

# INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA



**Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET)**

In collaborazione con

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)  
Società di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM)

Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM)

Società Italiana di Parassitologia (SolPa)

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Società Italiana di Igiene (SItI)

28 Gennaio 2013

## **GRUPPO DI LAVORO:**

### **Guido Calleri**

Servizio di Medicina dei Viaggi,  
Divisione di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino  
SIMET

### **Francesco Castelli**

Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia  
SIMET, SIMIT, SIMM

### **Issa El Hamad**

I<sup>A</sup> Divisione di Malattie Infettive, Spedali Civili, Brescia  
SIMM

### **Federico Gobbi**

Centro per le Malattie Tropicali, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona  
SIMET e SIMIT

### **Alberto Matteelli**

Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia  
SIMIT, SIMET

### **Giuseppina Napoletano**

UOS Epidemiologia e Profilassi delle Malattie Infettive, Servizio Igiene e Sanità Pubblica,  
Dipartimento di Prevenzione, Ulss 20, Verona  
SITI, SIMET

### **Roberto Romi**

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immuno-mediate, Reparto Malattie Trasmesse da Vettori e  
Sanità Internazionale, Istituto Superiore di Sanità, Roma  
SIMET, SIMIT; SIMVIM, SOIPA

### **Andrea Rossanese**

Centro per le Malattie Tropicali, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona  
SIMVIM, SIMET



## **Mediamed Edizioni Scientifiche srl**

Via Gaggia, 1 - 20139 Milano

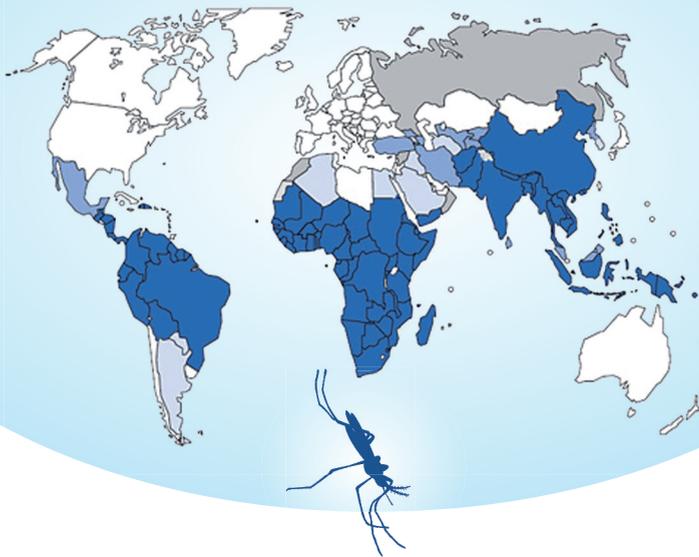
tel. 02 56814813/56814877 - fax 02 56817441

info@mediamed.it - www.mediamed.it

© SIMET e Mediamed srl, maggio 2013

Tutti i diritti di traduzione, adattamento parziale o totale con qualsiasi mezzo  
(compresi microfilm, copie fotostatiche e xerografiche) sono riservati a SIMET e Mediamed.

# INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA



**Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET)**

In collaborazione con

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)  
Società di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM)  
Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM)  
Società Italiana di Parassitologia (SoIPa)  
Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)  
Società Italiana di Igiene (SItI)  
28 Gennaio 2013

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>4</b>
<b>2. NOZIONI DI BASE SULLA MALARIA</b>	<b>4</b>
<b>3. DETERMINANTI DEL RISCHIO</b>	<b>5</b>
<b>4. “ABCDE” DELLA PROTEZIONE DALLA MALARIA</b>	<b>7</b>
<b>5. ENTOMOPROFILASSI</b>	<b>8</b>
<b>6. CHEMIOPROFILASSI ANTIMALARICA</b>	<b>11</b>
<b>7. DIAGNOSI</b>	<b>16</b>
<b>8. TRATTAMENTO PRESUNTIVO DI EMERGENZA (STAND-BY EMERGENCY TREATMENT o SBET)</b>	<b>16</b>
<b>9. INDICAZIONI PER LA PREVENZIONE DELLA MALARIA SECONDO L’AREA GEOGRAFICA</b>	<b>17</b>
<b>10. GRUPPI PARTICOLARI DI VIAGGIATORI</b>	<b>17</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>25</b>
<b>APPENDICE</b>	<b>29</b>

## PREFAZIONE

Per la Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET) è davvero motivo di orgoglio vedere pubblicate queste Indicazioni per la profilassi antimalarica, che colmano una lacuna, aggiornando un documento ormai datato, risalente al 2003. Ma ancora più grande è la soddisfazione per il metodo seguito, che viene descritto in dettaglio nella sezione introduttiva. Un metodo consistito, in estrema sintesi, in un infaticabile lavoro di consenso di esperti ottenuto per tappe successive, e che ha visto il coinvolgimento attivo di altre Società Scientifiche nazionali interessate al tema, direttamente rappresentate nel gruppo di lavoro. Questo documento rappresenta quindi il consenso di sei Società Scientifiche, dal che trae ulteriore autorevolezza.

Il confronto, inoltre, con gli altri paesi europei non è semplicemente consistito nel leggerne i documenti, ma in un contatto diretto e ripetuto con alcuni tra i più qualificati esperti del continente, anche per assicurarsi che alcune evidenze importanti non fossero sfuggite alla pur attenta e rigorosa revisione della letteratura scientifica condotta dal gruppo di lavoro.

Ringrazio davvero di cuore tutti gli Autori, ciascuno dei quali si è occupato di uno specifico aspetto per poi rivedere collettivamente e periodicamente il lavoro svolto. Non posso non rivolgere un ringraziamento particolare all'amico Guido Calleri, membro del CD SIMET, che ha coordinato magistralmente e in modo instancabile il gruppo. Mi corre anche l'obbligo di ricordare che nessuno degli autori ha ricevuto il benché minimo emolumento per la realizzazione di quest'Opera.

Infine, voglio ringraziare di cuore i Colleghi Presidenti delle Società Scientifiche che hanno collaborato alla realizzazione del documento, augurandomi davvero che vi siano altre occasioni di collaborazione altrettanto proficua in futuro.

**Zeno Bisoffi**  
Presidente della SIMET

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

### 1. INTRODUZIONE

#### 1.1. Metodologia: gruppo, discussione, basi dell'evidenza

Le presenti raccomandazioni sono state stilate da un gruppo di lavoro costituito con questo specifico compito all'inizio del 2012, su iniziativa della Presidenza della Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET – [www.simetweb.eu](http://www.simetweb.eu)). Il gruppo, costituito da professionisti sanitari italiani che operano nell'ambito della medicina tropicale e dei viaggi, ha lavorato prevalentemente on-line, discutendo i vari aspetti della prevenzione della malaria, farmacologica e non, e si è riunito in alcune occasioni per approfondire la discussione in modo diretto. In un secondo momento la bozza di ciascun capitolo di questo documento è stata preparata da uno dei membri del gruppo, e poi discussa ed approvata dal gruppo intero in un'ulteriore riunione collegiale. Il gruppo di lavoro comprendeva, oltre ad alcuni membri del Consiglio Direttivo della SIMET, anche rappresentanti della Sanità Pubblica e di diverse società scientifiche, in particolare la Società Italiana di Malattie Infettive (SIMIT), la Società di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM), la Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM), e la Società Italiana di Parassitologia (SolPa).

La traccia di base utilizzata per il lavoro del gruppo è stato il documento "Linee guida per la profilassi antimalarica" pubblicato sul Giornale Italiano di Medicina Tropicale nell'anno 2003 [Bisoffi 2003].

Le posizioni espresse in questo documento sono derivate da una discussione fondata il più possibile su evidenza scientifica, tenuto conto che in questo specifico campo i dati disponibili sono relativamente poco numerosi. In alcuni casi la "opinione degli esperti" è stata utilizzata per supplire alla carenza di dati, anche utilizzando quanto proposto da gruppi di lavoro o linee guida esteri.

Il principio fondamentale a cui si è ispirato il lavoro risiede nel fatto che, come ogni intervento sanitario, la raccomandazione per la prevenzione della malaria nei viaggiatori deve considerare un duplice aspetto: il rischio di contrarre la malattia in caso di protezione inadeguata, e il rischio di danni alla salute dovuti agli interventi preventivi. Su questa base si deve fondare il sistema di scelta per la raccomandazione del metodo preventivo da utilizzare, e cioè il calcolo rischio/beneficio: in ogni singola situazione la decisione sull'intervento da praticare verrà presa ponendo su un piatto della bilancia il rischio dell'intervento, cioè i suoi potenziali effetti tossici o comunque indesiderati, e sull'altro il beneficio atteso e cioè la riduzione della probabilità di contrarre l'infezione, tenuto conto da un lato dell'efficacia e della tossicità dell'intervento, dall'altro dell'incidenza e della gravità della patologia.

Dal momento che l'epidemiologia della malaria è in continua evoluzione sotto la spinta dei cambiamenti climatici e dei programmi di controllo nazionali e sovranazionali, ed anche i metodi preventivi a disposizione si modificano e si evolvono, è previsto che il presente documento sia rinnovato dopo un periodo massimo di 2 anni.

#### 1.2. Obiettivi del lavoro

Queste raccomandazioni sono studiate per ed indirizzate agli operatori che si occupano di medicina dei viaggi, operanti presso i Servizi di Igiene e Sanità Pubblica e presso i reparti di Malattie Infettive/Tropicali distribuiti sul territorio nazionale. Non sono state studiate per uso esclusivo da parte di personale medico, anche se la prescrizione di farmaci è compito ad esso riservato, ma per tutti gli operatori sanitari tra cui assistenti sanitari ed infermieri. Sono inoltre indirizzate ai medici di famiglia che vogliono approfondire questa tematica e trattarla con i loro assistiti sulla base della loro personale ed approfondita conoscenza reciproca.

Nonostante questo documento abbia un'ampia condivisione, il suo significato è semplicemente di costituire una traccia di lavoro sul campo, basata sulle correnti linee guida internazionali e sulla migliore evidenza in letteratura: la prescrizione al singolo viaggiatore non può essere basata che sulla cultura e sulla sensibilità del singolo operatore, nel singolo caso.

### 2. NOZIONI DI BASE SULLA MALARIA

#### 2.1. L'infezione

La malaria è un'infezione parassitaria dovuta a protozoi del genere *Plasmodium*. Cinque sono le specie che possono infettare l'uomo: *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale*, *P.knowlesi*. Il parassita viene trasmesso dalla femmina di zanzara del genere *Anopheles*, in cui svolge la fase sessuata del ciclo. Una volta inoculato nell'uomo tramite la puntura della zanzara esso raggiunge il fegato tramite il torrente ematico. Al termine del ciclo schizogonico intraepatocitario, dopo un periodo variabile di tempo, il parassita invade i globuli rossi moltiplicandosi e provocandone la distruzione (ciclo schizogonico ematico), per poi infettare altri globuli rossi. Alcuni plasmodi si trasformano in un ul-

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

teriore stadio parassitario (gametocita, maschile e femminile), che può essere assunto da una nuova zanzara durante il pasto di sangue e ricominciare il ciclo.

*P.vivax* e *P.ovale* hanno la caratteristica di poter sviluppare uno stadio epatico a bassa attività metabolica (ipnozoita), che può attivarsi a distanza di mesi o anni dando luogo al ciclo schizogonico intraepatocitario.

### 2.2. La malattia

La malattia malarica ha un'incubazione minima di 7 giorni; è normalmente caratterizzata da febbre, sudorazioni, brividi, cefalea, dolori artromuscolari, a volte vomito e diarrea.

L'infezione da *P.falciparum* e, più raramente, da *P.vivax* è caratterizzata dalla possibilità di evolvere in malaria grave o complicata, caratterizzata da uno o più dei seguenti segni/sintomi: alterazione dello stato di coscienza, edema polmonare o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), insufficienza renale, sanguinamenti, shock, emoglobinuria.

L'infezione da *P.vivax* e *P.ovale* è caratterizzata dalla possibilità di provocare recidive a distanza di tempo, dovuta all'ulteriore rilascio in circolo di parassiti originati dagli ipnozoiti. La frequenza delle recidive (variabile nelle diverse casistiche tra lo 0% ed il 100% dei casi), è più elevata per i ceppi di *P.vivax* diffusi nel Sud dell'Asia e tra gli individui non immuni [White 2011].

La malaria è gravata da un certo tasso di letalità, quasi completamente dovuta a *P.falciparum*, che corrisponde nella casistica italiana a 1,4% nei viaggiatori non immuni e 0,2% nei viaggiatori semi-immuni [Romi 2010].

### 2.3. La protezione dal vettore

Il primo metodo di prevenzione dell'infezione e della malattia è la protezione dalla puntura delle zanzare, che può avvalersi di metodi chimici, di barriera o combinati [Goodyer 2010] (Vedi oltre).

### 2.4. La chemioprolifassi

La chemioprolifassi antimalarica consiste nell'assunzione di farmaci attivi sul parassita malarico per tutto il periodo di esposizione e per un periodo successivo, con lo scopo di eliminare il parassita dopo l'infezione ma prima dell'esordio dei sintomi. I farmaci attualmente in uso in chemioprolifassi sono inattivi sugli ipnozoiti, per cui inefficaci nell'evitare le recidive di *P.vivax* e *P.ovale* [Schwartz 2012].

