono da evitare aspirina e farmaci antiinfiammatori non steroidei. [6,9,11] Il paracetamolo deve essere somministrato in modo oculato o in alcuni casi evitato se c'è compromissione epatica, come nella comune pratica clinica.

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'inadeguata gluconeogenesi epatica ed un incrementato consumo in corso di iperpiressia. [65]

L'ipoglicemia indotta dall'uso del chinino può svilupparsi fino a sette giorni dall'inizio del trattamento, anche qualora il paziente sembri guarito. [13] La correzione dell'ipoglicemia deve essere effettuata immediatamente per valori di glucosio ematico <2.2 mmol/l (40 mg/dl), con infusione endovenosa di soluzioni glucosate (0.3-0.5 g di glucosio/kg). [5] In taluni casi, allo scopo di evitare un sovraccarico di liquidi, è preferibile somministrare glucosio o nutrizione enterale mediante sondino naso-gastrico. [66,67]

Anemia grave

Le linee guida OMS 2025 [5], raccomandano, in contesti di alta trasmissibilità, la trasfusione di sangue per i bambini con un livello di emoglobina di 5 mg/dl (ematocrito 15%). In contesti a bassa trasmissibilità, si raccomanda una soglia del 20% (emoglobina 7g/dl). Queste raccomandazioni

generali devono, tuttavia, essere adattate all'individuo, poiché le conseguenze patologiche del rapido sviluppo di anemia sono peggiori di quelle dell'anemia cronica o acuta quando si è verificato un adattamento e uno spostamento compensatorio a destra nella curva di dissociazione dell'ossigeno. 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 emotrasfusioni, 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 e al momento non ci sono trial clinici comparativi che abbiano dimostrato una riduzione di mortalità OMS 2025. [5]

Il razionale di questa procedura consiste in:

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

L'exsanguinotrasfusione consiste nello scambio di almeno 5 litri di sangue, e richiede una assistenza di tipo intensivo, gravata peraltro da rischi. 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.

Non esiste attualmente un consenso sia per le indicazioni che per i benefici, quindi non è possibile al momento dare alcuna raccomandazione riguardo l'exanguinotrasfusione. [13,68]

Il potenziale beneficio dell'exsanguinotrasfusione potrebbe venir meno con l'uso estensivo dell'artesunate ev che ha un effetto parassiticida piuttosto rapido. [13, 65, 69]

Sanguinamento e alterazioni della coagulazione

La piastrinopenia è frequente nella malaria severa; inoltre può verificarsi, in alcuni pazienti semi-immuni affetti da malaria importata, una coagulazione intravascolare disseminata. [65]

Il migliore trattamento è quello convenzionale, costituito da trasfusioni di emazie e plasma fresco congelato. [66]

Non è consigliabile trattare la trombocitopenia mediante l'uso di corticosteroidi (1). 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 [41] Evitare l'uso di farmaci come aspirina, corticosteroidi, agenti antiinfiammatori non steroidei ed eparina, per non correre il rischio di indurre sanguinamenti gastrointestinali. I questi casi 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 [5]

In qualsiasi paziente affetto da malaria da *P. falciparum* va effettuato il bilancio idrico delle 24 ore e lo stato di idratazione oltre ai consueti indici di funzione renale. Le infusioni rapide di cristalloidi o colloidi devono essere evitate. Nei bambini l'anemia, l'acidosi metabolica e l'iperventilazione devono indurre all'emotrasfusione.

Non è possibile dare un'indicazione univoca per il bilancio fluidico, in quanto ogni paziente dovrebbe essere valutato in modo individuale sulla base della stima del suo bilancio fluidico. Negli adulti affetti da malaria severa è molto facile scivolare nell'over-idratazione e nell'edema polmonare, come sottostimare le perdite e facilitare l'insorgere di acidosi metabolica e insufficienza renale.[70]

Quindi 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. [71,72]. 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 in parte a necrosi tubulare acuta (ATN) e presenta un tasso di mortalità del 75%.[73] 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. [72] 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. [74, 75]

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 [76, 77] e su alcuni biomarker (*e.g. neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL). [78,79] 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. [73]

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

L'Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) è una complicanza molto temuta nella malaria da *P. falciparum*, e può verificarsi anche in corso di infezioni da *P.vivax* e *P.knowlesi*. L'aumento della permeabilità capillare è evidente in almeno il 30% dei pazienti adulti e può comparire subito dopo l'inizio del trattamento antimalarico. La patogenesi non è nota ma può riconoscere un danno

endoteliale mediato dall'infiammazione, e il sequestro vascolare dei parassiti nel microcircolo polmonare. Le infusioni troppo rapide devono essere evitate perché associate ad elevata mortalità. [65] In caso di ARDS in paziente con malaria in assenza di ventilazione meccanica, la mortalità eccede l'80%, e scende al 50% in caso di assistenza ventilatoria. La prognosi è migliore nel caso del *P. vivax*. [80]

L'assistenza del malato deve prevedere comunque che il decubito sia semiseduto (30°-45°) e un attento controllo del bilancio idrico. Il monitoraggio della distensione delle vene giugulari o della pressione venosa centrale, della perfusione periferica e dell'output urinario devono guidare le infusioni. [5] 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 PaO₂ senza aumentare la FiO₂. Se diventano necessari una FiO₂ >0,6 e una CPAP >10 cmH₂O per mantenere una PaO₂ > 60 mmHg, diviene necessaria una assistenza ventilatoria intensiva con intubazione tracheale e ventilazione controllata. [81] Generalmente l'edema polmonare in questi pazienti non è cardiogeno e può progredire in ARDS in seguito ad un incremento della permeabilità alveolo-capillare.

L'ARDS è definita dalla comparsa acuta di infiltrati polmonari bilaterali e da una PaO₂/FiO₂ <300 mmHg. La definizione di Berlino identifica tre categorie di severità [48]:

- ARDS lieve : PaO₂/FiO₂ ≤300 mmHg con PEEP o CPAP ≥5 cm H₂O
- ARDS moderata: PaO₂/FiO₂ ≤200 mmHg con PEEP ≥5 cm H₂O
- ARDS severa: PaO₂/FiO₂ ≤100 mmHg con PEEP ≥5 cm H₂O

Il progressivo deterioramento delle condizioni respiratorie richiede una 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. [82] 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 PaO₂, alla pulsossimetria e all'emodinamica, deve essere mantenuta entro valori non elevati (5-7 cmH₂O) per la presenza di edema cerebrale.

Studi recenti hanno dimostrato comunque che il rimpiazzo fluidico basato sulle valutazioni della termodiluizione hanno fallito nell'identificazione sia dei pazienti volume-responsive, che nell'identificare quelli a rischio di edema polmonare. Anche la valutazione della PVC e il suo mantenimento tra 0 e 5 cm H₂O come precedentemente indicato dal WHO, ha fallito nel prevenire l'edema polmonare e l'insufficienza respiratoria inducendo lo stesso WHO a rivedere la posizione in merito. [70]

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 (in particolare la *Salmonella*), 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, basato sui risultati dell'emocoltura e della sensibilità. [5] I disturbi dell'equilibrio acido-base, dei liquidi e degli elettroliti sierici possono essere anch'essi trattati secondo consuetudine.

Acidosi

L'acidosi lattica nella malaria si instaura per una glicolisi anaerobia a livello tissutale dovuta all'ostruzione del microcircolo per le emazie parassitate, per produzione di lattati da parte degli stessi

parassiti, per l'ipovolemia ed una inadeguata emodinamica, nonché per una ridotta clearance epatica dei lattati. Nella malaria severa i parametri biochimici che correlano maggiormente con l'outcome sono i bicarbonati plasmatici, i BE, e la concentrazione di lattati. [83]

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.[67]

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. Episodi epilettici si osservano nel 15% dei casi negli adulti e nell'80% dei bambini e possono evolvere in stato epilettico e coma. [84]

Le crisi convulsive generalizzate, possono essere presenti in forma subclinica, per cui è utile un monitoraggio con EEG se possibile anche continuo. [85]

Di frequente queste crisi epilettiche sono seguite da deterioramento neurologico e segnano l'inizio del coma. [86] Il coma può instaurarsi anche più tardivamente, a 48-72 ore dall'inizio della terapia. Infatti il GCS deve essere attentamente controllato e misurato ripetutamente; devono essere escluse l'ipoglicemia e lo stato epilettico e deve essere inclusa la valutazione radiologica (TC- RMN). [85-87]

La mortalità per malaria cerebrale è del 15-25% in caso di trattamento di supporto massimale precoce, e circa nel 25% dei sopravvissuti permangono sequele cognitive, deficit neurologici, epilessia e disabilità fisiche. [65-88]

Lo stato epilettico è una emergenza medica ed è imperativo il trattamento:

- ✓ per il rischio di complicanze sistemiche (aspirazione, ipossiemia, ipotensione, rabdomiolisi, 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, scialorrea, 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 può mostrare edema cerebrale mentre all'EEG si evidenzia un rallentamento biemisferico. Il livello di coscienza secondo il Glasgow Coma Scale deve essere sempre monitorizzato:

- ✓ se il GCS è <12 con ipertermia, crisi convulsive, insufficienza respiratoria ed instabilità emodinamica, il paziente deve essere intubato, ventilato e gestito in ambiente intensivo. Le misure sono quelle tipiche della neuroprotezione: sollevare la testa di 30-45°, mantenere normotermia, normoglicemia, normocapnia o lieve ipocapnia con normo-pH, SpO₂ > 95%. Il mannitolo non è indicato eccetto nei casi di erniazione e in unica somministrazione.
- ✓ 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, massimo 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), sebbene sia necessario considerarne la cardiotoxicità, somministrata per via endovenosa lenta in 20 minuti. Il trattamento preventivo antiepilettico non è indicato.

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. L'incremento della pressione intracranica e l'edema cerebrale prolungano lo stato di coma. La somministrazione del mannitolo non sembra modificare l'outcome nell'età pediatrica, mentre è associato negli adulti ad un prolungamento dello stato di coma e della

mortalità. Anche per il desametasone non sono stati riscontrati benefici ed è quindi controindicato sia negli adulti che nei bambini. [84-89]

Concludendo quindi terapia steroidea, mannitolo, anticoagulanti e la profilassi con benzodiazepine non sono indicati. [71,89,90]

La fisiopatologia della malaria severa è estremamente complessa e rimane un campo di ricerca ancora aperto nell'ambito del coinvolgimento cerebrale. I tre principali meccanismi coinvolti sono: 1) il sequestro degli eritrociti infetti che aderendo all'endotelio inducono un'attivazione delle stesse cellule endoteliali; 2) l'attivazione della risposta immunologica e della cascata infiammatoria; 3) l'alterazione della coagulazione. [91]

L'adesione degli eritrociti infetti determina una ostruzione capillare, con riduzione del flusso tissutale, particolarmente grave nell'encefalo. L'ostruzione capillare è determinata dalla ridotta deformabilità degli eritrociti infetti e dalla aggregazione di questi con emazie non infette (*rosetting phenomenon*).

La risposta umorale alla malaria comporta oltre all'attivazione di macrofagi e linfociti (CD8+, CD4+, NK), anche l'attivazione dei monociti. Questo determina un accumulo di cellule infiammatorie nel microcircolo e la liberazione di citochine (TNF, IFN γ), innescando un circolo vizioso che determina un ulteriore sequestro, liberazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e ossido nitrico (NO). Le cellule T CD8+ causano un danno citotossico locale con lesione dell'endotelio e rottura della barriera ematoencefalica (BBB) inducendo un edema citotossico. [92]

Nella malaria grave si instaura anche l'attivazione della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica. Le piastrine sono coinvolte nel sequestro, nella risposta umorale e nei disordini coagulativi. In particolare le piastrine legano gli eritrociti infetti alle cellule endoteliali mediante le adesine (CD 36, ICAM-1, P-selectin) e quindi aggregano le rosette. Tutto questo comporta un danno del microcircolo e tutte queste cellule attivate (emazie infette, piastrine, cellule endoteliali, monociti) determina il rilascio di molte citochine, in particolare il TNF, che alterano le funzioni dell'endotelio. Tutto questo favorisce l'edema cerebrale vasogenico. [44]

5.2.4 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. [71, 90]

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.[71]

Mannitolo e desametasone si sono dimostrati ininfluenti sulla riduzione dell'edema cerebrale, [45, 71] 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 ai placebo. [5,86] 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. [89]

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. [71, 86]

Prostaciclina, deferossamina, destrano a basso peso molecolare, urea, acido acetilsalicilico, anticorpi anti-TNF, ciclosporina, dicloroacetato, adrenalina e siero iperimmune non sono indicati. [5,86]

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. [93]

5.3 Malaria grave/complicata da *P. falciparum* in gravidanza

L'artesunato per via endovenosa è sicuro nei neonati, nei bambini. Nelle linee guida OMS di agosto 2025 si indica l'artesunato endovena come trattamento di scelta anche in gravidanza in tutti i trimestri specificando che il trattamento non deve essere ritardato. Se l'artesunato non è disponibile, deve essere somministrato artemeter intramuscolare e, se questo non è disponibile, il chinino endovena deve essere iniziato immediatamente fino all'ottenimento dell'artesunato. La terapia deve essere assolutamente somministrata per via parenterale e senza ritardo. [13]

In Italia la terapia di prima scelta rimane il chinino cloridrato. Nel caso si utilizzi artesunato e.v. bisognerà far firmare il consenso alla donna.

Chinino cloridrato EV (tab 16 pag. 54) o artesunato EV (tab 15 pag.52) alle dosi riportate nei rispettivi paragrafi possono essere considerati farmaci equivalenti come regime di prima linea.

La dose di carico di chinino non deve essere somministrata ai pazienti che hanno assunto chinino (o chinidina) o meflochina nelle 24 ore precedenti.

Per il chinino ricordarsi gli effetti collaterali più frequenti: ipotensione, ipoglicemia, allungamento del QT. Vedere in dettaglio le pag 22-23.

Nel primo trimestre, in mancanza di altre opzioni di trattamento, ottenuto il consenso della donna, non bisognerebbe esitare ad iniziare terapia con artesunato EV, considerando che la Malaria grave è particolarmente pericolosa per le donne in gravidanza e per il feto, e sapendo che i benefici di artesunato endovena sono superiori ai rischi. In questo trimestre il rischio di ipoglicemia indotta da chinino è basso.

Entrambi i farmaci vanno associati a clindamicina (le tetracicline sono controindicate).

II-III trimestre: Le donne nei secondi e terzi trimestri di gravidanza sono più soggette a malaria grave rispetto agli altri adulti e, in contesti a bassa trasmissione, questo è spesso complicato da edema polmonare e ipoglicemia. La mortalità materna è di circa il 50%, più alta rispetto agli adulti non gravide. La morte fetale e il parto prematuro sono comuni. Poiché il chinino è associato ad alto rischio di ipoglicemia ricorrente si preferisce la somministrazione di **artesunato** per via parenterale come riportato nel paragrafo 5.2.1 pag 51 [5] + clindamicina. Ricordarsi di sottoporre il consenso informato all'utilizzo di artesunato in quanto farmaco acquistato all'esterno.

6 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 riportate della Malaria grave da *P.vivax* includono anemia grave, trombocitopenia, edema polmonare acuto e, meno comunemente, Malaria cerebrale, pancitopenia, ittero, rottura della milza, emoglobinuria, insufficienza renale acuta e shock. [6]

La malaria da *P.vivax* è definita grave quando sono presenti gli stessi criteri della malaria da *P.falciparum* indipendentemente dai valori di parassitemia. Il trattamento e la gestione di tale forma di malaria è lo stesso della malaria grave da *P.falciparum*. [6]

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

In questo caso vanno seguite le raccomandazioni riportate nel paragrafo sulla Malaria grave da *P.falciparum* in gravidanza. L'OMS raccomanda lo stesso trattamento, in caso di Malaria grave/complicata in gravidanza, sia per *P.falciparum* che per *P.vivax* (tab.15 pag.52 e tab.16 pag.54).

7 Malaria grave da *P.Knowlesi*

La Malaria da *P.knowlesi* è definita grave con gli stessi criteri della malaria grave da *P.falciparum* ma con due differenze: l'iperparassitaemia di *P.knowlesi* è definita come parassitemia > 2% o >100000 / mcl e l'ittero di *P.knowlesi* è definito come bilirubina > 3 mg/dl più parassitemia > 0.4% o > 20.000 / mcl. L'OMS raccomanda lo stesso trattamento, in caso di malaria grave/complicata in gravidanza, sia per *P.falciparum* che per *P.knowlesi*. [6]

8 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. [5]

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

È da notare che i valori di parassitemia espressa in percentuale e in numero di parassiti/ μl sono intercambiabili conoscendo il numero totale dei globuli rossi oppure utilizzando un valore medio (5×10^6)

Ad esempio, una parassitemia dell'1% corrisponde ad un valore di 50000 parassiti per microlitro (infatti, $1/100 = 0,01$ da cui $0,01 \times 5000000 = 50000$ parassiti/ μl).

9 Emolisi tardiva post-artesunato

Dopo l'introduzione dell'artesunato come terapia di prima scelta per i casi di Malaria grave, sono stati riportati diversi casi di anemia emolitica a insorgenza tardiva e non associata a recrudescenza o persistenza dell'infezione malarica né a reinfezione. Tale sindrome è stata inizialmente osservata dopo casi di Malaria di importazione in pazienti non immuni [94] e successivamente riscontrata anche in pazienti pediatrici residenti in aree endemiche. [5] La fisiopatologia che sottende tale fenomeno non è stata ancora completamente chiarita ma, secondo l'ipotesi prevalente, l'emolisi sarebbe correlata allo specifico meccanismo d'azione dei derivati dell'artemisinina ed al loro effetto "salvavita". La rapida attività schizonticida delle artemisinine è infatti generalmente seguita dal fenomeno del "pitting", ossia dalla rimozione dei parassiti non vitali dal citoplasma eritrocitario, nel corso del passaggio attraverso il microcircolo splenico. Nel corso di tali eventi l'eritrocita subirebbe un danno cellulare tale da comprometterne le normali caratteristiche fisiologiche di elasticità e deformabilità e da ridurre drasticamente la sopravvivenza media. In questo senso, l'emolisi tardiva sarebbe il risultato della distruzione sincrona degli eritrociti precedentemente parassitati e irrimediabilmente danneggiati nel corso dell'infezione malarica e del suo trattamento. A supporto di tale ipotesi, vi è l'osservazione che l'emolisi tardiva post-artesunato si verifica più frequentemente nei casi di malaria grave associata ad iperparassitemia. Ciononostante, sono stati descritti casi di emolisi tardiva anche in seguito a casi di malaria non complicata, trattati con derivati dell'artemisinina somministrati per via orale. L'emolisi tardiva post-artesunato (*post artesunate delayed haemolysis – PADH*) è definita clinicamente come una riduzione $> 10\%$ della concentrazione di emoglobina rispetto al valore basale, insorta dopo almeno 7 giorni dall'inizio della terapia con derivati dell'artemisinina, non correlata alla presenza di infezione attiva da plasmodi ed associata a segni laboratoristici di emolisi (LDH > 390 UI/l o incremento $> 10\%$ rispetto al valore basale, oppure aptoglobina < 0.1 g/l). [95] Sebbene non esistano al momento linee

guida specifiche per la diagnosi ed il trattamento della PADH, è attualmente raccomandato un attento e prolungato follow-up dei pazienti trattati con derivati dell'artemisinina, specialmente in caso di iperparassitemia basale e di utilizzo di artesunato ev. Infatti la PADH insorge mediamente dopo 14 giorni dall'inizio della terapia con artemisinine, ma può comparire più tardivamente. In caso venga riscontrata un'anemia emolitica, andranno inoltre attentamente indagate le possibili diagnosi alternative e in particolare la recrudescenza dell'infezione malarica, il “*relapse*” (in caso di infezione da *P.vivax* o *P.ovale*), la reinfezione (in aree endemiche) e le altre cause di emolisi (deficit enzimatici, emolisi auto-immune, ecc...). Il trattamento è di supporto e basato sull'utilizzo di emotrasfusioni di emazie concentrate, sebbene siano stati riportati numerosi casi di anemia grave trattati “empiricamente” con terapia steroidea sistemica. Frequentemente, la decisione di iniziare lo steroide era stata basata sulla positività del test di Coombs diretto, che individua la presenza di immunoglobuline a livello della membrana eritrocitaria, suggerendo una possibile patogenesi immuno-mediata. In generale, con il supporto adeguato, la prognosi è favorevole, con totale remissione del quadro clinico nell'arco di poche settimane.