### 2.5. Il trattamento presuntivo di emergenza (Stand by emergency treatment – SBET)

In caso di episodio febbrile durante o dopo il soggiorno in zona malarica, che, tenendo conto delle caratteristiche dei sintomi e del periodo di incubazione della malattia (minimo: una settimana), sia sospetto per malaria, e nel caso non sia possibile accedere ad assistenza medica entro un massimo di 24 ore, il viaggiatore può assumere un ciclo completo di trattamento puramente su base presuntiva. Il trattamento presuntivo di emergenza di una possibile infezione malarica è da considerare sempre solo una misura temporanea e, pertanto, si deve raccomandare ai viaggiatori di farsi valutare da un medico nel più breve tempo possibile.

### 2.6. La farmacoresistenza

Il processo evolutivo ha portato alla comparsa di parassiti resistenti ai farmaci antimalarici.

La resistenza alla cloroquina da parte di *P.falciparum* è ormai diffusa in quasi tutte le aree malariche; è stata inoltre evidenziata resistenza ad altri farmaci, come sulfadoxina/pirimetamina e meflochina in alcune aree del Sudest asiatico, in particolare presso il confine Thailandia-Myanmar e Thailandia-Cambogia, e, sporadicamente, ad atovaquone/proguanil.

*P.vivax* si è dimostrato resistente alla cloroquina in Papua Nuova Guinea, oltre ad altre sporadiche segnalazioni in Oceania, Asia, Sud America e Africa Orientale.

Non vi sono finora segnalazioni di resistenza da parte degli altri plasmodi umani, a parte una sola segnalazione di *P.malariae* resistente alla cloroquina [Maguire 2002].

## 3. DETERMINANTI DEL RISCHIO

### 3.1. Area geografica

La malaria è diffusa nella quasi totalità delle regioni tropicali del mondo, ad eccezione delle aree desertiche, ed in alcune zone della fascia temperata (particolarmente *P.vivax*). La maggior parte dei casi di malaria è dovuta a *P.falciparum*, in modo particolare in Africa, dove il carico della malattia è massimo. Dati e cartografia relativi alla distribuzione geografica della malaria possono essere reperiti sul sito web dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

(<http://www.who.int/ith/en/>), su Malaria Atlas Project (<http://www.map.ox.ac.uk/>), su *Mara/Arma Project* (<http://www.mara.org.za>) [Cething 2011, Autino 2012].

La densità del vettore, la sua inclinazione a nutrirsi sull'uomo e la sua longevità (ad esempio *An.gambiae* in Africa) sono i principali fattori determinanti la diffusione della malaria [WHO 2008].

### 3.2. Itinerario/ambiente

L'entità della trasmissione della malaria può essere molto variabile all'interno della stessa zona geografica o dello stesso Paese. Normalmente non si ha trasmissione della malattia al di sopra dei 2000 m di quota; le condizioni ottimali di temperatura sono tra i 20 e i 30°C, con assenza di trasmissione al di sotto dell'isoterma di 16°C [White 2003]. L'umidità ambientale favorisce la diffusione della malattia. Una considerevole differenza si evidenzia tra le zone urbane e le zone rurali, con queste ultime a maggior rischio, in modo particolare in Africa dove la differenza può arrivare a 8 volte [Hay 2005].

L'entità della trasmissione in una determinata area può essere valutata mediante vari indicatori:

- *Parasite Rate* (PR): percentuale di individui infetti in un certo momento.
- *Entomological Inoculation Rate* (EIR): numero di punture infettanti/persona/anno.
- *Annual Parasite Incidence* (API): casi confermati/anno /popolazione x1000.

Questi indicatori si riferiscono al rischio nella popolazione residente, che tuttavia non sempre riflette esattamente il rischio nei viaggiatori [Behrens 2010]. Dati precisi sul rischio nei viaggiatori sono peraltro limitati, in particolare in relazione alla difficoltà di ottenere i dati sul numero complessivo di viaggiatori, da utilizzare come denominatore dei tassi di incidenza [Behrens 2010, Askling 2005, Romi 2010], normalmente calcolati in casi/100.000.

La diffusione dell'infezione può essere variabile nel tempo con caratteristiche epidemiche in particolare nelle zone a endemia medio-bassa [Kiszewski 2004].

### 3.3. Durata dell'esposizione

Naturalmente la probabilità di infettarsi è direttamente proporzionale al tempo di soggiorno nell'area malarica. Per soggiorni molto brevi quindi il rischio di infezione può anche essere inferiore al rischio di tossicità da chemioprofilassi, che tende ad essere scarsamente tempo-dipendente.

### 3.4. Orari di esposizione

Le zanzare appartenenti al genere *Anopheles* sono insetti ematofagi ad attività crepuscolare-notturna; sono dunque le ore comprese tra il tramonto e l'alba quelle in cui il rischio di infezione è massimo.

### 3.5. Tipo di viaggio

La sistemazione alberghiera durante il viaggio, e quindi la possibilità di usare zanzariere impregnate al letto, zanzariere alle finestre, locali con aria condizionata per le ore serali e notturne modificano la probabilità di punture di insetto e quindi di infezione. In generale i viaggi in sistemazioni economiche sono considerati a maggior rischio [Angell 2005].

### 3.6. Stagione

Le stagioni piovose o umide, corrispondenti al periodo estivo e immediatamente seguente, sono in generale a maggior rischio per la maggiore diffusione dell'insetto vettore. Le aree a trasmissione intermedia, come India del Nord (Rajasthan), Sri Lanka, Asia Centro-occidentale (Turchia, Azerbaijan, Iraq, Afghanistan, Tajikistan), Africa orientale (Etiopia, Eritrea), Africa del Sud (Botswana, Mozambico, Namibia, Sud Africa, Swaziland, Zimbabwe, Madagascar) sono le più soggette alla malaria stagionale epidemica [Kiszewski 2003].

### 3.7. Fattori individuali

Alcuni gruppi di viaggiatori sono particolarmente a rischio per la malaria. Tra questi sono compresi gli individui originari di zona endemica che si sono stabiliti in area non endemica: questi individui hanno perso la loro pur parziale protezione immunitaria, e possono avere minore accesso a corrette informazioni sulla prevenzione, soggiornare in sistemazioni meno protette, ed avere una ridotta percezione del rischio [Angell 2005].

Le donne in gravidanza, i bambini, gli anziani ed i portatori di patologie croniche, se infettati, possono presentare forme cliniche di maggiore gravità.

### 3.8. Disponibilità e aderenza

La disponibilità e l'aderenza del singolo viaggiatore alle prescrizioni preventive, sia di protezione fisica e/o chimica dalle punture degli insetti vettori, che di tipo chemioprofilattico, sono da tenere presenti ai fini della valutazione del rischio di infezione.

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

### 4. "ABCDE" DELLA PROTEZIONE DALLA MALARIA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) fonda la protezione dalla malaria su alcuni principi noti come "L'ABCD della malaria" [WHO 2012]; a questi punti possiamo aggiungere un successivo punto "E", per "stand-by Emergency treatment" (trattamento presuntivo di Emergenza).

A	Awareness	Consapevolezza
B	Bite prevention	Prevenzione delle punture d'insetto
C	Chemoprophylaxis	Chemioprofilassi
D	Diagnosis	Diagnosi
E	Stand-by Emergency treatment	Trattamento presuntivo di emergenza

Il punto più importante è costituito dalla lettera A, ossia la consapevolezza di soggiornare o di aver soggiornato in una zona dove la malaria è presente: questo permette una precisa e cosciente scelta delle misure di prevenzione da utilizzare nella pratica, e soprattutto ricordare che in caso di febbre >37,5° è opportuno sospettare la malaria ed effettuare dunque entro 24 ore un test per la ricerca del parassita malarico. In caso di positività del test, l'inizio tempestivo di una terapia antimalarica esclude rischi gravi per la salute.

Oltre a sapere se nella zona di soggiorno del viaggiatore la malaria è endemica, è di fondamentale importanza la quantificazione del rischio per il viaggiatore di contrarre la malaria.

Se possibile, andrebbe sempre preferito un indicatore che misuri il rischio direttamente sui viaggiatori (casi di malaria/100.000 viaggiatori), ma molto spesso la mancanza di dati consistenti non permette di quantificare correttamente il denominatore, oppure i numeri sono, almeno per certe zone, insufficienti o frammentari.

Perciò, in associazione a questo dato e come approssimazione più adeguata, si è convenuto di affidarsi all'API (Annual Parasite Incidence), ossia il numero di casi di malaria diagnosticati in una certa area in un anno per 1000 abitanti. Tale indice è alla base delle mappe di rischio reperibili sul sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità all'indirizzo: <http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles>. A queste si consiglia di fare riferimento per informazioni relative alla zona precisa del viaggio.

La stessa OMS definisce in senso generale il grado di rischio malarico come alto (aree di alta trasmissione) quando l'incidenza è superiore o uguale a 1 caso su 1000 abitanti/anno, e basso se inferiore a 1/1000 (utilizzando quindi il parametro *Annual Parasite Incidence* o API) [WHO 2012]. Per il nostro proposito ci è parso più utile prendere in considerazione tre fasce che, sulla base di indicazioni emerse in letteratura [Rombo 2005, Petersen 2004, Behrens 2010], abbiamo così suddiviso:

- Rischio alto: destinazioni con incidenza > 10 casi /100.000 viaggiatori e/o con API >10.
- Rischio basso: destinazioni con incidenza tra 1 e 10 casi/100.000 viaggiatori e/o con API compreso tra 1 e 10.
- Rischio minimo: destinazioni con meno di 1 caso/100.000 viaggiatori e/o API <1.

Una limitazione a questo tipo di valutazione è comunque certamente costituita dal fatto che la correlazione tra i due indici spesso non è costante.

Per tutte le destinazioni dove la malaria è endemica, sia che il rischio sia alto, basso o minimo, devono essere ricordati al viaggiatore i punti A e B, ossia la consapevolezza di soggiornare in zona malarica e quindi l'effettuazione del test in caso di febbre, e la prevenzione dalle punture di insetti durante la notte dormendo sotto una zanzariera impregnata di permetrina.

I punti CDE vengono invece diversamente considerati a seconda dell'entità del rischio.

Per un soggiorno in un paese ad alto rischio viene indicata la chemioprofilassi antimalarica come unica scelta. Solo in qualche caso è prevista una seconda scelta (diagnosi e/o trattamento presuntivo) se il viaggiatore rifiuta di assumere i farmaci, se ci sono controindicazioni o se sussistono fattori che minimizzano il rischio di infezione.

Per un soggiorno in un paese a basso rischio viene indicata come prima scelta la diagnosi e/o il trattamento di emergenza; se il viaggiatore preferisce comunque la protezione farmacologica o se una eventuale malaria potrebbe peggiorare condizioni di salute già precarie (vedi viaggiatori particolari), o se altri fattori aumentano particolarmente il rischio di infezione, la seconda scelta è la profilassi. Per un soggiorno in un paese in cui il rischio è minimo viene raccomandato solamente di rivolgersi ad un presidio medico per l'eventuale diagnosi.

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

### *Plasmodium vivax*

L'efficacia della profilassi su *P.vivax* è in buona parte vanificata dall'inefficacia dei farmaci in uso sugli ipnozoiti epatici, e dalla conseguente impossibilità di prevenire le recidive della malattia. La frequenza di queste recidive è estremamente variabile nelle diverse aree geografiche e nelle varie casistiche (dallo 0 al 100%) [White 2011]. Per questo motivo si ritiene che la prima scelta per la profilassi antimalarica in aree di esclusiva o prevalente (>70%) trasmissione di *P.vivax* debba essere solo un'accurata protezione antivettoriale, ed una eventuale diagnosi precoce, in caso di febbre. È comunque consigliabile tenere presente tutti i fattori di rischio (API, eventuali patologie in corso, controindicazione o rifiuto, ecc.) in modo da adattare la scelta ad ogni singola situazione.

### 5. ENTOMOPROFILASSI

Chi viaggia o soggiorna, anche per brevi periodi, in zona di endemia malarica e indipendentemente dal fatto che effettui una profilassi farmacologica (chemioprolifassi) o meno, deve adottare una o più misure di prevenzione del contatto col potenziale vettore rappresentato da femmine di zanzara appartenenti al genere *Anopheles*. Il complesso di queste misure è riunito sotto l'unico termine di entomoprofilassi [Dutto 2011]. Le misure di entomoprofilassi sono tese a impedire che il vettore localizzi l'ospite umano e/o riesca ad effettuare su di lui il pasto di sangue [Malaria Site 2011, Zelinski-Gutierrez 2012, Ng'ang'a 2009, WHO 2006].

Dal momento che la chemioprolifassi è inefficace su *P.vivax*, l'entomoprofilassi assume una particolare importanza nelle zone ove questa specie è prevalente [Gething 2012]: in questi casi deve essere enfatizzata la sua utilità.

La scelta del tipo di entomoprofilassi è legata a due ordini di fattori: quelli di tipo ambientale/epidemiologico che determinano i livelli di trasmissione (stabilità, periodicità e entità dell'endemia) e quelli di tipo individuale (periodo, durata e tipo di viaggio e attività da svolgere) che quantificano le opportunità di esposizione alla puntura del vettore. L'obiettivo di interrompere il contatto uomo/vettore può essere raggiunto in modi diversi:

- 1) adozione di comportamenti atti ad evitare la puntura delle zanzare *Anopheles*; in tal caso si parlerà di profilassi comportamentale;
- 2) frapposizione di barriere chimiche (repellenti, insetticidi piretroidi) o meccaniche (reti o zanzariere) tra la zanzara e il suo ospite; parleremo allora rispettivamente di profilassi chimica e meccanica.
- 3) adozione contemporanea di barriere meccaniche-chimiche, realizzabile mediante l'impregnazione di tessuti con insetticidi o repellenti.

La scelta dei mezzi più opportuni dovrà essere individuale e adeguata alle diverse realtà locali (Tab. 2).

Va invece decisamente scoraggiato l'impiego di apparecchi che emettono ultrasuoni o generano campi magnetici perché privi di alcuna evidenza scientifica di efficacia.

#### 5.1. Profilassi comportamentale

Le zanzare *Anopheles* sono abitualmente attive durante le prime ore della sera e quelle notturne; pertanto il rischio di ricevere una puntura infettante è limitato all'intervallo di tempo che va dal tramonto all'alba. Risulta perciò importante proteggersi dalle punture quando si trascorrono ore notturne all'aperto o si dorma in ambienti non schermati. Il soggiorno in stanze da letto protette da zanzariere integre alle finestre e/o con aria condizionata non richiede altro tipo di intervento; è comunque buona norma effettuare una accurata ricerca di eventuali zanzare presenti nella stanza prima di soggiornarvi. Dovendo (o volendo) soggiornare all'aperto dopo il tramonto sarà opportuno utilizzare indumenti con maniche lunghe, pantaloni lunghi e calze spesse, meglio se di colore chiaro: le zanzare infatti sono maggiormente attratte dai colori scuri su cui è anche più difficile individuarle.

#### 5.2. Profilassi chimica

La profilassi chimica si effettua mediante l'uso di prodotti dotati di un effetto insetto-repellente (repellenti propriamente detti) o irritante/disorientante (insetticidi piretroidi) per le zanzare in cerca di un pasto.

##### 5.2.1. Repellenti

Si definiscono repellenti quei preparati che, applicati sulla cute dell'ospite vertebrato o sugli indumenti creano, evaporando, barriere invisibili che allontanano gli insetti. L'effluvio di queste sostanze è percepito dagli organi di senso delle zanzare in volo di avvicinamento, disturbando l'insetto nell'attività esplorativa e discriminativa dell'ospite tanto da non permettergli di localizzarlo. Tanto più un prodotto evapora abbondantemente tanto maggiore è l'effetto protettivo, sebbene la durata d'azione possa essere ridotta. I repellenti sono formulati prevalentemente per uso topico e vanno applicati direttamente sulla cute nelle parti lasciate scoperte dagli abiti. L'efficacia e la durata dell'azione pro-

**INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA  
NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA**

tettiva dipendono, oltre che dal principio attivo, anche da vari fattori, quali assorbimento, strofinamento, temperatura ambientale, sudorazione, ecc.

I prodotti per uso topico sono generalmente efficaci per un tempo limitato, in media 3-4 ore (con l'eccezione di alcuni formulati con elevate concentrazioni di principio attivo che arrivano anche a 6-8 ore) e possono dover essere riapplicati più volte per mantenere la loro efficacia.

I repellenti per uso topico disponibili in Italia sono principalmente due molecole di sintesi: la N,N-Dietiltoluamide o DEET, presente in molti dei prodotti in commercio (dal 5% a oltre il 30% di principio attivo) e quello di più recente sintesi, il KBR o Icaridina, efficace quanto il DEET ma con un migliore profilo tossicologico (concentrazione 10-20%).

I repellenti di origine naturale non possono ancora competere con i prodotti di sintesi in termini di efficacia e protezione, tuttavia possono rappresentare una valida alternativa in zone di basso rischio e, soprattutto, sostituire le due molecole di sintesi nell'impiego sui minori tra 2 e 12 anni di età. Tra queste molecole di origine naturale, poi amplificate industrialmente, il Citrodiole (principio attivo PMD, principale componente dell'olio essenziale estratto da *Citrimbya citrodora*) è quello che offre miglior protezione contro le zanzare.

I repellenti per uso cutaneo sono commercializzati in formulati e concentrazioni diverse. I formulati che assicurano la migliore capacità di dispersione omogenea sulla pelle sono lozioni e creme, mentre spray, sticks, fazzolettini imbevuti, ecc, risultano spesso poco affidabili.

Per quanto riguarda le concentrazioni, prodotti di sintesi contenenti più del 10% di principio attivo dovrebbero essere utilizzati con cautela; in particolare quelli compresi tra il 20% e il 30% dovrebbero essere utilizzati solo in presenza di densità elevate di zanzare o in zone con alti livelli di trasmissione, mentre quelle superiori al 30% dovrebbero essere riservate all'impregnazione di abiti o accessori (vedi oltre). Sono riportate in letteratura reazioni allergiche e tossiche in seguito ad uso eccessivo e prolungato di repellenti per applicazione topica.

Per il loro corretto uso, attualmente in revisione presso il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, vedi Tab.1.

**Tab 1 Dosaggi dei tre principali repellenti registrati in Italia in rapporto all'età dell'utilizzatore (così come raccomandati dall'ISS)**

ETÀ	DEET	KBR	Citrodiole
< 2 anni	da non utilizzare, preferire unicamente barriere meccaniche (zanzariere);		
2-12 anni*	Utilizzare esclusivamente prodotti con concentrazione inferiore o uguale al 10%; non superare le 2 applicazioni nelle 24 ore		Utilizzare solo prodotti con concentrazione inferiore o uguale al 10% - Massimo 2-3 applicazioni nelle 24 ore
> 12 anni	Possono essere usati prodotti contenenti fino al 30% di principio attivo una sola volta nelle 24 ore	Possono essere usati prodotti contenenti fino al 35% di principio attivo una sola volta nelle 24 ore	Utilizzare prodotti contenenti fino al 40% di principio attivo. Massimo 2 applicazioni nelle 24 ore
Gravidanza e allattamento	Non applicare in gravidanza ed allattamento (principio di precauzione)		Utilizzare esclusivamente prodotti con concentrazione inferiore o uguale al 20% - Evitare più di 1 applicazione nelle 24 ore

\*Si rammenta che ai minori di 12 anni i repellenti non vanno fatti applicare direttamente, ma spalmati con le mani da un adulto, per evitare che queste sostanze, classificate come irritanti oculari, vengano accidentalmente a contatto con gli occhi, direttamente o tramite le mani.

**5.2.2. Insetticidi**

Al contrario dei repellenti, gli insetticidi producono un effetto irritante/disorientante che si manifesta per contatto, anche per un periodo brevissimo di tempo, durante il quale la zanzara può assumere una dose letale di prodotto oppure subire comunque una alterazione del comportamento che non le consente più di effettuare il pasto di sangue. Gli insetticidi derivati dal piretro, sia quelli che riproducono molecole naturalmente presenti nel fiore tropicale (piretrine), sia i derivati completamente di sintesi (piretroidi), presentano, oltre all'effetto insetticida vero e proprio, una azione irritante più o meno marcata verso alcuni gruppi di insetti.

Questi prodotti consentono di bonificare ambienti occasionalmente frequentati da zanzare o comunque dove queste siano presenti in piccoli numeri. Ad esempio, se si presenta la possibilità di pernottare in ambienti non completamente

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

sicuri, si può ricorrere all'impiego di bombolette spray a base di estratto di piretro (piretrine) o piretroidi di 1° generazione (come la tetrametrina e la bioresmetrina). Questi prodotti si possono facilmente acquistare sul posto (ricordiamo che non è consentito di portare bombolette sotto pressione in aereo). In alternativa possono invece essere portati in valigia gli elettroemanatori a piastrina o a carica liquida, da alimentare dalla rete elettrica locale per uso notturno (esiste anche un modello a batteria da campeggio). Ricordiamo che questi piccoli strumenti iniziano la loro opera protettiva solo 30-45 minuti dopo l'accensione (dipende della cubatura della stanza) perché l'insetticida volatile deve saturare tutto il locale, che va quindi "preparato" prima di dormire. Questi prodotti vanno utilizzati scrupolosamente a finestra aperta (ovviamente schermata). Altro piccolo aiuto può essere fornito dall'impiego di spirali fumigene (zampironi) per uso esclusivamente all'esterno.

### 5.3. Profilassi meccanica

#### 5.3.1. Reti zanzariere

Per chi prevede soggiorni medio-lunghi in abitazioni private, la prima cosa da fare è quella di installare reti zanzariere metalliche o in robusto materiale plastico a maglie strette (>36 maglie/cm<sup>2</sup>) alle finestre. Se questo non è possibile o non sufficiente ad evitare l'ingresso delle *Anopheles*, si ricorre all'impiego di zanzariere da letto (*bed net*).

#### 5.3.2. Zanzariere da letto

Ne esistono di varie fogge e modelli. Vanno montate con opportuni supporti sopra il letto, ben tese, in modo da non

**Tab 2** Indicazioni sul tipo di entomoprofilassi per area geografica e per tipo di viaggio

Tipo di viaggio, attività svolta, durata del soggiorno	ENTITÀ DEL RISCHIO MALARICO		
	Molto Basso/Basso	Intermedio	Alto/Molto Alto
<b>TRANQUILLO</b> Turismo: (1-3 settimana). Circuiti sperimentati, alloggi sicuri Lavoro: (indipendentemente dalla durata) sia in area urbana che rurale, alloggi sicuri	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico in serate all'aperto (p.a. 10-15%); in soggiorni > 1 mese evitarne l'uso quotidiano	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico in serate all'aperto (p.a. 20%) Ispezione accurata alloggio (con eventuale bonifica)	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico (DEET o KBR 20- 30%) Bonifica quotidiana dell'alloggio con insetticidi
<b>INCERTO</b> Turismo: in parte tranquillo in circuito noto ma con soggiorni in aree poco sperimentate Lavoro: Incertezza sulla qualità dell'alloggio	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico in serate all'aperto (p.a. 10%) Bonifica episodica dell'alloggio con insetticidi e, se per lavoro, schermatura	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico (DEET o KBR 20- 30%) Bonifica quotidiana dell'alloggio con insetticidi	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico di sera all'aperto (DEET o KBR 20-30%) Bonifica alloggio con insetticidi. Zanzariera da letto.
<b>RISCHIOSO</b> Turismo: (1-3 settimane) Avventuroso: possibile alloggio precario e esposizione notturna  Lavoro: sia per periodi brevi (<3 mesi) che lunghi soggiorni (>3 mesi) Residenti temporanei, missionari, volontari, personale sanitario, militari	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico in serate all'aperto (p.a. 20%) Bonifica alloggio con insetticidi. Zanzariera da letto	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico di sera all'aperto (DEET o KBR 20-30%). Bonifica alloggio con insetticidi Zanzariera da letto	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico (DEET o KBR 30%; moderarne l'uso) Bonifica alloggio con insetticidi Zanzariera da letto impregnata
	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico (p.a. 20-30%; nei soggiorni lunghi evitarne l'uso quotidiano) Schermare gli ambienti di soggiorno quanto possibile	Profilassi comportamentale Repellenti per uso topico (DEET o KBR 20-30%) Per soggiorni lunghi limitarne l'uso Schermare quanto possibile gli ambienti	Profilassi comportamentale Uso topico repellenti (DEET o KBR > 30%) Zanzariere da letto impregnate Uniformi impregnate con permetrina (militari)

N.B.: Nella valutazione dell'entità del rischio malarico in una zona di endemia bisogna tenere conto che esso può variare molto all'interno dello stesso paese, tra zone urbane e zone rurali, con l'altitudine e seguendo il ritmo delle stagioni. Ad esempio, in molte capitali degli Stati africani e asiatici dove la malaria è endemica, non vi è trasmissione, così come in molti circuiti turistici lungamente sperimentati.

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

venire a contatto col corpo, e con gli orli inferiori rimboccati sotto il materasso. Le zanzariere sono realizzate in cotone o poliestere multifilo: quest'ultimo è decisamente più resistente e più idoneo ad una eventuale impregnazione della zanzariera stessa con insetticidi. I requisiti ottimali per una buona "bed net" sono:

1. base rettangolare (le dimensioni standard sono: altezza 150 cm, lunghezza 180-200 cm e larghezza variabile tra 70 e 190 cm);
2. 156-196 maglie/pollice<sup>2</sup> (corrisponde a circa 36-49 maglie/cm<sup>2</sup>);
3. multifilo da 75-100 deniers (unità di resistenza dei fili);
4. dimensioni maggiori del letto.

### 5.4. Profilassi associata meccanico-chimica: impregnazione di materiali con insetticidi o repellenti

Per la protezione di coloro che debbano trascorrere le ore notturne all'aperto, o pernottare in tende o altro tipo di ricoveri accessibili ai vettori, si consiglia l'impregnazione di materiali con insetticidi [WHO 2006]. È raccomandato l'uso di piretroidi di 2° e 3° generazione ben conosciuti per la grande efficacia, la spiccata attività irritante, la lunga attività residuale e un accettabile profilo tossicologico (bassa tossicità orale acuta - LD50 > 4.000-10.000 mg/kg, tossicità dermica bassissima per i vertebrati) come la permetrina e la deltametrina. In alternativa l'impregnazione può essere anche effettuata con preparati repellenti (DEET).

Per la protezione individuale si può ricorrere all'impregnazione di zanzariere da letto, uniformi o parte di queste (giubbotti smanicati, ghette) [Romi, 1997]. Bed net pre-impregnate o kit per impregnazione possono essere acquistati anche in zona di endemia a prezzi estremamente bassi.