TABELLE

**Tabella 1. Dosaggio di piperachina + diidroartemisinina (Eurartesim®, cpr 160/20 o 320/40)*
Dosaggio secondo scheda tecnica**

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		
	Durata terapia: 3 giorni		
	Piperachina	Diidroartemisinina	
Da 5 a <7	80	10	½ compressa da 160mg/20 mg
Da 7 a <13	160	20	1 compressa da 160mg/20 mg
Da 13 a <24	320	40	1 compressa da 320mg/40 mg
Da 24 a <36	640	80	2 compresse da 320mg/40 mg
Da 36 a <75	960	120	3 compresse da 320mg/40 mg
>75	1280	160	4 compresse da 320mg/40 mg

Dosaggio secondo OMS 2025

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		
	Durata terapia 3 giorni		
	Piperachina	Diidroartemisinina	
Da 5 a <8	160	20	1 compressa da 160mg/20 mg
Da 8 a <11	240	30	1+1/2 compressa da 160mg/20 mg
Da 11 a <17	320	40	1 compressa da 320mg/40 mg
Da 17 a <25	480	60	1+1/2 compressa da 320mg/40 mg
Da 25 a <36	640	80	2 compresse da 320mg/40 mg
Da 36 a <60	960	120	3 compresse da 320mg/40 mg
Da 60 a <80	1280	160	4 compresse da 320mg/40 mg
>80	1600	200	5 compresse da 320mg/40 mg

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.

Tabella 3. Dosaggio di Atovaquone più proguanile.

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 (<i>Malarone bambini</i> ® cpr, 62,5+25 mg)	Bambini 5-8 Kg: 2 cpr in unica somministrazione per 3 gg Bambini 9-10 Kg: 3 cpr in unica somministrazione per 3 gg

•

Tabella 4. Dosaggio di Chinino solfato (da associare Doxyciclina/Clindamicina)

Chinino (<i>Chinino galenico</i> ® cpr, 250 mg)	Adulti: 750 mg ogni 8 ore/die per 7gg Bambini: 10 mg/Kg x ogni 8 ore/die per 7 gg
--	--

Tabella 5. Dosaggio di Doxyciclina

Doxyciclina (<i>Bassado</i> ® cpr, 100 mg)	Adulti: 100mg x 2/die per 7gg Bambini: >12 anni 2,2mg/Kg x2/die per 7gg
---	--

Tabella 6. Dosaggio di Clindamicina .

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

Tabella 7. Meflochina Dose terapeutica totale*

Peso corporeo	Pazienti non immuni	Pazienti parzialmente immuni
<20 Kg**	¼ compressa	¼ di compressa
20-30 Kg	2-3 compresse	1/2-2 compresse
31-45 Kg	3-4 compresse	2-3 compresse
46-60 Kg	5 compresse totali	3 compresse totali
>60Kg***	6 compresse totali	4 compresse totali

*Se la dose terapeutica totale viene suddivisa in 2-3 somministrazioni con un intervallo di 6-8 ore è possibile ridurre l'incidenza o la gravità degli effetti collaterali. Cioè se la dose totale prevede 6 compresse è più tollerato assumerle 3 compresse subito, 2 compresse dopo 6/8 ore e 1 compressa dopo altre 6/8 ore.

** L'esperienza con Lariam nei bambini di età inferiore a 3 mesi o di peso inferiore a 5 kg è limitata.

*** Non ci sono esperienze specifiche con dosaggi complessivi superiori a 6 compresse in pazienti con peso molto elevato.

Tabella 8: dosaggio primachina per ridurre trasmissibilità

Peso (Kg)	Singola dose di primachina (mg base) Una cp contiene 7.5mg base)
Da 10 a <25	3.75
Da 25 a <50	7.5
Da 50 a 100	15

Tabella 9. Strategie di trattamento della Malaria NON complicata da *P.Falciparum* in Gravidanza

Malaria Non Complicata da <i>P.Falciparum</i> in gravidanza		
Trattamento	Primo Trimestre	Secondo e Terzo trimestre
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chinino + Clindamicina per 7 giorni 2. Artemether + lumefantrina * 	ACT per 3 giorni Le opzioni Includono: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diidroartemisinina+piperachina 2. Artemether + lumefantrina 3. Artesunato + meflochina

*secondo le linee guida WHO 08/2025

Tabella 10 Dosaggio di cloroquina

Cloroquina (Cloroquina Bayer®, cpr 250 mg, di cui 150mg di cloroquina base)	Adulti e Bambini: 10mg/Kg il I° e II° giorno e 5mg/Kg il III° giorno*
Idrossicloroquina (Idrossicloroquina solfato, cpr 200mg)	Oppure Adulti e Bambini: 10mg cloroquina base/Kg seguiti da 5mg/Kg dopo 6-24-48h** (per Idrossicloroquina dose massima totale 2g)

*OMS 2025

**scheda tecnica

Peso corporeo	Numero di compresse sia di cloroquina che di idrossicloroquina		
	1° giorno	1° giorno (6 ore dopo)	2°-4° giorno
≥ 25-<38Kg	2 compresse	1 compressa	1 compressa
≥ 28-<55Kg	3 compresse	1+1/2 compressa	1+1/2 compressa
>55Kg	4 compresse	2 compresse	2 compresse

Tabella 11. Strategie di trattamento della Malaria NON complicata da *P.vivax*, *P.ovale*, *P. malariae* e *P.knowlesi* in gravidanza

	Primo Trimestre	Secondo e Terzo trimestre
<i>Non-falciparum</i>	Cloroquina Se <i>Cloroquina resistente</i> : Chinino o arthemeter- lumefantrina * Aggiungere dopo il parto/allattamento primachina x 14 giorni	ACT o Cloroquina Se cloroquina-resistente: ACT Aggiungere dopo il parto/allattamento primachina x 14 giorni

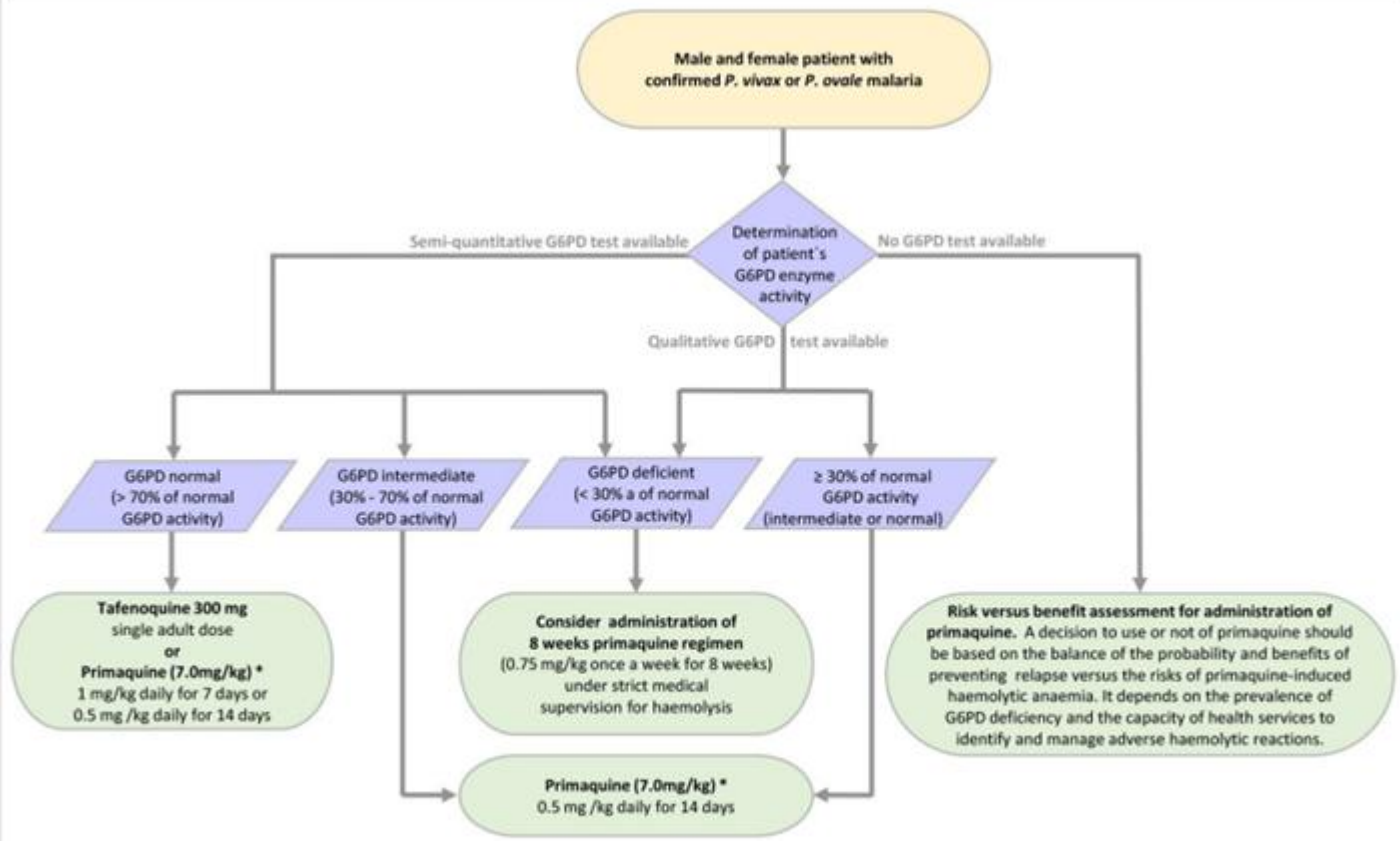
*OMS 2025

Tabella 12. Dosaggio di primachina senza deficit di G6PDH

Primachina (<i>Primaquine</i> ® cpr, 15 mg di primachina base)	Adulti e Bambini: 0.5 mg/kg/die per 14 gg o 1mg/Kg/die per 7 giorni (totale 7mg/Kg)* Oppure 0.25mg/Kg/die per 14 giorni o 0.5mg/Kg/die per 7 giorni o **
---	--