Per la protezione di piccoli nuclei di persone che pernottino in capanne, roulotte, bungalows, containers, piccoli prefabbricati, barche o tende da campo, possono essere utilizzate tende a rete (anche a maglie molto larghe) da applicare a porte e finestre. Le reti possono essere realizzate con tessuti di vario tipo, naturali o sintetici, e vanno impregnate con piretroidi.

È comunque da evitare ogni tipo di impregnazione "fai da te", ricorrendo esclusivamente all'uso di kit commerciali.

## 6. CHEMIOPROFILASSI ANTIMALARICA

La chemioprolifassi antimalarica è uno strumento di prevenzione di documentata efficacia [Paredes, 2006].

I farmaci antimalarici agiscono su differenti stadi del ciclo di replicazione del parassita: viene definita chemioprolifassi soppressiva l'azione di farmaci (cloroquina, meflochina, doxiciclina) che bloccano il ciclo schizogonico eritrocitario, mentre la chemioprolifassi causale (atovaquone/proguanil) è caratterizzata da una azione anche nei confronti del ciclo schizogonico epatocitario. La durata del trattamento al termine del soggiorno in area malarica è influenzato dal tipo di azione farmacologica: più breve per i farmaci ad azione causale, più lunga per quelli ad azione soppressiva.

Nessuno dei farmaci antimalarici attualmente registrati in Italia è efficace sulle forme metabolicamente inattive dei parassiti intraepatici (ipnozoidi), che sono responsabili delle recidive. Per questo motivo, l'efficacia dei regimi di chemioprolifassi attualmente raccomandati è virtualmente nulla nei confronti delle possibili recidive di *P.vivax* e *P.ovale* [Schwartz 2012]. Per questo motivo non viene consigliata chemioprolifassi per le aree dove *P.vivax* è l'unica specie presente o ampiamente prevalente.

È essenziale ricordare che nessun regime di chemioprolifassi offre una azione protettiva pari al 100%. Questo significa ad esempio che in Africa dell'Ovest, dove il rischio medio di malattia è del 4% per due settimane di soggiorno, un viaggiatore ha un rischio minimo stimabile attorno allo 0,2-0,4% di contrarre la malaria pur effettuando correttamente la chemioprolifassi: un rischio superiore a quello presente nella maggior parte delle altre aree endemiche del mondo, in assenza di chemioprolifassi. La chemioprolifassi deve quindi sempre essere associata a misure di prevenzione antivettoriale.

### 6.1. Farmaci e Regimi

#### 6.1.1. Atovaquone-proguanil

##### 6.1.1.1. Classe farmacologica e meccanismo d'azione

È una combinazione fissa di un farmaco ad azione schizonticida eritrocitaria (atovaquone) ed uno ad azione schizonticida sia eritrocitaria che epatocitaria (proguanil) [Jiménez 2006].

L'atovaquone inibisce la sintesi pirimidinica ed il trasporto di elettroni a livello del complesso citocromico bc1 del mitocondrio parassitario [Khosintithikul R 2008], mentre il proguanil inibisce la diidrofolato reductasi parassitaria [Ling

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

2002, Jiménes 2006]. I due farmaci hanno azione sinergica.

### 6.1.1.2. Formulazione

Compresse adulti : 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanil idrocloruro; compresse bambini: 62,5 mg di atovaquone e 25 mg di proguanil idrocloruro.

### 6.1.1.3. Dosaggio

Adulti > 40 Kg: 1 compressa al giorno; bambini : in base al peso corporeo: 11-20 Kg: 1 cpr pediatrica, 21-30 Kg: 2 cpr pediatriche, 31-40 Kg: 3 cpr pediatriche, > 40 Kg: una cpr adulti.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia del farmaco per la profilassi della malaria nei bambini di peso inferiore a 11 Kg.

### 6.1.1.4. Modalità di assunzione

Da 24-48 ore prima dell'arrivo in zona a rischio fino a 7 giorni dopo averla lasciata. Nei soggetti semi-immuni la sicurezza e l'efficacia del farmaco sono state dimostrate in studi fino a 12 settimane; nei soggetti non-immuni la durata media dell'esposizione in studi clinici è stata di 27 giorni. In alcuni Paesi europei il farmaco è registrato per l'uso fino a 12 mesi, e negli Stati Uniti senza limitazioni di tempo [WHO 2012]. Il farmaco deve essere assunto sempre alla stessa ora, preferibilmente con un pasto grasso, che ne migliora l'assorbimento.

### 6.1.1.5. Indicazioni ed efficacia

La combinazione atovaquone/proguanil è generalmente considerata come la prima scelta, assieme alla doxiciclina, in aree del Sud Est Asiatico dove è segnalata polifarmaco-resistenza (v. tabelle: nord della Thailandia, aree di confine con Myanmar e Cambogia) e nei casi in cui sia controindicata o non tollerata la meflochina. È il trattamento profilattico di prima scelta, in tutte le aree del mondo (v. tabelle) ad alta diffusione di *P.falciparum* clorochino-resistente.

Numerosi studi su soggetti non immuni hanno confermato l'elevata efficacia di questo schema (protezione tra il 95 ed il 100%) [Hogh 2000, Overbosch 2001, Ling 2002, Castelli 2007, Nakato 2007]. L'efficacia preventiva nei confronti di *P.vivax* è inferiore (84%) [Ling 2002, Jiménes 2006].

La precoce segnalazione di sporadici insuccessi terapeutici con questo farmaco non è stata seguita dall'emergenza di significativi tassi di insuccesso profilattico, il che è verosimilmente dovuto al fatto che gli insuccessi terapeutici sono imputabili nella maggior parte dei casi ad inadeguate concentrazioni plasmatiche. Sono comunque descritti fallimenti profilattici di atovaquone/proguanil in viaggiatori dal Sud Est asiatico [Jiménes 2006], e sono note mutazioni geniche (codon 268 del gene *cytb*: Tyr268Ser, Tyr268Asn and Tyr268Cys) che conferiscono resistenza alla combinazione. Tali mutazioni sono rare in isolati della Thailandia [Khositnithikul 2008].

L'acquisto del farmaco per l'impiego chemioprolattico non prevede in Italia la rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN): i costi sono quindi più elevati, rispetto alla meflochina e alla doxiciclina, e rappresentano un fattore limitante l'uso soprattutto per le fasce di viaggiatori meno abbienti, ed in particolare per gli immigrati che rientrano al paese di origine.

### 6.1.1.6. Effetti collaterali

La combinazione è generalmente ben tollerata. Gli effetti più frequenti sono a carico del sistema gastrointestinale, di intensità lieve (nausea, vomito, dolore addominale e stomatite). In trials randomizzati comparativi [Schlagenhauf 2003, Schlagenhauf 2008], questo schema profilattico ha mostrato la più bassa incidenza di effetti collaterali rispetto ad altri regimi profilattici di usuale impiego. Due metanalisi hanno dimostrato una minore incidenza di effetti avversi in generale, e gastrointestinali e neuropsichiatrici in particolare rispetto alla meflochina [Nakano, 2007, Jacquerioz 2009].

Gli effetti collaterali gravi sono considerati rari [Hogh 2000]: sono stati sporadicamente riportati epatotossicità acuta [Grieshaber 2005] ed un singolo caso di sindrome di Stevens-Johnson in un viaggiatore di 65 anni privo di altri fattori di rischio [Emberger 2003].

Sebbene ne sia in linea di massima consigliato l'uso fino a 12 settimane, numerosi studi documentano la sicurezza della combinazione per periodi di assunzione fino a 12 mesi [Van Genderen, 2007, Overbosch 2003].

### 6.1.1.7. Controindicazioni

Ipersensibilità al farmaco, grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min) [Paredes 2006].

Il farmaco non è consigliato in gravidanza perché non vi sono dati sufficienti a supporto della sicurezza [Nakato 2007]. In caso di gravidanza in corso di chemioprolattico con atovaquone/proguanil, il medico deve informare l'assistita che non è possibile escludere effetti sul nascituro.

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

Il farmaco non dovrebbe essere impiegato dalle donne che allattano e nei bambini di peso inferiore ad 11 kg [Paredes 2006].

### 6.1.2. Doxiciclina

#### 6.1.2.1. Classe farmacologica e meccanismo d'azione

È un derivato semisintetico della famiglia delle tetracicline caratterizzato da un buon profilo di farmacocinetica. L'assorbimento è elevato dopo somministrazione orale, con buona penetrazione nei tessuti. Il meccanismo d'azione è l'inibizione della sintesi proteica mediante azione sulla sub-unità 30S dei ribosomi.

#### 6.1.2.2. Formulazione

Compresse da 100 mg di principio attivo.

#### 6.1.2.3. Dosaggio

Adulti: 1 compressa al giorno; bambini (> 8 anni): 1,5 mg/Kg al giorno se peso  $\geq 25$  kg.

#### 6.1.2.4. Modalità di assunzione

Da 24 ore prima dell'arrivo in zona a rischio a 4 settimane dopo averla lasciata [Castelli 2007, CDC 2010]. Il farmaco deve essere assunto a stomaco pieno con abbondante liquido. L'assorbimento è ridotto dall'assunzione concomitante di anti-acidi e di ferro [WHO 2010].

#### 6.1.2.5. Indicazioni ed efficacia

È il farmaco di prima scelta assieme all'atovaquone-proguanil in tutte le aree del mondo ad alta diffusione di *P.falciparum* clorochino-resistente, ed in particolare in aree del Sud Est Asiatico dove è segnalata resistenza multipla ai farmaci (nord della Thailandia, aree di confine con Myanmar e Cambogia e Laos) [Briolant 2010]. La doxiciclina ha dimostrato elevata efficacia in uno studio controllato e randomizzato condotto in Indonesia su militari [Ohrt 1997]. Anche in Kenya il farmaco si è dimostrato altamente efficace [Andersen 1998].

Contrariamente a ipotesi precedentemente proposte, la doxiciclina non si è dimostrata efficace come profilattico causale sugli stadi epatici del plasmodio [Shmuklarsky 1994].

In relazione alla farmacocinetica del farmaco, l'aderenza alla dose giornaliera è particolarmente importante per assicurare l'efficacia di questo schema [Shanks 1995].

Si ricorda che il farmaco non è registrato in Italia con questa indicazione, per cui l'uso per la profilassi antimalarica è da considerarsi fuori indicazione ("off label"), con la conseguente assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore.

#### 6.1.2.6. Effetti collaterali

Il farmaco è generalmente ben tollerato. Gli eventi avversi più frequenti sono la fotosensibilizzazione cutanea e disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, diarrea) [Paredes 2006]. La fotosensibilizzazione è stata riportata con frequenza variabile dal 3% [Bryant 1987] al 50% [Leutscher 1997]: i soggetti che assumono la doxiciclina dovrebbero utilizzare creme solari ad alta protezione ed evitare l'esposizione prolungata al sole. I disturbi gastrointestinali possono essere ridotti assumendo il farmaco durante il pasto principale con abbondante liquido.

Un aumentato rischio di sviluppo di candidosi vaginale è riportato in associazione all'assunzione di doxiciclina, sebbene alcuni trials non abbiano confermato questo dato [Schlagenhauf 2003]. Rarissime le enteriti da *Clostridium difficile*. In una metanalisi, la doxiciclina ha dimostrato minori eventi avversi neuropsichiatrici rispetto alla meflochina [Jacquieroz 2009].

#### 6.1.2.7. Controindicazioni

Le controindicazioni assolute all'uso di doxiciclina in chemioprolassi includono l'età inferiore a 8 anni, la gravidanza, l'allattamento (l'assunzione del farmaco può danneggiare le strutture ossee e dentali del feto e del neonato), l'ipersensibilità nota al farmaco, e l'insufficienza epatica grave [Aupee 2009]; sono controindicazioni relative l'età inferiore a 12 anni e l'impiego di terapia anticoncezionale ormonale (potrebbe esserne ridotta l'efficacia).

In caso di gravidanza in corso di chemioprolassi con doxiciclina, il medico deve informare l'assistita dei possibili effetti sul nascituro.

### 6.1.3. Meflochina

#### 6.1.3.1. Classe farmacologica e meccanismo d'azione

La meflochina appartiene alla classe delle metanol-chinoline ed ha attività schizonticida sulle forme ematiche, altamente efficace su *P.falciparum* e sulle altre forme di plasmodi ad eccezione di limitate aree del Sud Est Asiatico [Pa-

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

*redes 2006, Freedman 2008*). Il meccanismo d'azione appare simile a quello del chinino, per quanto ad effetto meno rapido: inibizione dell'enzima eme-polimerasi parassitaria, con mancata detossificazione del ferro. Dopo somministrazione orale il picco ematico è raggiunto dopo 2-12 ore. L'emivita è di 14-27 giorni, permettendo la somministrazione settimanale del farmaco in uso profilattico. Il metabolismo è epatico.

### 6.1.3.2. Formulazione

Compresse da 250 mg di principio attivo.

### 6.1.3.3. Dosaggio

Adulti 250 mg (1 compressa) alla settimana; bambini 5 mg/Kg alla settimana.

### 6.1.3.4. Modalità di assunzione

Il trattamento deve iniziare almeno una settimana prima dell'arrivo in zona endemica, si prosegue durante tutto il soggiorno e per 4 settimane dopo il termine dell'esposizione. Alcuni esperti raccomandano di iniziare la profilassi con meflochina 3 settimane prima della partenza per valutare eventuali effetti collaterali e scegliere farmaci alternativi in caso di necessità. La meflochina può essere somministrata ai bambini di peso superiore ai 5 kg assieme a marmellate, latte o altri cibi.

### 6.1.3.5. Indicazioni ed efficacia

L'efficacia preventiva della meflochina, determinata in grandi trials comparativi, è molto elevata: superiore a 90% in Africa sub-sahariana [*Lobel 1990, Steffen 1993, Lobel 1993*] e nei confronti del *P.falciparum* clorochino-resistente [*Schlagenhauf 1999*]. I fallimenti in prevenzione appaiono più frequentemente correlati alla ridotta aderenza piuttosto che a resistenze farmacologiche [*Kofoed 2003*].

La meflochina è efficace nei confronti di *P.malariae* e di *P.vivax* e *P.ovale*, ma a causa della mancanza di azione sugli ipnozoiti, non previene le recidive *P.vivax* e *P.ovale*.

È verosimile che l'aderenza alla profilassi con meflochina, farmaco a somministrazione settimanale, sia più elevata rispetto ai regimi a somministrazione quotidiana [*Petersen 2000*]. Per converso, l'aderenza alla meflochina è verosimilmente inferiore di quella verso regimi di più breve durata, quali la combinazione atovaquone/proguanil [*Overbosch 2003, Landry 2006*].

Attualmente la meflochina è una opzione profilattica di seconda scelta nei confronti delle alternative doxiciclina e all'atovaquone-proguanil a causa delle problematiche di tollerabilità.

### 6.1.3.6. Effetti collaterali

Alle dosi profilattiche la meflochina è ben tollerata dalla maggior parte dei soggetti. Uno studio randomizzato condotto su 623 viaggiatori ha evidenziato reazioni avverse lievi/moderate in 42%, 33% e 32%, e reazioni avverse gravi nel 12%, 6% e 7% dei soggetti trattati con meflochina, doxiciclina e atovaquone/proguanil rispettivamente [*Schlagenhauf 2003*].

All'inizio del trattamento possono comparire vertigini e disturbi gastrointestinali che generalmente si risolvono spontaneamente. In uno studio prospettico su 5120 soldati italiani in Somalia e Mozambico tra il 1992 ed il 1994, la meflochina risultò ben tollerata per una durata di assunzione di 6 mesi [*Peragallo 1999*]; in volontari di corpi di pace la durata di assunzione è stata protratta fino a 2,5 anni [*Lobel 1993*].

L'evidenza di trial randomizzati e in doppio cieco su viaggiatori non immuni indica per la meflochina un rischio neuropsichiatrico significativamente superiore a quello degli altri regimi [*Schlagenhauf 2003, van Riemsdijk 2002, Overbosch 2001, Jacqueroiz 2009*]. Si tratta di incubi notturni, insonnia, stato di eccitazione o ansia inspiegabile, disturbi della coordinazione. Vere e proprie reazioni psicotiche sono possibili ma molto rare e normalmente insorgono in soggetti con precedenti diagnosi di patologie psichiatriche [*Paredes 2006*], più frequentemente nel sesso femminile [*Schlagenhauf 2003*] ed in persone di età inferiore ai 34 anni [*Schlagenauf 2009*]. La natura neuropsichiatrica delle reazioni avverse rappresenta un elemento limitante molto importante per la meflochina, anche se questo argomento rimane ampiamente dibattuto in letteratura [*Kohronen 2007, Matsumura 2005*]: in un recente studio condotto in Svizzera, il 50% dei viaggiatori scelse di assumere meflochina nonostante le informazioni ricevute sui possibili eventi avversi [*Matsumura 2005*].

Le reazioni neuropsichiatriche alla meflochina sono imputabili a ipersensibilità individuale [*Weinke 1991, Bern 1992, Davis 1996*] e le reazioni severe insorgono in soggetti predisposti, ed entro le prime tre dosi nel 75% dei casi che sviluppano tale evento avverso.

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

### 6.1.3.7. Controindicazioni

Le controindicazioni assolute includono la storia di allergia al farmaco o ai farmaci con struttura chimica analoga (chinino, chinidina); epilessia, gravi disturbi psichiatrici (o storia di); attività che richiedono un fine coordinamento dei movimenti e discriminazione spaziale (per es. i piloti d'aereo, i subacquei); insufficienza epatica.

Sono controindicazioni relative: allattamento, bambini di peso inferiore a 5 Kg o età inferiore a 3 mesi, disturbi neurologici o psichiatrici anche non gravi (o storia di), trattamento con meflochina o sostanze analoghe nelle 4 settimane precedenti.

La meflochina non interagisce con i vaccini orali antitifico e anticolerico [Kollaritsch 1997].

La gravidanza non rappresenta una controindicazione all'assunzione del farmaco, anche se la scarsità di dati sull'uso nel primo trimestre ne consiglia un uso prudente e ben ponderato.

### 6.1.4. Cloroquina

#### 6.1.4.1. Classe farmacologica e meccanismo d'azione

È una 4-aminochinolina che interferisce con la capacità del parassita di detossificare i prodotti del catabolismo dell'emoglobina (eme). È un rapido schizonticida ematico, che ha rappresentato a lungo un cardine della chemioprolassi antimalarica per la buona tollerabilità anche in età pediatrica e in gravidanza. Il picco ematico è raggiunto 1-6 ore dopo la somministrazione orale. L'emivita è di 3-6 giorni, ma si allunga fino a 12-24 giorni dopo protratta assunzione del farmaco. L'escrezione è prevalentemente renale.

#### 6.1.4.2. Formulazione

Compresse da 250 mg pari a 150 mg di principio attivo (cloroquina base).

#### 6.1.4.3. Dosaggio

In adulti oltre 45 Kg di peso: 300 mg di prodotto base (due compresse)/settimana; bambini: 5 mg/Kg di cloroquina base una volta alla settimana. La cloroquina può essere somministrata anche ai neonati.

#### 6.1.4.4. Modalità di assunzione

L'assunzione deve iniziare 1-2 settimane prima dell'arrivo in area di trasmissione, proseguire per tutta la durata del soggiorno e per 4 settimane dopo aver lasciato l'area [CDC 2012]. Le compresse vanno assunte a stomaco pieno, sempre lo stesso giorno della settimana.

#### 6.1.4.5. Indicazioni ed efficacia

L'impiego per la prevenzione di *P.falciparum* è attualmente precluso, nella massima parte delle aree endemiche, dalla diffusione delle resistenze. Ne viene ancora consigliato l'impiego nelle rare aree ove *P.falciparum* è clorochino-sensibile (America Centrale, Medio Oriente).

#### 6.1.4.6. Effetti collaterali

La cloroquina è generalmente ben tollerata. Gli eventi avversi più frequentemente riferiti sono insonnia, nausea, anoressia, cefalea, vertigini, disturbi del visus e prurito [Peterson 2000]. Sono stati segnalati casi aneddotici di reazioni avverse gravi al sistema nervoso centrale (convulsioni, disturbi psichici) [Sahoo 2007, Mulhauser 1995] e di aplasia midollare [WHO 2010].

Le interazioni farmacologiche sono inusuali e includono l'incremento del rischio aritmico se il farmaco è somministrato con medicinali che allungano il tratto QT, la riduzione della biodisponibilità di ampicillina, del praziquantel e della tiroxina, l'incremento delle concentrazioni plasmatiche della ciclosporina, l'effetto antagonistico se somministrato con carbamazepina e valproato di sodio [WHO 2010].

#### 6.1.4.7. Controindicazioni

Sono controindicazioni assolute: l'ipersensibilità al farmaco o a sostanze chimicamente correlate (aminochinolone), l'epilessia in atto, le retinopatie, la psoriasi generalizzata, l'insufficienza epatica grave.

Sono controindicazioni relative: altre malattie del sistema nervoso centrale, neuropatie periferiche, favismo, insufficienza epatica moderata.

La cloroquina può essere somministrata in gravidanza e durante l'allattamento.

### 6.2. Come si sceglie il farmaco per la profilassi antimalarica?

Il criterio principale che deve muovere la scelta è la diffusione di resistenze ai farmaci da parte dei plasmodi presenti nel paese verso cui il viaggiatore è diretto. Posto questo assunto, il regime cloroquina/proguanil, che per decenni è stato il più utilizzato, è ormai abbandonato per l'elevata e pressoché ubiquitaria resistenza del *P.falciparum*. Peraltro,

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

in Italia il proguanil non è più in distribuzione ed inoltre l'associazione con la cloroquina è risultata la meno tollerata tra i regimi profilattici comparati nello studio di Schlagenhauf [Schlagenhauf 2003].

La scelta, pertanto, cade oggi su una delle seguenti tre opzioni: atovaquone/proguanil, doxiciclina, meflochina.

L'efficacia di questi tre regimi è pressoché equivalente, attestandosi per ciascuno di essi tra il 92 e il 95% [Schlagenhauf 2003].

Su queste basi, la scelta allora dovrà basarsi in primo luogo sull'esistenza di eventuali controindicazioni all'assunzione di un farmaco, su precedenti esperienze del viaggiatore nell'assunzione della chemioprolassi antimalarica e sullo spettro dei possibili effetti collaterali. A questo proposito l'associazione atovaquone/proguanil ha dimostrato di provocare effetti indesiderati in un numero significativamente minore di casi [Jacquieroz 2009], per cui può essere la prima scelta sulla base di questo criterio, in individui che non abbiano provato in precedenza alcun farmaco. Anche l'uso della doxiciclina è gravato da un minore numero di effetti indesiderati neuropsichiatrici rispetto alla meflochina. Solo in seconda battuta, criterio discriminante potrà diventare o lo schema posologico (più "scomodo" per alcuni che per altri) o il costo (più elevato per alcuni che per altri) [Calleri 2008, Genton 2012].

### 7. DIAGNOSI

I viaggiatori che manifestano segni o sintomi compatibili con una malaria (in primis, la febbre) devono essere valutati da un medico nel più breve tempo possibile, e comunque entro un massimo di 24 ore dall'insorgenza degli stessi. Il medico deve pensare alla malaria ogni volta che valuta un paziente con febbre rientrato nell'ultimo anno o in particolare negli ultimi tre mesi da (o in corso di) un viaggio in un paese endemico [Askling 2012].

L'esame microscopico (goccia spessa e striscio sottile, con colorazione di Giemsa o May-Grünwald-Giemsa) rimane il "gold standard" per la diagnosi di malaria. Esso può essere utilizzato non solo per identificare la specie del parassita, ma anche per quantificare la parassitemia, parametri necessari per decidere il trattamento più appropriato. In mani esperte, i risultati dell'esame microscopico devono essere disponibili entro due ore al massimo [Askling 2012].

Già da qualche anno [WHO, 2004], l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha incoraggiato l'uso di kit per svelare la presenza di antigeni parassitari circolanti: si tratta di test immunologici (immunocromatografici) che usualmente si servono di striscette (*dipsticks*, simili a quelle per il controllo della glicemia) o di supporti rigidi a cassetta (*cassette format*) e che forniscono una risposta in 2-15 minuti. Questi test rapidi costituiscono una valida alternativa all'indagine microscopica nei casi in cui questa non sia disponibile o non sia sufficientemente affidabile. Si spera che nei prossimi anni possano essere approntati kit per l'autodiagnosi molto più semplici da utilizzare (per i "non addetti") e più affidabili di quelli attualmente disponibili in commercio, il cui utilizzo da parte dei viaggiatori per il momento non è raccomandabile [Jelinek, 2000]. Sono stati messi a punto anche test che sfruttano la tecnica della reazione polimerasica a catena (PCR), ma ad oggi rivestono un ruolo solo nel campo della ricerca dal momento che, a fronte di una innegabile maggior sensibilità rispetto alla microscopia, implicano tempi e costi maggiori. Sono tuttavia assolutamente affidabili per quanto riguarda la diagnosi di specie, soprattutto in caso di infezioni miste.

Ai viaggiatori diretti verso paesi malarici dovrebbe sempre essere ricordato che si debbono immediatamente rivolgere ad un servizio sanitario locale in caso di febbre, anche se hanno assunto o stanno assumendo correttamente una chemioprolassi antimalarica: la protezione farmacologica non raggiunge infatti un protezione del 100%. In caso di diagnosi di malaria e conseguente prescrizione della terapia è corretto assumere il trattamento suggerito, ma non si deve comunque sospendere la chemioprolassi in corso.

### 8. TRATTAMENTO PRESUNTIVO DI EMERGENZA (STAND-BY EMERGENCY TREATMENT o SBET)

Il trattamento di emergenza rappresenta una possibile alternativa alla chemioprolassi per viaggiatori diretti in paesi a rischio malarico basso o molto basso. In questi casi, e sempre laddove sussista l'impossibilità di essere opportunamente valutati da un medico entro le 24 ore dalla comparsa di una febbre, la terapia di emergenza può essere assunta puramente su base presuntiva.

L'autotrattamento presuntivo di emergenza di una possibile infezione malarica è da considerare sempre solo una misura temporanea e, pertanto, si deve raccomandare ai viaggiatori di farsi valutare da un medico nel più breve tempo possibile.