*Africa, Oceania, Sud Est Asia **subcontinente indiano o americane per il diverso rischio di recidive

Therapeutic pathways of *Plasmodium vivax* or *Plasmodium ovale* anti-relapse treatment options with 8-aminoquinolines in relation to G6PD testing availability and test result



All patients administered primaquine or tafenoquine should be counselled on the risk as well as signs and symptoms of haemolysis; specific attention should be paid to individuals most at risk i.e. all deficient individuals and females with intermediate enzyme activity

* Primaquine (3.5mg/kg) given as either 0.5 mg/kg/day for 7 days or 0.25mg/kg daily for 14 days may be used in the Indian subcontinent and the Americas where the absolute benefit of high dose may be small depending on the sensitivity of local *P. vivax* strains to 8-aminoquinolines anti-relapse therapy

Tabella 14. Definizione di Malaria grave da *P.falciparum* secondo OMS 2025

CRITERI CLINICI	CRITERI LABORATORISTICI
Alterazione stato di coscienza (GCS<11 o BCS < 3 nei bambini)	Bilirubina tot >3mg/dl con parassitemia > 0.2% o > 10000/mmc
Prostrazione che impedisce di stare seduti o di camminare senza ausilio	Ipoglicemia (<40mg/dl)
Convulsioni (>2 episodi/24h)	Acidosi metabolica (HCO ₃ ≤ 15mmol/L o lattati ≥5 mmol/L o BE >8mEq/L)
Ipotensione (PAS <80mmHg negli adulti, <70mmHg nel bambino)	Anemia (adulti Hb <7g/dl o Ht <20%; nei bambini Hb <5g/dl o Ht < 15%) con parassitemia > 0.2% o > 10000/mmc
Oliguria <400ml/24h	Emoglobinuria
ARDS o edema polmonare	Insufficienza renale (creatinina ≥3mg/dl)
Difficoltà respiratoria (sO ₂ %<92% in AA e FR >30/min)	Parassitemia >5% (>250000/mmc)*
Sanguinamento spontaneo (gengivale, congiuntivale, nasale, intestinale)	

*secondo i criteri OMS 2025 la parassitemia dovrebbe essere >10% o > 500000/mmc MA secondo i CDC si può considerare grave una parassitemia >5% e nelle regioni non endemiche è verosimile che si possa considerare grave anche una parassitemia >2% (>10000/mmc)

Tabella 15. Dosaggio di Artesunato secondo scheda tecnica

Artesunato	Adulti e bambini (di tutte le età): 2.4 mg/kg in 50 cc NaCl 0.9% in massimo 5 minuti				
	Tempo 0	Dopo 12h	Dopo 24h	Dopo 48h	Dopo 72h
Fiale 60mg o 110mg	Dosaggio 2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg

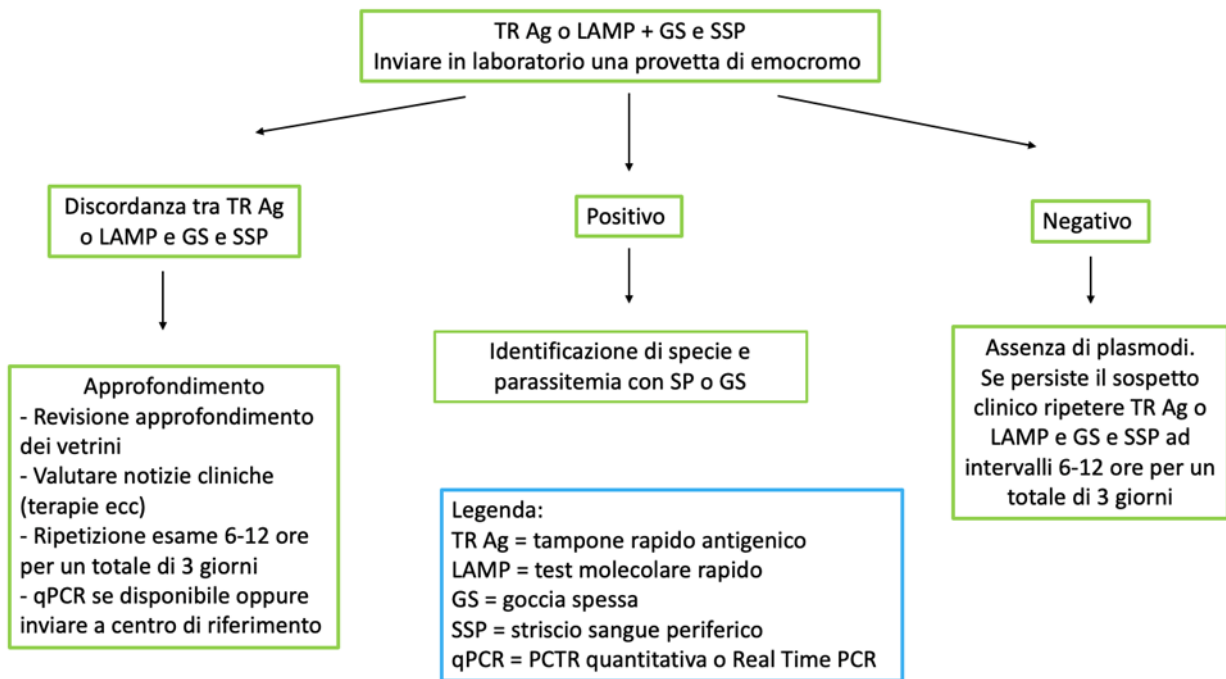
Dosaggio di Artesunato secondo OMS

Artesunato	Adulti e bambini (>20Kg): 2.4 mg/kg in 50 cc NaCl 0.9% in massimo 5 minuti				
	Tempo 0	Dopo 12h	Dopo 24h	Dopo 48h	Dopo 72h
Fiale 60mg o 110mg	Dosaggio 2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg	2.4 mg/kg
	Bambini <20Kg: 3mg/Kg				

Tabella 16. Dosaggio di Chinino dicloridrato fiale ev

Chinino dicloridrato fiale 500mg in 2 ml	Dose carico	Dose ogni 8 ore
	20mg/kg	10mg/Kg
	Infondere in 4 ore per evitare ipotensione	

Algoritmo diagnostico



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) 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 tutt'ora 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 artesunato. 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.

__/__/__

Firma del medico

Firma del paziente

Preparazione Artesunato ev

Artesunate 60 mg for injection WHOPAR part 4 November 2015 (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.), MA051 Sections 4 & 5 updated: January 2020

Ogni fiala contiene 60mg di artesunato.

A causa dell'instabilità dell'artesunato in soluzioni acquose, deve essere utilizzata la soluzione ricostituita entro un'ora dalla preparazione. Pertanto deve essere calcolata la dose richiesta di artesunato (dose in mg = peso del paziente in kg x 2,4) e il numero di flaconcini di artesunato necessari dovrebbe essere determinato prima di ricostituire la polvere 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 fisiologica. In questo modo si ottengono 6ml di una soluzione ad una concentrazione pari a 10mg/ml per ogni singola fiala.
- 3) Preparare in tale modo la quantità di farmaco necessaria. La soluzione di artesunato ricostituita dovrebbe sempre essere utilizzata immediatamente e scartata se non utilizzata entro un'ora.
- 4) Prelevare il volume richiesto di soluzione di artesunato dal flaconcino con una siringa e poi iniettare lentamente per via endovenosa, nell'arco di 1-2 minuti.

Il volume della soluzione richiesta (ml) sarà:

$$\text{Volume (ml)} = [\text{dose (mg)}] / 10$$

Artesun® 60mg NON deve essere somministrato come flebo endovenosa

Se si utilizza Artesunate Amivas fiale 110mg

(Produttore: MIAS Pharma Limited, Irlanda;

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Amivas Ireland Ltd, 7 Durands Court, Parnell Street, Waterford, Irlanda)

Per ricostituire il medicinale, prelevare 11 mL del solvente fornito (tampono sodio fosfato 0,3 M) con un ago e una siringa. Iniettare nel flaconcino contenente la polvere di artesunato (la concentrazione

finale di artesunato è di 10 mg/mL dopo la ricostituzione). Ruotare delicatamente per 5-6 minuti fino alla completa dissoluzione della polvere. Non agitare.

Ispezionare visivamente la soluzione all'interno del flaconcino per assicurarsi che non rimangano particelle visibili e che non vi sia alterazione del colore. Non somministrare se la soluzione presenta alterazione del colore o contiene particelle visibili.

Iniettare la soluzione del medicinale ricostituita per via endovenosa come bolo lento nell'arco di 1-2 minuti. Non somministrare tramite infusione endovenosa continua.

Il regime posologico raccomandato è 0, 12, 24 e 48 ore, quindi una volta al giorno fino a quando il paziente è in grado di tollerare un farmaco antimalarico orale alternativo.

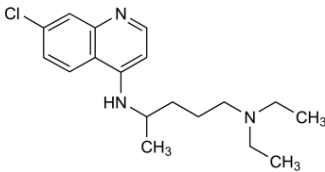
Artesunate Amivas contiene anche 193 mg di sodio per dose singola raccomandata per un adulto di 60 kg, equivalenti al 9,6% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS, pari a 2 g di sodio per un adulto. Poiché la prima e la seconda dose sono raccomandate a 12 ore di distanza, nei giorni in cui vengono somministrate due dosi in un periodo di 24 ore la dose sarebbe pari a 386 mg di sodio al giorno, corrispondente al 19,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS, pari a 2 g di sodio per un adulto.

Conservazione della soluzione di Artesunate Amivas ricostituita

Una volta ricostituita, la soluzione di Artesunate Amivas deve essere somministrata entro 1,5 ore dalla preparazione. Eliminare la soluzione inutilizzata in conformità alle linee guida locali.

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 maggiorparte 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*.

Sicurezza

Alle dosi utilizzate per il trattamento o la profilassi di *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, la cloroquina è considerata sicura in gravidanza. [25,64]

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: opacamente 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.