Viaggiatori diretti in zone remote, pur assumendo un'adeguata chemioprolassi, possono portare con sé un farmaco approvato per la terapia della malaria in dose sufficiente a coprire un ciclo di trattamento, sia nel caso in cui venisse

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

loro diagnosticata una malaria, sia in caso di episodio febbrile non spiegato altrimenti; dal momento che la chemioprofilassi non fornisce una protezione assoluta, avrebbero così la certezza dell'immediata disponibilità di un farmaco efficace che, essendo stato acquistato nel loro paese d'origine, non sarebbe esposto ai rischi di contraffazione presenti in molti paesi endemici. In questo caso è comunque fondamentale continuare la profilassi antimalarica regolarmente, anche perché molti episodi febbrili sono erroneamente diagnosticati come malaria.

Attualmente tre regimi sono considerati le opzioni preferibili per l'autotrattamento malarico: diidroartemisinina-piperachina, atovaquone-proguanil e artemether-lumefantrina (quest'ultima combinazione non è registrata in Italia) [WHO 2010]. La posologia dei farmaci registrati in Italia è riportata nella tabella 3.

**Tab 3 Regimi di trattamento indicati per il trattamento presuntivo di emergenza (cpr = compressa/e)**

FARMACO	DOSAGGIO ADULTI	DOSAGGIO BAMBINI
Diidroartemisinina-Piperachina Adulti 40 mg/320 mg Bambini 20 mg/160 mg	in unica assunzione, per os, per 3 giorni consecutivi: 36-74 kg: 3 cpr/die (9 cpr totali) 75-100 kg: 4 cpr (12 cpr in 3 dosi) > 100 kg non dati disponibili	in unica assunzione, per os, per 3 giorni consecutivi: 5-6 kg: ½ cpr pediatrica 7-12 kg: 1 cpr pediatrica 13-24kg: 1 cpr 25-36 kg: 2 cpr
Atovaquone-Proguanil Adulti 250 mg/100 mg Bambini 62,5 mg/25 mg	4 cpr, per os, in unica assunzione, per 3 giorni consecutivi (12 cpr totali in 3 dosi)	in unica assunzione, per os, per 3 giorni consecutivi: 5-8 kg: 2 cpr pediatriche 9-10 kg: 3 cpr pediatriche 11-20 kg: 1 cpr adulti 21-30 kg: 2 cpr adulti 31-40 kg: 3 cpr adulti ≥ 41 kg: 4 cpr adulti

### 9. INDICAZIONI PER LA PREVENZIONE DELLA MALARIA SECONDO L'AREA GEOGRAFICA

Nelle tabelle in Appendice 1, le aree malariche sono state suddivise per macro-zone, e sono riportate le indicazioni di prevenzione (comportamentali e chemioprolattiche). Le stesse indicazioni sono state riassunte in modo schematico nella cartina (Appendice 2). Le raccomandazioni specifiche per area geografica vengono fornite con il massimo di dettaglio compatibile con linee guida generali, ma è necessario tenere conto del fatto che il rischio malarico presenta variazioni significative anche all'interno di singoli Paesi. Per alcune destinazioni il dettaglio dell'itinerario può essere il fattore decisivo nella scelta dell'eventuale chemioprolassi, e questo livello di dettaglio può essere ottenuto solamente mediante l'accesso dei centri di medicina dei viaggi a banche dati informatizzate, o talora mediante informazioni reperibili solo sul posto, in particolare per soggiorni prolungati stanziali.

Nella cartina (Appendice 2) è riportata la distribuzione della malaria nel mondo con diverso livello di endemia a seconda della diffusione di *P.falciparum*, calcolata mediante il *P.falciparum Parasite Rate (PfPR)*.

La differenza nel rischio malarico su base geografica presenta un range molto ampio, superiore ad un fattore 100, tra le aree a massimo rischio (ad esempio: 4% o più, per un soggiorno, in alcune zone rurali piovose dell'Africa dell'Ovest, in assenza di chemioprolassi; ancora superiore in Papua Nuova Guinea e Isole Solomon) e quelle a rischio molto basso (alcune zone malariche dell'Asia e dell'America Latina).

### 10. GRUPPI PARTICOLARI DI VIAGGIATORI

#### 10.1. Gravidanza e allattamento

##### 10.1.1. Chemioprolassi in gravidanza

Lo stato di gravidanza implica un rischio più elevato di sviluppare una malaria grave e questo rischio si estende anche al periodo post-partum, per meccanismi non ancora chiari [Rahmarter 2005]. Si possono verificare complicanze che comprendono: anemia emolitica severa, ipoglicemia, ittero, insufficienza renale, iperpiressia, edema polmonare. Le conseguenze potrebbero essere un aumentato rischio di prematurità, aborto spontaneo (oltre il 60% nelle infezioni

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

da *P.falciparum* per le gravide non immuni [WHO 2012], insufficienza ponderale alla nascita, parto di un feto morto, morte della madre (10-50% per le donne non immuni) [WHO 2012] o del neonato [Bardaji 2011, Desai 2007, McGready 2004, Stekatee 2001], con una stretta relazione con il grado di immunità acquisita naturalmente per esposizioni ripetute all'infezione [Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-RCOG 2010]. Per questi motivi e poiché nessun regime chemioprolattico è completamente efficace, le donne in gravidanza, sicura o probabile, devono evitare il viaggio in aree con trasmissione malarica, soprattutto dove vi sia rischio di malaria da *P.falciparum* clorochino-resistente.

Se il viaggio in zone a rischio non può essere differito, è essenziale la scrupolosa applicazione di misure di protezione personale, l'uso di zanzariere e di repellenti chimici (DEET) in dosi non superiori a quelle indicate nella scheda del prodotto [McGready 2004, RCOG 2010].

In zone ad alto rischio è sempre consigliata l'assunzione di una profilassi farmacologica efficace, adeguata al periodo della gravidanza e alla sensibilità dei plasmodi presenti nell'area visitata. In generale vi sono dati limitati sulla sicurezza dei farmaci antimalarici in gravidanza, specie durante il 1° trimestre.

I farmaci attualmente disponibili sono:

- Clorochina. È considerata sicura in gravidanza, e non provoca effetti dannosi sul feto al dosaggio raccomandato per la profilassi antimalarica. È consigliata per le aree dove *P.falciparum* è clorochino-sensibile. Anche l'associazione clorochina/proguanil (non disponibile in Italia), è indicata in gravidanza.
- Meflochina. Il farmaco è raccomandato in gravidanza (dal 2° trimestre) per le aree endemiche clorochino-resistenti. Studi clinici sull'assunzione involontaria della meflochina in gravidanza, evidenziano che l'uso in dose profilattica durante il 2° e 3° trimestre non si associa a conseguenze avverse per il feto o per la gravidanza [RCOG 2010, Irvine 2011].

Dati limitati suggeriscono che il farmaco è sicuro anche per l'uso nel 1° trimestre di gravidanza [RCOG 2010, CDC 2012], sebbene sia indicata precauzione per il suo utilizzo e un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Una recente analisi su donne esposte al farmaco durante il periodo del concepimento e nel 1° trimestre di gravidanza evidenziano che non vi è un aumentato rischio di malformazioni nel nascituro [Schlagenhauf 2012]. Nei Paesi dove il grado di trasmissione e la farmaco-resistenza lo rendono farmaco di scelta, si consiglia la meflochina nel 2° e 3° trimestre di gravidanza, mentre il suo uso può essere giustificato nel 1° trimestre in aree ad alto rischio di malaria da *P.falciparum* (ad esempio in Africa sub-Sahariana) [RCOG 2010, Schlagenhauf 2008, Chiodini 2007, WHO 2012]. L'assunzione di meflochina subito prima del concepimento o durante il 1° trimestre di una gravidanza misconosciuta non costituisce comunque indicazione all'interruzione della gravidanza [Schlagenhauf 2010].

- Atovaquone-proguanil. I dati che riguardano l'uso del farmaco durante la gravidanza sono insufficienti, per cui attualmente non è raccomandato per la profilassi della malaria in gravidanza, anche se dati limitati suggeriscono che non è dannoso per il feto [Irvine 2011, CDC 2012]: i componenti del farmaco, infatti, sono stati usati durante la gravidanza senza segni di tossicità o teratogenicità, ed il trattamento è efficace, e ben tollerato. Può quindi essere considerato per la profilassi, dopo un accurato bilancio dei rischi e dei benefici, se il viaggio in aree ad alto rischio è essenziale e la meflochina è controindicata o non è tollerata [RCOG 2010, Schlagenhauf 2008, WHO 2012, Matteelli 2012].
- Doxiciclina. È controindicata per la profilassi della malaria in gravidanza per il rischio di effetti avversi sul feto quali colorazione permanente dei denti, displasia e inibizione dell'accrescimento osseo, osservati con le tetracicline [RCOG 2010, Schlagenhauf 2008, WHO 2012].

### 10.1.2. Autotrattamento

In caso di sospetta malaria in gravidanza è necessario cercare immediatamente una consulenza medica e iniziare la terapia con farmaci efficaci. In caso di viaggio in zone remote, se non è possibile accedere a una struttura sanitaria entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, si raccomanda di portare farmaci antimalarici per iniziare un trattamento presuntivo di emergenza di riserva (SBET) e poi cercare assistenza medica nel più breve tempo possibile.

Per le donne gravide è raccomandato il trattamento, senza ritardo, con chinino che è efficace in molte parti del mondo, ma non è ben tollerato [WHO 2012, RCOG 2010]. La meflochina può essere usata dopo il 1° trimestre di gravidanza, e durante il medesimo se non sono disponibili altre opzioni o se è elevato il rischio di malaria da *P.falciparum*. Anche l'atovaquone-proguanil è stato usato efficacemente per il trattamento di emergenza nelle forme di malaria non complicata da *P.falciparum* [RCOG 2010]. Completato il trattamento di riserva va ripresa la profilassi antimalarica una settimana dopo la prima dose di trattamento e continuata secondo le indicazioni [WHO 2012].

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

### 10.1.3. Chemioprolfassi prima del concepimento

Dopo avere concluso la chemioprolfassi antimalarica è consigliabile attendere un certo periodo prima del concepimento in modo da avere la completa escrezione del farmaco. Il tempo di attesa è stimato in base all'emivita dei farmaci assunti [RCOG 2010, Chiodini 2007, WHO 2012]:

- Meflochina: 3 mesi
- Doxiciclina: 1 settimana
- Atovaquone-proguanil: 3 settimane.

In caso di gravidanza non prevista, tuttavia, la chemioprolfassi antimalarica non va considerata un'indicazione all'interruzione della gravidanza per il basso rischio di effetti teratogeni [WHO 2012, RCOG 2010, Smoak 1997, Philis-Howard 1996, GlaxoSmithKline 2009].

### 10.1.4. Allattamento al seno

I quantitativi di farmaci antimalarici che passano nel latte materno con l'allattamento al seno sono molto limitati e, alla luce delle attuali conoscenze, non sono generalmente considerati pericolosi per il lattante. Le indicazioni sono:

- Cloroquina: è sicura durante l'allattamento.
- Meflochina: l'esperienza suggerisce che il farmaco è sicuro durante l'allattamento: può infatti essere prescritto con sicurezza ai bambini piccoli [Schlagenhauf 2010, Schlagenhauf 2008, CDC 2012, WHO 2012].
- Doxiciclina: è controindicata, tuttavia i dati sull'uso durante l'allattamento sono molto limitati e molti esperti considerano remota la possibilità di eventi avversi [CDC 2012, WHO 2012].
- Atovaquone-proguanil: può essere utilizzato per le donne che allattano bambini di peso > 5 kg [Schlagenhauf 2008]. Poiché non sono al momento disponibili dati sulla sicurezza della profilassi nei bambini di peso < 5 kg, non se ne raccomanda l'uso nelle donne che allattano al seno bambini fino a questo peso. Può essere usato per la chemioprolfassi in mancanza di un'adeguata alternativa e per la terapia delle donne che allattano bambini di qualsiasi peso quando il potenziale beneficio è superiore al potenziale rischio [CDC 2012, WHO 2012].

Le quantità di farmaco che passano nel latte materno non sono comunque mai sufficienti a conferire un'adeguata protezione del bambino dalla malaria e, pertanto, i lattanti che necessitano di chemioprolfassi devono ricevere il dosaggio di farmaco raccomandato per l'età pediatrica [Chiodini 2007, Schlagenhauf 2008, CDC 2012, WHO 2012]. Le madri che allattano devono ricordare che, se hanno usato repellenti sulla pelle per la prevenzione dalle punture di zanzare, devono lavare le mani e le mammelle prima di accudire il neonato.

## 10.2. Neonati, bambini e adolescenti

I bambini sono particolarmente a rischio di contrarre un malaria grave. I primi sintomi sono spesso atipici e difficili da riconoscere e possono sopraggiungere rapidamente complicazioni potenzialmente mortali. La letalità in un bambino piccolo è più elevata che nell'adulto (fino al 30% nel corso del primo episodio malarico, se non trattato tempestivamente) [Bisoffi 2003]. Se un bambino manifesta febbre o malessere generale durante il soggiorno o fino ad un anno dal ritorno da un viaggio in una zona malarica deve essere immediatamente sottoposto a controllo medico e ad esame del sangue per escludere la malaria [Chiodini 2007].

Il viaggio in zone endemiche, particolarmente ove vi sia trasmissione di *P.falciparum* clorochino-resistente, è quindi sconsigliato per i lattanti e i bambini.

Se il viaggio è inevitabile devono essere adottate adeguate misure di protezione nei confronti delle punture di zanzare quali repellenti, zanzariere impregnate per culle e lettini. Il DEET (N,N-dietiltoluamide), in formulazione al 10%, e l'icaridina sono considerati sicuri nei bambini di età > 2 anni [Schlagenhauf 2008, David 2008, Dutto 2011]. È necessario adottare precauzioni affinché non vengano ingeriti né vengano a contatto con gli occhi (vedi sopra).