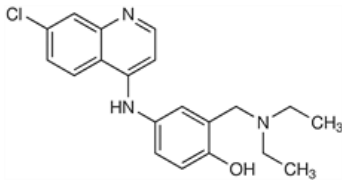
Interazioni

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 dev'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 e' 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'amodiachina è un farmaco con struttura e meccanismo di azione simile alla cloroquina . E' particolarmente attiva in vitro e in vivo su ceppi di P. falciparum resistenti alla cloroquina. Non è indicata nella profilassi antimalarica in quanto il suo impiego È stato associato a casi di agranulocitosi.

Indicazione

Insieme ad artesunato (comprese con artesunato/amodiachina 50mg/150mg o 100mg/300mg) è indicata per il trattamento della malaria non complicata da *P.falciparum* cloroquina-resistente o *P.vivax* ed è considerata efficace contro *P.ovale*, *P.knowlesi* e *P. malariae*. Non va somministrata nei pazienti con storia di epatotossicità, malattie epatiche, neutropenia e retinopatia.

Formulazione

- 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 dell'amodiachina. Sia l'amodiachina che la desetilamodiachina sono state riscontrate nelle urine diversi mesi dopo l'assunzione.

Effetti indesiderati

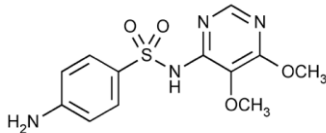
Gli effetti indesiderati dell'amodiachina sono simili a quelli della cloroquina. Rispetto alla cloroquina, l'amodiachina è associata a meno prurito e risulta più palatabile, ma è correlata a un rischio di agranulocitosi molto più elevato e, in misura minore, a epatite quando utilizzata a scopo profilattico. 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'acido p-aminobenzoico. I sulfonamidi sono inibitori competitivi della diidropteroato sintetasi, l'enzima batterico responsabile dell'incorporazione del p-aminobenzoico nella sintesi dell'acido folico nei batteri e nei parassiti. È attiva principalmente contro gli stadi tardivi dei parassiti asessuati.

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.

- compresse da 500 mg di sulfadossina and 25 mg of pirimetamina.
- fiale da 500 mg di sulfadossina and 25 mg di pirimetamine in 2.5 ml di soluzione iniettabile per via intramuscolare.

Può essere usata con artesunato per il trattamento di malaria non complicata nelle aree in cui non vi è la resistenza alla sulfadossina.

Farmacocinetica

La sulfadossina viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione viene raggiunto circa 4 ore dopo la 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.

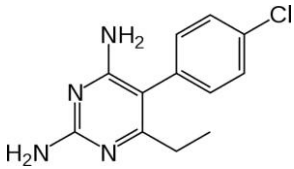
Apparato urinario. L'ipersensibilità alla sulfadossina può causare anche nefrite interstiziale, dolore nella regione lombare, ematuria e oliguria. Queste manifestazioni sono dovute alla formazione di cristalli nelle urine e possono essere evitate mantenendo il paziente ben idratato per aumentare la diuresi.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

Patologie del sistema emoinfopoietico. 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 sporozoitii nella zanzara. È efficace contro tutti e quattro i plasmodi patogeni per l'uomo, sebbene siano emerse rapidamente delle resistenze al farmaco. E' 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.

- compresse da 500 mg di sulfadossina and 25 mg of pirimetamina.
- 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

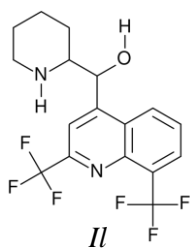
Il sovradosaggio del farmaco può avere come conseguenza effetti gastrointestinali e alterazioni del sistema nervoso centrale come vomito, eccitabilità e convulsioni. Si possono associare inoltre tachicardia, depressione respiratoria, collasso circolatorio, e morte.

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.

E' solubile in alcol ma solo scarsamente solubile nell'acqua.

E' necessario conservarla al riparo dalla luce.

farmaco è attivo contro tutte le forme di malaria.

Indicazioni

La meflochina è uno schizonticida indicato per la profilassi e, da sola o in combinazione con artesunato, per la terapia 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).

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

Se somministrata insieme ad artesunato si consigliano le combinazioni a dosi fisse. In commercio ci sono composizioni fisse: artesunato/meflochina (200mg/250mg: 1cp/die per 3 giorni)

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. La co-somministrazione con diidroartemisina non comporta alcuna modifica della farmacocinetica, mentre risulta diminuita la C max della meflochina se co-somministrata con artesunato. In questi casi si consiglia di somministrare la meflochina il secondo giorno di terapia con artesunato

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. È 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.

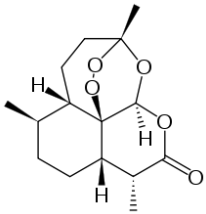
L'uso a lungo termine di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, ha ridotto le concentrazioni plasmatiche e l'emivita di eliminazione della meflochina.

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

6.1 Artemisinina

Peso molecolare: 282.3



L'artemisinina, conosciuta anche come qinghaosu, è un endoperossido sesquiterpene lattone estratta dalle foglie dell'Artemisia annua. E' usata in Cina per il trattamento della febbre da più di mille anni. E' 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:

- Compresse e capsule contenenti 250 mg di artemisinina.
- 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

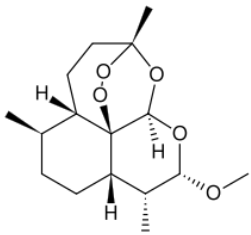
la maggior parte degli studi non abbia rilevato alcuna anomalia elettrocardiografica. L'unico effetto avverso potenzialmente grave che è stato riportato è una reazione di ipersensibilità di tipo 1 in approssimativamente 1 paziente su 3000. La neurotossicità è stata riportata in studi su modelli animali, 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'artemether è l'etere metilico liposolubile della diidroartemisinina.

E' due-tre volte meno attiva della diidroartemisinina, suo metabolita. È attiva sia sulle forme ad anello, sugli schizonti e sui gametofiti riducendo quindi anche la trasmissione. Può

essere somministrato come iniezione

intramuscolare di soluzione oleosa oppure per via orale.

È disponibile anche in coformulazione con lumefantrina per terapia combinata (Coartem® o Riamet®).

Indicazioni

Malaria grave da *P.Falciparum* in alternativa ad artesunato e.v. quando quest'ultimo non sia disponibile. Nelle formulazioni orali a dose fissa con lumefantrina è indicato per il trattamento della malaria non complicata da *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* o *P.knowlesi*.

Formulazione

- Capsule contenenti 40 mg di artemether.
- Compresse contenenti 50 mg of artemether.
- 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:

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

Farmacocinetica

Il picco di concentrazione plasmatica si verifica circa 2–3 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

E' generalmente ben tollerato sia dopo somministrazione orale che intramuscolo. Ha effetti collaterali simili agli altri derivati dell'artemisinina, includendo reticolo citopenia, neutropenia, ipertransaminasemia, lievi disturbi gastrointestinali. A volte si può osservare bradicardia o lieve allungamento del QT. Mentre in studi sperimentali sugli animali ha mostrato provare neurotossicità dopo somministrazione parenterale, studi clinici, neurofisiologici in uomini non hanno mostrato effetti simili.

Cautela nell' insufficienza renale. IN questi casi si osserva un aumento della concentrazione plasmatica, un minor volume di distribuzione e una più lunga emivita per un aumentato tempo di eliminazione.

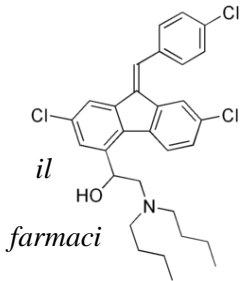
Interazioni

Non conosciute. Vedi tabella

6.2.1 Artemether - Lumefantrina (benflumetol)

Per artemether vedi 6.2

Lumefantrina Peso molecolare: 528.9



*La lumefantrina appartiene al gruppo degli arilaminoalcoli utilizzati nel trattamento della malaria, tra i quali si annoverano anche chinino, la meflochina e l'alofantrina. Il meccanismo d'azione della lumefantrina è simile a quello dei suddetti congeneri. È disponibile solo in coformulazione con artemether da somministrarsi per via orale. È altamente efficace nei confronti dei ceppi multiresistenti di *P. falciparum*.*

Formulazione

Disponibile solo in preparazione orale coformulata con artemether.

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

Farmacocinetica

La biodisponibilità del farmaco è variabile ed essendo lipofilica, 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.

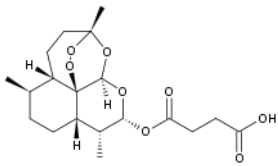
Interazioni

Si raccomanda di evitare l'assunzione di artemether /lumefantrina in concomitanza con: succo d'uva; 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 metoprololo 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. Cautela nella somministrazione di artemether-lumefantrina in persone con età > di 65aa o bambini di peso < 5Kg.

6.3 Artesunate

Peso molecolare: 284.4



L'artesanate è il sale sodico del'estere succinico dell'artemisina. È idrosolubile ma scarsamente stabile in soluzioni acquose a pH acido o neutro. Può essere somministrato per via orale, rettale, intramuscolare o endovenosa. Al momento non sono disponibili coformulazioni.

Indicazioni

Artesunato parenterale (endovena o intramuscolare) è indicato per il trattamento della malaria grave. Artesunato-amodiachina, artesunato-meflochina o artesunato-sulfadossin/pirimetamina sono il trattamento per la malaria non complicata da *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.knowlesi* o *P.malariae*.

Formulazione

- Compresse contenenti 50 mg o 200 mg di artesunato sodico.
- Fiale per via intramuscolare o per via endovenosa contenenti 60 mg artesunato con una fiala a parte contenente soluzione 5% di bicarbonato di sodio.
- Capsule rettali contenenti 100 mg o 400 mg di artesunato sodico.

Farmacocinetica

L'artesunato 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'artesanate 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.

Utilizzo in gravidanza

Negli esperimenti sugli animali, la tossicità fetale è dose dipendente ed è stata osservata dopo somministrazione nel primo trimestre di gravidanza. [26]

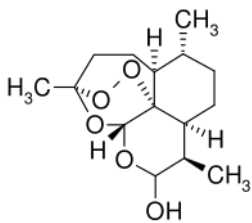
Non vi è evidenza che i derivati dell'artemisinina siano teratogeni nell'uomo, ma l'esperienza è ancora limitata. Mentre il possibile rischio di teratogenicità ne limita l'uso nelle donne nel primo trimestre di gravidanza nel caso di malaria non complicata, il trattamento con artesunato è raccomandato nella malaria grave, come farmaco salva vita per la madre. L'artesunato è stato utilizzato con successo e sicurezza nel secondo e terzo trimestre di gravidanza [26]

Interazioni

Non conosciute.

6.4 Diidroartemisinina-piperachina

Peso molecolare: 284.4

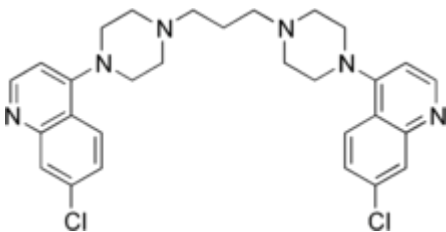


Diidroartemisinina è il principale metabolita attivo dei derivati dell'artemisinina, ma può essere essa stessa somministrata come farmaco anche per via orale rettale. E' relativamente insolubile in acqua richiede una formulazione con eccipienti adeguati perché venga assorbita. Raggiunge effetto curativo paragonabile a quello dell'artesunato. Attualmente è in corso di valutazione la formulazione in dose fissa con piperachina, che potrebbe rappresentare una nuova, promettente combinazione terapeutica basata sull'artemisinina e i suoi derivati (ACT).

Peso molecolare: 535.5

La piperachina è altamente efficace nella

Malaria clorochino resistente



Formulazione

- Compresse contenenti 20 mg, 60 mg or 80 mg di diidroartemisinina.
- Supposte contenenti 80 mg di diidroartemisinina.

• Eurartesim: diidroartemisina 40mg-piperachina 320mg, oppure diidroartemisina 20mg-piperachina 160mg. Quest'ultimo va assunto per via orale con acqua e senza cibo. Ciascuna dose deve essere assunta almeno 3 ore dopo l'ultima assunzione di alimenti. Non devono essere assunti alimenti nelle 3 ore successive a ciascuna dose.

Nelle ultime linee guida del WHO per i bambini con peso corporeo <25Kg dovrebbero ricevere di diidroartemisina una dose minima di 2.5mg/Kg/die e di piperachina pari a 20mg/Kg/die per un totale di 3 giorni; (dosaggi leggermente più elevati di quelli indicati per gli adulti).

E' utilizzato per il trattamento della malaria da *P. falciparum* non complicata e per la malaria da *P. vivax*. In quest'ultimo si ricorda che in Italia il farmaco è off label per la malaria non *falciparum* per cui va fatto firmare al paziente il consenso informato. Probabilmente sarebbe efficace anche per *P. ovale*, *malariae* e *knowlesi*.

Farmacocinetica

La diidroartemisina-piperachina è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica dopo circa 1-3 ore per la diidroartemisina e di 3-6 ore per la piperachina. 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. L'eliminazione della diidroartemisina è molto più rapida (circa 1 ora) rispetto alla piperachina (2-4 settimane)

Effetti indesiderati

Vedi artemisinina.

Sebbene non ci siano evidenze di cardiotoxicità la piperachina può allungare il QT per cui va utilizzata con cautela nelle persone che hanno un allungamento del QT congenito o assumano farmaci che prolunghino il QT. Questi comprendono (a titolo non esaustivo):

- antiaritmici (ad es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo)
- neurolettici (ad es. fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide o tioridazina), medicinali antidepressivi
- **alcuni medicinali antimicrobici inclusi medicinali delle seguenti classi:**
- macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina),
- fluorochinoloni (ad es. moxifloxacina, sparfloxacina),
- **medicinali antimicotici imidazolici e triazolici**

- **e anche pentamidina e saquinavir**
- alcuni antistaminici non sedativi (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina)
- cisapride, droperidolo, domperidone, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadone, alcaloidi della vinca, arsenico triossido.

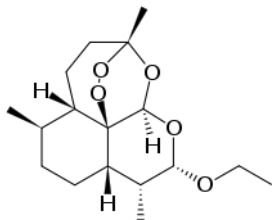
Trattamento recente con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, che potrebbero essere ancora presenti nella circolazione nel momento in cui viene iniziata l'assunzione di Eurartesim (ad es. meflochina, alofantrina, lumefantrina, cloroquina, chinino e altri medicinali antimalarici) tenendo conto della loro emivita di eliminazione.

Interazioni

Non conosciute.

6.5 Artemotil

Peso molecolare: 312.4



L'artemotil è l'etere etilico dell'artemisinina ed è strettamente legato al più largamente impiegato artemether. È liposolubile, e pertanto insolubile in acqua. Viene somministrato unicamente per via intramuscolare.

Formulazione

- Fiale contenenti in 50 mg di artemotil 1 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

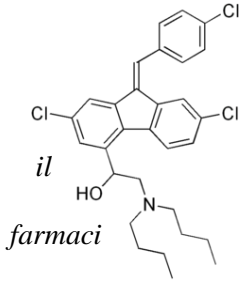
Vedi artemisinina.

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 chinino, la meflochina e l'alofantrina. Il meccanismo d'azione della lumefantrina è simile a quello dei suddetti congeneri. È disponibile solo in coformulazione con artemether da somministrarsi per via orale. È altamente efficace nei confronti dei ceppi multiresistenti di *P. falciparum*.*

Formulazione

Disponibile solo in preparazione orale coformulata con artemether.

- Coartem® 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.

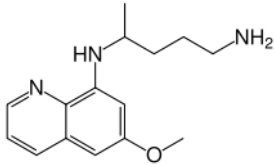
Interazioni

Si raccomanda di evitare l'assunzione di artemether /lumefantrina in concomitanza con: succo d'uva; 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 metaprolo 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. È utilizzata per ottenere la cura radicale della malaria da *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'azione è sconosciuto.*

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 o ad ACT per eliminare le forme eritrocitarie.

Formulazioni

- Compresse contenenti 5.0 mg, 7.5 mg o 15.0 mg di primachina. La dose raccomandata è di 0,25mg/Kg/die per 14 giorni nella malaria da *P.vivax* e *P.ovale* nelle aree a clima temperato e 0,5mg/Kg/die nelle infezioni frequentemente recidivanti. WHO raccomanda una singola e bassa dose 0,25mg/Kg per ridurre la trasmissione di *P.falciparum* nelle aree con resistenza ad artemisinina.

Farmacocinetica

La primachina è rapidamente assorbita dal tratto intestinale. Il picco di concentrazione plasmatica si verifica circa 1–2 ore dopo la somministrazione, e quindi si riduce con una emivita di eliminazione intono alle 3–6 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 pentosofosfati eritrocitaria del metabolismo del glucosio, o alcuni tipi di emoglobinopatie. Nei pazienti con la variante africana del deficit di G6PD, la

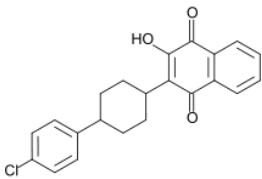
somministrazione di cicli standard di trattamento con primachina solitamente induce un'anemia benigna e autolimitantesi. L'emolisi è proporzionale alla dose, alla durata di esposizione e al grado di deficit di G6PDH. Nelle varianti Mediterranea e Asiatica, l'emolisi può essere molto più severa. Dosi 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 sovraddosaggio può risultare in una leucopenia, agranulocitosi, sintomi gastrointestinali, anemia emolitica e metaemoglobinemia con cianosi. Fortunatamente la primachina è rapidamente eliminata così che l'emolisi si interrompe nel momento in cui il farmaco viene interrotto. Non va somministrato in gravidanza e durante l'allattamento

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'atovaquone è un diidronaftochinone attivo contro tutti i plasmodi. Inibisce inoltre lo sviluppo parassitario preeritrocitario nel fegato e lo sviluppo di oocisti nella zanzara. È disponibile in 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, in associazione a proguanil, per la profilassi della malaria e il trattamento in fase acuta della malaria non complicata da *P. falciparum* nelle aree non endemiche; oppure in associazione ad artesunato e primachina come alternativa dove non vi sono altri farmaci disponibili. 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®.

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

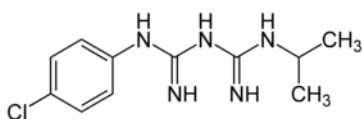
L'atovaquone diminuisce il metabolismo di zidovudina e cotrimossazolo.

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 "poor metabolizers" e possiedono una capacità di biotrasformazione del proguanile in cicloguanile considerevolmente ridotta.

Indicazioni

Il meccanismo d'azione del proguanile attraverso il suo metabolita cicloguanile è l'inibizione della diidrofolato reduttasi, che interrompe la sintesi del deossitimidilato. Il proguanile ha anche un'attività antimalarica indipendente dalla sua metabolizzazione in cicloguanile, e il proguanile, 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 proguanile vengano usati in associazione.

Formulazioni

In coformulazione con atovaquone, Malarone®:

- compresse rivestite da film contenenti 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanile cloridrato per adulti.
- compresse contenenti 62.5 mg di atovaquone e 25 mg di proguanile cloridrato per uso pediatrico.

Farmacocinetica

Il proguanile 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 proguanile è metabolizzato dal fegato nel suo metabolita attivo, il cicloguanile, e il picco di concentrazione plasmatici di proguanile si verifica circa un'ora dopo quello del proguanile. L'emivita di eliminazione sia del proguanile 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. In questi casi può provocare con più facilità pancitopenia, probabilmente a causa di un accumulo di farmaco.

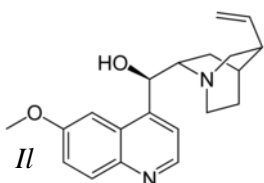
Interazioni

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. Le concentrazioni plasmatiche di atovaquone e proguanil nelle donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza sono approssimativamente metà di quelle degli adulti non in gravidanza (con o senza cibo) come risultato di un più ampio volume di distribuzione e una incrementata clearance orale. Cautela, quindi, nelle donne in gravidanza che rimangono più suscettibili all'infezione malarica o ad un fallimento terapeutico.