In Italia i farmaci antimalarici sono disponibili solo in formulazione in compresse che, se necessario, devono essere schiacciate o triturate. Il sapore amaro delle compresse può essere attenuato mescolandole con marmellate o altri cibi [WHO 2012]. La dose pediatrica deve essere calcolata attentamente in base al peso corporeo, e non deve mai superare il dosaggio per gli adulti. I farmaci antimalarici vanno assunti a stomaco pieno per minimizzare i disturbi di stomaco e il vomito, oltre che per migliorarne l'assorbimento.

I farmaci disponibili per la profilassi antimalarica e le dosi sono riportate di seguito:

- Cloroquina: per i lattanti e bambini di tutte le età, in dose di 5mg/kg/settimana. Il farmaco ha un sapore amaro e la confezione va conservata in modo da non essere raggiunta dai bambini poiché un sovradosaggio può avere gravi conseguenze.

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

- Meflochina: per i lattanti e i bambini di tutte le età, con peso corporeo > 5 kg. Dosaggio 5 mg/kg da assumere una volta alla settimana.
- Atovaquone-proguanil (compresse pediatriche): può essere usato per la profilassi di bambini di peso  $\geq 11$  Kg [David 2008]. È disponibile in compresse pediatriche da assumere giornalmente in base al peso corporeo:
  - 11-20 Kg: 1 cpr pediatrica
  - 21-30 Kg: 2 cpr pediatriche
  - 31-40 Kg: 3 cpr pediatriche
  - > 40 Kg: una cpr adulti

Il farmaco non è generalmente raccomandato per la profilassi dei bambini che hanno peso < 11 kg, in quanto i dati disponibili sono molto limitati. In alcuni paesi il farmaco viene utilizzato per la profilassi dei bambini di peso > 5 kg [WHO, 2012, CDC].

- Doxiciclina: è indicata per bambini di età  $\geq 8$  anni, per gli effetti dannosi del farmaco sull'accrescimento osseo al di sotto di questa età. Dosaggio 1,5mg/kg/ die [Schlagenhauf 2008].

### 10.3. Soggiorni brevi

Non esiste un periodo minimo al di sotto del quale la chemiopprofilassi non è indicata, per cui anche in questi casi le indicazioni sono quelle riportate nella parte generale. Tuttavia in situazioni di rischio particolarmente basso (area urbana, ambiente protetto, stagione secca), è necessaria una accurata valutazione sulla probabilità di effetti indesiderati dei farmaci in rapporto alla probabilità di contrarre l'infezione.

### 10.4. Soggiorni di lunga durata

Si considerano tali i soggiorni in Paesi endemici per malaria di durata superiore a 6 mesi [Schlagenhauf 2008, Chiodini 2007]. I principali problemi in questi casi sono rappresentati dalla dimostrata caduta dell'aderenza alla chemiopprofilassi oltre i 6 mesi [Steffen 1990] e dai limiti temporali riportati nelle indicazioni sull'assunzione di alcuni farmaci, legati più alla carenza di dati che alla dimostrata tossicità da accumulo.

Le ragioni che riducono l'aderenza alla chemiopprofilassi sono [Chiodini 2007]:

- timore di effetti collaterali nell'assunzione di farmaci per lunghi periodi di tempo;
- eventi avversi con l'assunzione di uno o più regimi farmacologici;
- consigli contrastanti;
- regime farmacologico difficile/somministrazione giornaliera;
- diminuzione della fiducia se compare febbre diagnosticata erroneamente come malaria;
- chemiopprofilassi ritenuta non necessaria.

Per contro il rischio di malaria in questi viaggiatori è elevato e proporzionale alla durata del soggiorno, mentre il rischio di nuovi eventi avversi da farmaci diminuisce con il tempo. Inoltre l'aderenza alle misure di protezione nei confronti del vettore tende normalmente ad allentarsi con il passare del tempo.

È sempre consigliata un'attenta profilassi meccanica antivettoriale.

La decisione di prescrivere la chemiopprofilassi dipende dalla durata del periodo di permanenza, dal rischio stagionale nell'area visitata e dalla possibilità di accedere a strutture sanitarie a livello locale, ma anche dallo stato di salute del viaggiatore, da altri farmaci assunti, dall'anamnesi patologica, dall'eventuale stato di gravidanza.

Si consiglia in generale l'uso della chemiopprofilassi fino a un massimo di 6 mesi.

Per soggiorni più prolungati, la chemiopprofilassi può essere consigliata nel periodo iniziale di adattamento e nelle stagioni di massima trasmissione. In caso di rischio malarico elevato può essere preso in considerazione prolungare l'assunzione del farmaco anche oltre i tempi prescritti, dopo aver accuratamente valutato i rischi ed i benefici di questa scelta (Tab.4) [Chiodini 2007].

Nei casi o nei periodi in cui non si esegue chemiopprofilassi, è comunque indicata una precoce diagnosi o il trattamento presuntivo di emergenza (SBET), secondo le modalità riportate: il viaggiatore deve essere informato sulla gravità dell'attacco malarico, sui sintomi della malattia, sull'importanza di un accurato e continuo uso dei mezzi di prevenzione meccanica, sull'adeguato uso del trattamento presuntivo di emergenza in presenza di febbre ed impossibilità a rivolgersi a una struttura sanitaria entro 24 ore.

È particolarmente importante la prevenzione dalle punture di zanzare con l'uso di repellenti, insetticidi, abiti coprenti, e l'uso sistematico di zanzariere impregnate con insetticidi potrebbe ridurre il rischio di malaria del 50% [Schlagenhauf 2008, Chiodini 2007].

**INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA  
NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA**

**Tab 4 Chemioprolifassi per i viaggiatori adulti per soggiorni di lunga durata [Chiodini 2007, Hughes 2003]**

FARMACO	CONSIGLI/PRECAUZIONI
Cloroquina	È considerata sicura per l'uso per lungo tempo. Tuttavia tutte le persone che hanno assunto 300 mg di cloroquina alla settimana per oltre 6 anni, devono sottoporsi a una visita oculistica due volte l'anno (6-12 mesi), per la rilevazione di eventuali danni alla retina. Se la posologia è di 100 mg al giorno, lo screening deve iniziare dopo 3 anni [WHO 2012].
Meflochina	I dati non indicano un rischio aumentato di effetti collaterali gravi in caso di assunzione prolungata, se il farmaco è ben tollerato nell'assunzione per breve periodo. Dati di farmacocinetica indicano che non si accumula nell'assunzione di lunga durata. La meflochina può essere assunta per oltre 3 anni senza ulteriori effetti collaterali [WHO 2012].
Doxiciclina	I dati sull'uso prolungato (> 12 mesi) sono limitati, ma rassicuranti. Effetti collaterali: fotosensibilizzazione, diarrea, candidiasi vaginale. Le evidenze suggeriscono che può essere usata con sicurezza per periodi anche superiori a 2 anni [WHO 2012].
Atovaquone-proguanil	Non vi è evidenza di danno nell'uso per lungo tempo. In alcuni Paesi europei è registrato per l'uso fino a 12 mesi. Dati di sorveglianza post-marketing dimostrano che può essere assunto fino ad un anno, ma va prescritto con precauzione fino a quando non siano disponibili maggiori evidenze [WHO 2012, Swales 2007].

**10.5. Viaggi brevi e ripetuti**

Per i viaggiatori che si recano spesso in territori malarici, per periodi di breve durata (es. equipaggi aerei che fanno spesso scalo in aree endemiche) è possibile riservare la chemioprolifassi solo per le aree ad elevato rischio. Devono tuttavia proteggersi in modo sistematico e rigoroso contro le punture di zanzare e portare con sé farmaci antimalarici da utilizzare come trattamento di emergenza (SBET), qualora insorga febbre sospetta e si trovino nell'impossibilità di contattare rapidamente un medico [DTG 2012].

**10.6. Immigrati che rientrano al paese di origine (Visiting Friends and Relatives-VFRs)**

Si fa riferimento ai migranti provenienti da Paesi endemici per malaria che ritornano nei loro Paesi di origine per visitare i familiari e vi rimangono per lunghi periodi di tempo. Sono compresi i familiari, tra cui i bambini nati nel Paese ospite [Keystone 2012].

I VFRs presentano una probabilità 8 volte più elevata di ammalarsi di malaria rispetto ai turisti e, per i viaggiatori VFRs diretti in Africa occidentale, tale valore è di 10 volte superiore [Keystone 2012, Leder 2006].

Il maggior rischio per i VFRs di ammalarsi di malaria è dovuto a diversi fattori:

- viaggiano generalmente nei mesi estivi che coincidono con la stagione delle piogge nell'Africa occidentale e con la stagione monsonica nel continente Asiatico;
- viaggiano spesso in zone rurali e destinazioni non turistiche, con scarse infrastrutture sanitarie;
- soggiornano in area endemica per lunghi periodi di tempo;
- viaggiano spesso con bambini piccoli e donne in gravidanza, a maggior rischio di forme gravi di malattia;
- hanno una minore percezione del rischio e quindi utilizzano meno i metodi preventivi;
- possono avere un ridotto accesso alle strutture sanitarie di prevenzione [Calleri 2010].

In Europa la proporzione del numero di casi di malaria importati, dovuti ad immigrati, è aumentata nell'ultima decade, con proporzione crescente di immigrati stabilizzati nel paese ospite. I casi sono dovuti prevalentemente a *P.falciparum*, e l'origine più comune è l'Africa sub-sahariana, in particolare l'Africa occidentale [Monge-Maillo 2012].

In Europa nel 2010 sono stati registrati, secondo l'OMS, 6244 casi di malaria di importazione in VFRs [WHO 2011], anche se probabilmente il dato è sottostimato; la maggior parte dei casi (circa il 70%) sono segnalati in Europa occidentale, in particolare in Francia, Regno Unito, Germania e Italia [WHO 2012].

Le persone nate in Europa costituiscono circa il 32% dei casi del 2007; per quanto riguarda i motivi di viaggio, la visita a familiari e amici è stata la ragione principale dei casi tra gli immigrati (76,4%).

I casi nei bambini rappresentano circa il 15-20% di tutti i casi di malaria importati in Europa.

Per quanto riguarda l'Italia, nel periodo 2000-2008 i casi di malaria importati sono stati 6377, di cui 9 di origine autoctona e 6368 di importazione, in particolare 1749 (27,5%) sono stati riscontrati in cittadini italiani e 4619 (72,5%) in cittadini stranieri [Romi 2010].

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

I bambini, figli di immigrati, nati nel Paese ospite presentano un rischio elevato di ammalarsi quando accompagnano i loro genitori che ritornano nei paesi di origine endemici per malaria, per l'assenza di immunità e il contatto stretto con la popolazione locale [Matteelli 2012]. Questi soggetti presentano un maggior rischio di malaria complicata, di elevati livelli di parassitemia, di febbre elevata e trombocitopenia e frequentemente non effettuano un'adeguata chemioprolassi antimalaria [Arnaez 2010]. I bambini immigrati di recente possono essere asintomatici al momento della diagnosi e presentare bassa parassitemia: in questi casi si potrebbero avere risultati falsamente negativi nello striscio sottile e difficoltà nell'identificare la specie di plasmodio, soprattutto in caso di infezione mista.

È in primo luogo indispensabile migliorare l'accessibilità dei servizi di medicina dei viaggi agli immigrati e aumentare la loro consapevolezza sulla gravità della malattia e sul fatto che l'immunità acquisita nell'infanzia viene persa rapidamente dopo il trasferimento in aree non endemiche.

IVFRs devono inoltre essere resi consapevoli che i loro bambini, nati in Italia, non avendo alcuna immunità parziale, sono particolarmente esposti al rischio di ammalarsi di malaria grave.

I viaggiatori VFRs in aree endemiche devono quindi essere incoraggiati all'uso di mezzi di protezione meccanica nei confronti delle zanzare (zanzariere, repellenti, specie per i bambini) e all'assunzione dei farmaci antimalarici efficaci per l'area visitata, acquistandoli prima della partenza per essere certi della loro qualità.

Talora il costo economico della profilassi può essere un problema per questa tipologia di viaggiatori. Questo fatto deve essere tenuto presente al momento della consulenza, poiché potrebbe comportare una ridotta aderenza all'assunzione dei farmaci antimalarici. La scelta del regime meno costoso può essere indicata quando si presenti questa possibilità.

Ai viaggiatori deve essere sempre raccomandato di consultare immediatamente un medico in caso di insorgenza di sintomi di qualunque tipo al ritorno da un viaggio in zone endemiche, per sollecitare una diagnosi e un'appropriata terapia.

### 10.7. Viaggiatori con patologie di base

#### 10.7.1. Epilessia

La cloroquina è controindicata, anche se non sembra alto il rischio di recidiva di crisi epilettica, se si tratta di un'epilessia idiopatica. La meflochina è controindicata.

I farmaci per la terapia dell'epilessia (fenitoina, carbamazepina e barbiturici) potrebbero ridurre l'emivita della doxiciclina, per cui, nei pazienti che usano questo farmaco, dovrebbe esserne aumentato il dosaggio [Chiodini 2007].

#### 10.7.2. Soggetti in terapia con anticoagulanti

I viaggiatori che assumono anticoagulanti devono accertarsi, prima della partenza, che il loro INR (*International Normalised Ratio*) o tempo di coagulazione sia stabile.