11 Chinino

Peso molecolare: 324.4



Il chinino è un alcaloide derivato dall'albero della china (Cincona). Si possono estrarre 4 diversi alcaloidi: il chinino (l'alcaloide principale), la chinidina, la cinchonina e la cinchonidina. chinino è l'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:

- Compresse contenenti 250 mg di chinino solfato, Chinina Solfato®.
- 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. E' 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 (2–7% 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

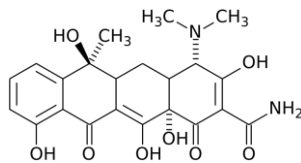
La somministrazione di chinino causa abitualmente una serie di sintomi nota come cinchonismo, caratterizzata nella sua forma più lieve da tinniti, disturbi della percezione dei toni alti, cefalea, nausea, confusione mentale e disforia, e a volte, disturbi della visione. Manifestazioni più severe includono 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 ("black water fever") 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 oculari tossicità, tra cui cecità a causa di tossicità retinica diretta, e cardiotoxicità, e può risultare fatale. Gli effetti cardiotoxici 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, della 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 tetraciclina sono un gruppo di antibiotici originariamente derivate dalla specie Streptomyces, ma utilizzate per lo più in forma sintetica. Le tetraciclina 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 tetraciclina 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 tularemia, peste e colera. La doxiciclina è una tetraciclina sintetica con un'emivita prolungata che rende gli schemi terapeutici più maneggevoli.

Formulazioni

- 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

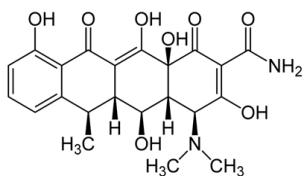
Tutte le tetracicline hanno un profilo di effetti indesiderati simile. Gli effetti gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea sono comuni, specialmente ad alte dosi, e sono legati a irritazione della mucosa. Sono stati inoltre riportati bocca asciutta, glossite, stomatite, disfagia, e ulcere oro-esofagee. 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 documentata un aumento della pressione intracranica. L'uso di tetracicline in gravidanza è stato inoltre associato a insorgenza di stitichezza 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 -lattamici. 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 controindicate 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 Doxiciclina

Peso molecolare: 444.4



La doxiciclina 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. E' relativamente insolubile in acqua, ma molto liposolubile. Può essere somministrata per via orale o endovenosa.

Formulazioni

- Capsule e compresse contenenti 100 mg di doxiciclina cloridrato.

Indicazioni

E' indicata come profilassi per la malaria o, insieme al chinino e all'artesunato, come trattamento della malaria da *P.falciparum* non complicata.

Farmacocinetica

La doxiciclina viene quasi completamente assorbita dal tratto gastrointestinale, e il suo assorbimento non viene significativamente influenzato dalla presenza di cibo. Il latte e i latticini ne riducono l'assorbimento. 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 doxiciclina viene escreto con le urine, e una percentuale anche maggiore se le urine

vengono alcalinizzate. La doxiciclina potrebbe accumularsi nel paziente con insufficienza renale. In ogni modo la percentuale maggiore del farmaco viene escreta con le feci.

Effetti indesiderati

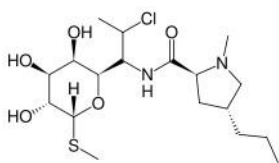
Sono gli stessi descritti per la tetraciclina. Gli effetti gastrointestinali risultano minori, sebbene le ulcere oro-esofagee possano comunque rappresentare un problema se il farmaco viene assunto con una quantità di acqua insufficiente. Effetti comuni possono essere enterocolite, reazioni cutanee, rash, dermatite esfoliativa e fotosensibilità. Ricordare ai pazienti di non esporsi al sole durante la terapia con doxiciclina. 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. Cautela nel somministrare doxiciclina ai pazienti con disturbi gastrointestinali (più a rischio di colite pseudomembranosa) e di LES (peggioramento della malattia di base)

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. È molto solubile in acqua. 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*. È utilizzata in associazione ad artesunato o chinino sia per la malaria grave che per la non complicata

Formulazioni

- 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 2–3 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 2–20% dei pazienti. In alcuni può verificarsi anche colite pseudo membranosa o colite da *cl difficile* durante o dopo il trattamento. 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.

BIBLIOGRAFIA

1. World Malaria Report 2025
2. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. *Cell*. 2016 Oct 20;167(3):610-624
3. Dayananda KK, Achur RN, Gowda DC. Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of Plasmodium vivax Malaria. *J Vector Borne Dis*. 2018 Jan-Mar;55(1):1-8
4. Abba K, Deeks JJ, Olliaro P, Naing CM, Jackson SM, Takwoingi Y, Donegan S, Garner P. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated P. falciparum malaria in endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;2011(7)
5. WHO Guidelines for Malaria, 13 August 2025
6. Griffith KS, Lewis LS, Mali S. Treatment of Malaria in the United State. A systematic review. *JAMA*, 2007; Vol 297(20): 2264-2277
7. Eurartesim, European Medicines Agency (EMA), ultimo accesso su <http://www.ema.europa.eu/ema/> in data 01/09/2021
8. Silamut K, Newton PN, Teja-Isavadharm P, Suputtamongkol Y, Siriyanonda D, Rasameesoraj M, Pukrittayakamee S, White NJ. Artemether bioavailability after oral or intramuscular administration in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec;47(12):3795-8.
9. 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
10. G6PD Deficiency Association. Drugs and foodstuff to avoid, ultimo accesso su <http://www.g6pd.org/> in data 15 Gennaio 2025
11. Tommasi C, Bellagamba R, Tempestilli M. Marked increase in etravirine and saquinavir plasma concentrations during atovaquone/proguanil prophylaxis. *Malaria Journal*. 2011;10:141
12. 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
13. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL; PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK Malaria treatment guidelines 2016. *J Infect*. 2016 Jun;72(6):635-649. doi: 10.1016/j.jinf.2016.02.001. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26880088; PMCID: PMC7132403

14. Graves PM, Choi L, Gelband H, Garner P. Primaquine or other 8-aminoquinolines for reducing *Plasmodium falciparum* transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2
15. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a *Plasmodium falciparum* gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. *Malar J*. 2012 Dec 14;11:418
16. Gilder ME, Hanpithakphong W, Hoglund RM, Tarning J, Win HH, Hilda N, et al. Primaquine pharmacokinetics in lactating women and breastfed infant exposures. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018;67(7):1000-1007
17. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *The Lancet. Infectious diseases* 2007;7(2):93-104
18. McGready R, S J Lee, J Wiladphaingern, E A Ashley, M J Rijken, M Boel, J A Simpson, M K Paw, M Pimanpanarak, Oh Mu, P Singhasivanon, N J White, F H Nosten. Adverse effects of *falciparum* and *vivax* Malaria and the safety of antiMalarial treatment in early pregnancy: a population-based study *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 388–96
19. Antimalarial studies on Qinghaosu. *Chinese medical journal* 1979;92(12):811-6
20. White TEK, Bushdid PB, Ritter S, Laffan SB, Clark RL. Artesunate-induced depletion of embryonic erythroblasts precedes embryoletality and teratogenicity in vivo. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology* 2006;77(5):413-29
21. Dellicour S, Sevene E, McGready R, Tinto H, Mosha D, Manyando C, et al. First-trimester artemisinin derivatives and quinine treatments and the risk of adverse pregnancy outcomes in Africa and Asia: A meta-analysis of observational studies. *PLoS medicine* 2017;14(5): e1002290
22. Saito M, McGready R, Tinto H, Rouamba T, Mosha D, Rulisa S, Kariuki S, Desai M, Manyando C, Njunju EM, Sevene E, Vala A, Augusto O, Clerk C, Were E, Mrema S, Kisinza W, Byamugisha J, Kagawa M, Singlovic J, Yore M, van Eijk AM, Mehta U, Stergachis A, Hill J, Stepniewska K, Gomes M, Guérin PJ, Nosten F, Ter Kuile FO, Dellicour S. Pregnancy outcomes after first-trimester treatment with artemisinin derivatives versus non-artemisinin antimalarials: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):118-130.
23. Saito M, Mansoor R, Kennon K, Anvikar AR, Ashley EA, Chandramohan D, et al. Efficacy and tolerability of artemisinin-based and quinine-based treatments for uncomplicated *falciparum* malaria in pregnancy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *The Lancet. Infectious diseases* 2020;20(8):943-952

24. Burger RJ, van Eijk AM, Bussink M, Hill J, Ter Kuile FO. Artemisinin-Based Combination Therapy Versus Quinine or Other Combinations for Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in the Second and Third Trimester of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open forum infectious diseases* 2016;3(1):ofv170
25. Choutos D, Poulaki A, Piperaki ET. Malaria in Children: Updates on Management and Prevention. *Pediatr Infect Dis J.* 2023 Apr 1;42(4): e116-e118
26. Hawkes MT, Forgie S, Brophy J, Crockett M. Artesunate treatment of severe pediatric Malaria: A review of parasite clearance kinetics and clinical implications. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015 Sep-Oct;26(5):237-40
27. Tonnev S Nyirenda et al. Immunological bases of increased susceptibility to invasive nontyphoidal Salmonella infection in children with malaria and anaemia. *Microbes and Infection* 20 (2018) 589e598
28. Sule-Odu AO, Ogunledun A, Olatunji AO. Impatto della parassitemia materna asintomatica della Malaria al parto sull'esito perinatale. *Giornale di ostetricia e ginecologia.* 2002; 22(1):25
29. Falade C, Mokuolu O, Okafor H, et al. Epidemiologia della Malaria congenita in Nigeria: uno studio multicentrico. *Trop Med Int Salute.* 2007; 12(11):1279–87
30. Olupot-Olupot P, Eregu EIE, Naizuli K, Ikiror J, Acom L, Burgoine K. Neonatal and congenital Malaria: a case series in Malaria endemic eastern Uganda. *Malar J.* 2018 Apr 20;17(1):171
31. Kajoba D, Ivan Egesa W, Jean Petit H, Omar Matan M, Laker G, Mugowa Waibi W, Asimwe D. Congenital Malaria in a 2-Day-Old Neonate: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Infect Dis.* 2021 Jul 7;2021: 9960006
32. Obiajunwa PO, Owa JA, Adeodu OO. Prevalenza della Malaria congenita in Ile-Ife, Nigeria. *J Trop Pediatr.* 2005; 51(4):219–22
33. McGregor A. Epidemiologia, Malaria e gravidanza. *Am J Trop Med Hyg.* 1984; 33(4):517–525
34. Sharma S, Dawson L. Pancytopenia induced by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rare, overlooked dreadful complication of Plasmodium vivax. *Trop Parasitol.* 2020 Jan-Jun;10(1):50-55. doi: 10.4103/tp.TP_44_19. Epub 2020 May 20.
35. Bhagat M, Kanhere S, Kadakia P, Phadke V, George R, Chaudhari K. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: a cause of unresponsive Malaria in a 5-year-old girl. *Paediatr Int Child Health.* 2015;35(4):333-6
36. Almajed MR, Cerna-Viacava R, Priessnitz J, Khan N, Zervos M. A Case of Malaria-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cureus.* 2022 Aug 25;14(8): e28386.

37. Forgie EME, Brooks HM, Barton M, Hawkes MT. Pediatric Malaria: Global and North American Perspectives. *Pediatr Clin North Am.* 2022 Feb;69(1):47-64
38. Haghiri A, Price DJ, Fitzpatrick P, Dini S, Rajasekhar M, Fanello C, Tarning J, Watson J, White NJ, Simpson JA. Evidence Based Optimal Dosing of Intravenous Artesunate in Children with Severe Falciparum Malaria. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Dec;114(6):1304-1312
39. WHO Guidelines for Malaria, 30 November 2024
40. White NJ “Malaria” in Manson’s Tropical Diseases. ed. Cook GC, Manson P, Zumla A. 22nd Ed: Saunders; 2009:1201-1300
41. WHO Guidelines for malaria – 16 February 2021
42. World Health Organization. World Malaria Report 2020 (2020)
43. Howes RE, Battle KE, Mendis KN, Smith DL, Cibulskis RE, Baird JK, Hay SI. Global Epidemiology of *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Dec 28;95(6 Suppl):15-34. doi: 10.4269/ajtmh.16-0141. Epub 2016 Jul 11
44. Van der Heyde HC, Nolan J, Combes V, Gramaglia I, Grau GE. A unified hypothesis for the genesis of cerebral malaria: sequestration, inflammation and hemostasis leading to microcirculatory dysfunction. *Trends Parasitol.* 2006 Nov;22(11):503-8
45. 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)
46. World malaria report 2023. Geneva: World Health Organization 2023
47. Gething PW, Elyazar IRF, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA, et al. A long neglected world malaria map: *Plasmodium vivax* endemicity in 2010. *PLoS neglected tropical diseases* 2012;6(9): e1814
48. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R. The neglected burden of *Plasmodium vivax* malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 64(1-2 Suppl)
49. Drysdale M, Tan L, Martin A, Fuhrer IB, Duparc S, Sharma H. *Plasmodium vivax* in Children: Hidden Burden and Conspicuous Challenges, a Narrative Review. *Infect Dis Ther.* 2023 Jan;12(1):33-51
50. Kochar DK, Das A, Kochar SK, Saxena V, Sirohi P, Garg S, et al. : Severe *Plasmodium vivax* Malaria: a report on serial cases from Bikaner in northwestern India. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2009;80(2):194-8

51. Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda MV, et al: Severe *Plasmodium vivax* Malaria, Brazilian Amazon. *Emerging infectious diseases* 2010; 16(10):1611-4
52. Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T, et al.: Effects of *Plasmodium vivax* Malaria in pregnancy. *Lancet* (London, England) 1999;354(9178):546-9
53. Price RN, Tjitra E, Guerra CA, Yeung S, White NJ, Anstey NM. *Vivax* Malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 Dec;77(6 Suppl):79-87
54. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, et al: A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* (London, England) 2004;363(9414):1017-24
55. William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al.: Severe *Plasmodium knowlesi* Malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerging infectious diseases* 2011;17(7):1248-55
56. Barber BE, William T, Grigg MJ, Menon J, Auburn S, Marfurt J, et al.: A prospective comparative study of *knowlesi*, *falciparum*, and *vivax* Malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium vivax* but no mortality with early referral and artesunate therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;56(3):383-97
57. Grigg MJ, William T, Barber BE, Parameswaran U, Bird E, Piera K, et al. Combining parasite lactate dehydrogenase-based and histidine-rich protein 2-based rapid tests to improve specificity for diagnosis of malaria Due to *Plasmodium knowlesi* and other *Plasmodium* species in Sabah, Malaysia. *Journal of clinical microbiology* 2014;52(6):2053-60
58. Beutler E, Duparc S. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and AntiMalarial Drug Development. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007;77(4):779-789
59. Wångdahl A, Wyss K, Saduddin D, Bottai M, Ydring E, Vikerfors T, Färnert A. Severity of *Plasmodium falciparum* and Non-*falciparum* Malaria in Travelers and Migrants: A Nationwide Observational Study Over 2 Decades in Sweden. *J Infect Dis.* 2019 Sep 13;220(8):1335-1345.
60. Lim WS et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003, 58 (5): 377-82
61. Epidemiology, treatment and outcomes of severe Malaria in Europe. A TropNetEurop study, last access on <http://www.artesunate.info/> February 5, 2011

62. 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
63. Jones KL, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe Malaria. *Cochrane Database System Reviews*, 2007, Issue 4 (Article No. CD005967).
64. Roussel C, Ndour PA, Kendjo E, Larréché S, Taieb A, Henry B, Lebrun-Vignes B, Chambrion C, Argy N, Houzé S, Mouri O, Courtin D, Angoulvant A, Delacour H, Gay F, Siriez JY, Danis M, Bruneel F, Bouchaud O, Caumes E, Piarroux R, Thellier M, Jauréguiberry S, Buffet P. Intravenous artesunate for the treatment of severe imported Malaria: implementation, efficacy and safety in 1391 patients. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 13
65. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):723-35
66. Marks M, Gupta-Wright A, Doherty JF, Singer M, Walker D. Managing malaria in the intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):910-921
67. Dilip R. Karnad, Mohd BasriMat Nor, Guy A. Richards, Tim Baker, Pravin Amin. Intensive care in severe malaria: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Critical Care. *Journal of Critical Care* 43 (2018) 356–360
68. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and Babesia infection. *Transfus Med Rev*. 2002; 16:239-250
69. Cheng MP, Yansouni CP. Management of severe malaria in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013 Oct;29(4):865-85
70. Hanson, J., Anstey, N.M., Bihari, D. et al. The fluid management of adults with severe malaria. *Crit Care* 18, 642 (2014)
71. 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
72. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis*. 2008;45: 83-97
73. Hanson J, Hasan MM, Royackers AA, et al. Laboratory prediction of the requirement for renal replacement in acute falciparum malaria. *Malar J*. 2011 Aug 3; 10:217
74. Ronco C et al. Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1555
75. 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

76. Esson ML, Schrier RW: Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002, 137:744-752
77. 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
78. 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
79. 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
80. Taylor WRJ, Hanson J, Turner GDH, White NJ, Dondorp AM. Respiratory manifestations of malaria. *Chest*. 2012 Aug;142(2):492-505
81. Mohan A, Sharma SK, Bollineni S. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. *J Vector Borne Dis*. 2008; 45:179-193
82. White NJ. The management of severe falciparum malaria. *Am J Respi crit Care Med*. 2003; 167(5):673-674
83. Hanson J, Lam SW, Mahanta KC, Pattnaik R, Alam S, Mohanty S, Hasan MU, Hossain A, Charunwatthana P, Chotivanich K, Maude RJ, Kingston H, Day NP, Mishra S, White NJ, Dondorp AM. Relative contributions of macrovascular and microvascular dysfunction to disease severity in falciparum malaria. *J Infect Dis*. 2012 Aug 15;206(4):571-9
84. Plewes K, Leopold SJ, Kingston HWF, Dondorp AM. Malaria: What's New in the Management of Malaria? *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Mar;33(1):39-60
85. Bruneel F, Raffetin A, Corne P, Llitjos JF, Mourvillier B, Argaud L, Wolff M, Laurent V, Jauréguiberry S. Management of severe imported malaria in adults. *Med Mal Infect*. 2020 Mar;50(2):213-225
86. Mishra SK, Newton CRJC. Diagnosis and management of the neurological complications of falciparum malaria. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(4):189-198
87. Laurent V, Tubach F, Wolff M, Mira JP, Timsit JF, Azoulay E, et al. Cerebral malaria during severe imported malaria in adults: clinical features, prognostic indices and brain imaging. In: 52

- nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICCAC) San Francisco; 2012
88. Bruneel F. Human cerebral malaria: 2019 mini review. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Sep-Oct;175(7-8):445-450
 89. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R, Dutt AK, Pradhan S, Das B, Patnaik J, Mohanty AK, Lee SJ, Dondorp AM. Brain swelling and mannitol therapy in adult cerebral malaria: a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug;53(4):349-55
 90. Varo R, Crowley VM, Siteo A, Madrid L, Serghides L, Kain KC, Bassat Q. Adjunctive therapy for severe malaria: a review and critical appraisal. *Malar J*. 2018 Jan 24;17(1):47. doi: 10.1186/s12936-018-2195-7
 91. Wassmer SC, Grau GE. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front?. *Int J Parasitol*. 2017;47(2-3):145-152.
 92. Sierro F, Grau GER. The Ins and Outs of Cerebral Malaria Pathogenesis: Immunopathology, Extracellular Vesicles, Immunometabolism, and Trained Immunity. *Front Immunol*. 2019 Apr 17; 10:830
 93. Maitland K, Kinguli S, Opoka RO. Mortality after fluid bolus in african children with severe infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011;3 64:2483-2495
 94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Published reports of delayed haemolytic anemia after treatment with artesunate for severe malaria--worldwide, 2010–2012. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep*. 62, 5–8 (2013)
 95. Jauréguiberry S, Thellier M, Ndour PA, Ader F, et al. Roussel C, Sonnevile R, Mayaux J, Matheron S, Angoulvant A, Wyplosz B, Rapp C, Pistone T, Lebrun-Vignes B, Kendjo E, Danis M, Houzé S, Bricaire F, Mazier D, Buffet P, Caumes E; French Artesunate Working Group. Delayed-onset hemolytic anemia in patients with travel-associated severe malaria treated with artesunate, France, 2011-2013. *Emerg Infect Dis*. 2015 May;21(5):804-12