Farmaci disponibili per la chemioprolassi:

- cloroquina: non vi sono interazioni documentate tra cloroquina e warfarin;
- meflochina: non vi sono evidenze di interazione, tuttavia deve essere verificato l'effetto del farmaco sul INR prima della partenza iniziando la chemioprolassi in anticipo (2-3 settimane prima);
- doxiciclina: deprime l'attività protrombinica, per cui può essere necessario un adeguamento del dosaggio degli anticoagulanti [BMA 2006];
- atovaquone-proguanil: è noto un aumento dell'effetto anticoagulante del warfarin quando assunto insieme al proguanil. Tuttavia non sono riportati eventi avversi correlati a questa interazione [Chiodini 2007, CDC 2012, Matteelli 2012].

I consigli per il viaggiatore che necessita di chemioprolassi e assume anticoagulante sono:

- iniziare l'assunzione del farmaco antimalarico 1 settimana prima della partenza (2-3 settimane prima per la meflochina);
- verificare i valori dell'INR prima di iniziare la chemioprolassi e ricontrollarli dopo una settimana;
- se il soggiorno è prolungato, verificare periodicamente i valori dell'INR all'estero;
- al termine della chemioprolassi controllare di nuovo i valori dell'INR.

#### 10.7.3. Deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi (G6PD)

La carenza dell'enzima G6PD comporta rischio di emolisi in caso di assunzione di particolari farmaci.

- Cloroquina: rischio teorico di emolisi, non dimostrato alle dosi raccomandate per la chemioprolassi [Chiodini 2007].

**INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA  
NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA**

- Meflochina, atovaquone-proguanil, doxiciclina: non esiste un rischio identificato di emolisi nei soggetti G6PD carenti.

**10.7.4. Anemia falciforme**

I soggetti con questa patologia presentano una minore probabilità di contrarre la malaria, ma non ne sono immuni e devono effettuare la chemioprolassi se indicata.

Per i soggetti omozigoti la malaria è considerata una causa significativa di morbilità e mortalità a causa dell'ulteriore emolisi. È essenziale quindi una rigorosa protezione dalla malattia [Chiodini 2007].

**10.7.5. Viaggiatori immunocompromessi**

Questi viaggiatori sono a maggior rischio di ammalarsi di malaria, per cui è particolarmente importante la prevenzione dalle punture di zanzare e l'assunzione della chemioprolassi.

**10.7.5.1. Pazienti con HIV/AIDS**

L'immunodepressione correlata all'infezione da HIV può portare a un incremento della carica parassitaria e a manifestazioni più severe di malaria [WHO 2012].

È necessaria la consapevolezza del rischio, la protezione dalle punture di zanzare, la chemioprolassi se indicata, e un tempestivo ed efficace trattamento in caso di comparsa della malattia (entro 24 ore dall'inizio dei sintomi).

Per questi soggetti vi sono particolari considerazioni [CDC 2012]:

- valutare le interazioni tra farmaci antimalarici, antiretrovirali e farmaci per la profilassi delle infezioni opportunistiche: questi farmaci possono essere metabolizzati dagli stessi sistemi enzimatici con conseguente aumento o riduzione della concentrazione (Tab.5);

<b>Tab 5 Potenziali interazioni tra i farmaci antimalarici e le principali classi di farmaci antiretrovirali [CDC 2012, LHPG 2012]</b>			
	Inibitori delle proteasi	Inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NRTIs)	Inibitori non nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NNRTIs)
Meflochina	Potenziale interazione con tutti gli inibitori delle proteasi	Dati non disponibili	I livelli di meflochina diminuiscono con efavirenz o nevirapina
Atovaquone-proguanil	Atovaquone: potenziale interazione con indinavir, ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, tipranavir Proguanil: potenziale interazione con ritonavir e lopinavir	Atovaquone: non significative interazioni cliniche Proguanil: dati non disponibili	Atovaquone: potenziale interazione con efavirenz Proguanil: potenziale interazione con efavirenz
Doxiciclina	Non significative interazioni cliniche	Dati non disponibili	Non significative interazioni cliniche
Cloroquina	Potenziale interazione solo con ritonavir	Dati non disponibili	Non significative interazioni cliniche
Primachina	Dati non chiari	Dati non disponibili	Dati non disponibili

- un'infezione malarica può incrementare la carica virale nel soggetto con infezione da HIV e ciò potrebbe esacerbare la progressione della malattia.

Le donne in gravidanza con co-infezione malarica e HIV possono presentare una più elevata parassitemia, anemia e infezione malarica della placenta. I bambini nati da madri con HIV e malaria presentano basso peso alla nascita; la malaria durante la gravidanza aumenta il rischio di trasmissione di HIV dalla madre al feto [Chiodini 2007, WHO 2004].

**10.7.5.2. Pazienti immunosoppressi**

Sono compresi in questo gruppo individui in trattamento con steroidi, agenti alchilanti, agenti antirigetto post-trapianto (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, micofenolato mofetil, e mitoxantrone), chemioterapici antitumorali e anti-TNF. Questi pazienti devono ricevere una corretta informazione sull'entomoprolassi e sulla chemioprolassi, come i viaggiatori non immunocompromessi, con particolare accento sulla necessità di prevenire la malattia. Bisogna co-

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

munque tenere presente che i farmaci in uso possono interagire con la chemioprolassi antimalarica (ad esempio se è indicata la cloroquina, è necessario monitorare attentamente i livelli di ciclosporina), che un'eventuale malaria può presentare caratteristiche cliniche più severe e che l'infezione malarica ed i farmaci usati per trattarla potrebbero aggravare la malattia di base.

### 10.7.5.3. Splenectomizzati

I pazienti con asplenia anatomica o funzionale sono particolarmente a rischio di malaria grave e non dovrebbero viaggiare in aree malariche.

Se il viaggio è indispensabile devono essere adottate precauzioni particolarmente rigorose contro le punture di zanzare e stretta aderenza ad un'adeguata chemioprolassi antimalarica [CDC 2012].

Nel caso dovesse insorgere la malattia durante o dopo il viaggio è necessario un intervento terapeutico particolarmente precoce, poiché la parassitemia può aumentare rapidamente fino a livelli molto elevati [Chiodini 2007].

### 10.7.6. Malattie del fegato

Importante un preventivo consulto infettivologico o gastroenterologico, per valutare il grado di malattia epatica; in caso di insufficienza epatica sono controindicati tutti i farmaci antimalarici per il rischio di accumulo e il viaggio dovrebbe essere sconsigliato. In particolare:

- Epatopatia grave: sono controindicati tutti i farmaci antimalarici, ad eccezione di atovaquone/proguanil, per il quale non vi sono dati disponibili per prevedere speciali precauzioni o aggiustamenti della posologia [Chiodini 2007].
- Malattia epatica moderata: possono essere assunti atovaquone/proguanil e meflochina.
- Malattia epatica lieve: possono essere usate cloroquina, atovaquone/proguanil o meflochina. La doxiciclina deve essere usata con cautela.

### 10.7.7. Insufficienza renale

La cloroquina è escreta parzialmente, ed il proguanil interamente, per via renale.

- Cloroquina: in caso di insufficienza renale grave il dosaggio va ridotto.
- Atovaquone/proguanil: è controindicato nei pazienti con creatinina-clearance < 30 ml/min e nei pazienti in emodialisi [Chiodini 2007, BMA 2006].
- Meflochina metabolizzata soprattutto dal fegato, può essere assunta da pazienti con insufficienza renale anche grave. Non è necessario ridurre il dosaggio in emodialisi [Chiodini 2007, BMA 2006].
- Doxiciclina: può andare incontro ad accumulo e quindi provocare danni epatici. È necessario adattare la posologia.

### 10.7.8. Gravi cardiopatie

Meflochina: non è raccomandata per le persone con anomalie della conduzione. La somministrazione concomitante con farmaci cardioattivi va fatta sotto stretta sorveglianza medica. Può essere assunta con beta-bloccanti con prudenza e se non si presentano aritmie [Abecasis 2012].

### 10.7.9. Malaria cronica o splenomegalia iperattiva malarica

Questa forma di malaria si manifesta soprattutto in espatriati da lungo tempo in aree ad elevata trasmissione malarica. È diagnosticata in base a splenomegalia massiva, aumento delle IgM circolanti e anticorpi anti *P.falciparum*, e rappresenta un fattore di rischio per la *blackwater fever* (emolisi massiva intravascolare scatenata da chinino, meflochina o alofantrina in soggetti semi-immuni per malaria). I soggetti affetti da questa sindrome non devono tornare in zona malarica, oppure fare profilassi con meflochina o, preferibilmente, con doxiciclina a lungo termine [Stekatee 2001].

### 10.7.10. Obesità

Non esistono indicazioni ufficiali sul dosaggio dei farmaci in viaggiatori sovrappeso [Descloux 2010]. È stato consigliato di aumentare il dosaggio di meflochina a 1 ½ compresse alla settimana se il peso è superiore a 90 Kg e a 2 compresse oltre i 120 Kg [DTG 2012]. Anche per gli altri farmaci antimalarici si dovrebbe considerare un aumento di dosi ma non esistono dati al riguardo.

### 10.7.11. Assunzione di farmaci

Per quanto riguarda la possibile interazione tra i farmaci in uso in chemioprolassi ed altri farmaci, si rimanda alle rispettive schede tecniche.

Si segnala che meflochina, atovaquone-proguanil e cloroquina non interferiscono con l'attività degli anticoncezionali orali, mentre la doxiciclina potrebbe diminuirne l'efficacia, alterando la flora batterica intestinale e quindi l'assorbimento dei principi attivi.

INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA  
NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

11. BIBLIOGRAFIA

- **Abecasis J, Dores H, Arroja I, Santos JM, Silva A.** Travellers on beta-blockers: is malaria chemoprophylaxis dangerous? *Rev Port Cardio* 2009 oct; 28 (10): 1153-9.
- **Andersen SL, Oloo AJ, Gordon DM, Ragama OB, Aleman GM, Berman JD, Tang DB, Dunne MW, Shanks GD.** Successful double-blinded, randomized, placebo-controlled field trial of azithromycin and doxycycline as prophylaxis for malaria in western Kenya. *Clin Infect Dis.* 1998 Jan; 26 (1): 146-50.
- **Angell SY, Cetron MS.** Health disparities among travelers visiting friends and relatives abroad. *Ann Intern Med* 2005;142(1):67.
- **Armáez J, Roa MA, Albert L, Cogollos R, Rubio JM, Villares R, Alarabe A, Cervera A, López-Vélez R.** Imported Malaria in Children: Comparative study between recent immigrants and immigrant travelers (VFRs). *J Travel Med* 2010; 17: 221-227.
- **Askling HH, Nilsson J, Tegnell A, Janzon R, Ekdahl K.** Malaria risk in travelers. *Emerg Infect Dis.* 2005 Mar; 11(3):436-41.
- **Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Vélez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhauf P;** on behalf of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. Management of imported malaria in Europe. *Malar J* 2012; 11: 328.
- **Aupeo O, Almeras D, Le Garlandezec P, Bohand X.** Doxycycline. *Med. Trop.* 2009, 69, 556-558.
- **Autino B, Noris A, Russo R and Castelli F.** Epidemiology of Malaria in Endemic Areas. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012, 4(1): e2012060, DOI 10.4084/MJHID. 2012.060.
- **Bardaji A, Sigauque B, Sanz S, Maixenchs M, Ordi J, Aponte JJ, Mabunda S, Alonso PL, Menéndez C.** Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity. *J Infect Dis* 2011;203 (1 march). 691-697.
- **Behrens RH, Bisoffi Z, Björkman A, Gascon J, Hatz C, Jelinek T, Legros F, Mühlberger N, TropNetEurop, Voltersvik P.** Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Sub Continent. *Malar J* 2006; 5:7.
- **Behrens RH, Carroll B, Beran J, Bouchaud O, Hellgren U, Hatz C, Jelinek T, Legros F, Mühlberger N, Myrvang B, Siikamäki H, Visser L, TropNetEurop.** The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: is there still an indication for chemoprophylaxis? *Malar J* 2007, 6:114.
- **Behrens RH, Carroll B, Hellgren U, Visser LG, Siikamäki H, Vestergaard LS, Calleri G, Jänisch T, Myrvang T, Gascon J, Hatz C.** The incidence of malaria in travellers to South-East Asia: is local malaria transmission a useful risk indicator? *Malar J* 2010, 9:266 doi:10.1186/1475-2875-9-266.
- **Bern JL, Kerr L, Sturchler D.** Mefloquine Prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions. *J Trop Med Hyg* 1992; 95: 167-79.
- **Bisoffi Z, Napolitano G, Castelli F, Romi R.** Linee Guida per la profilassi antimalarica. *Giornale Italiano di Medicina Tropicale* 2003; 8 (1-4): 15-30.
- **Briolant S, Wurtz N, Zettor A, Rogier C, Pradines B.** Susceptibility of *Plasmodium falciparum* Isolates to Doxycycline Is Associated with pftetQ Sequence Polymorphism and pftetQ and pfmd copy Numbers. *J. Infect. Dis.* 2010, 201, 153-159.
- **British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.** *Joint Formulary Committee British National Formulary.* London, 2006.
- **Bryant SG, Fisher S, Kluge RM.** Increased frequency of doxycycline side effects. *Pharmacotherapy* 1987;7:125-9.
- **Calleri G, Behrens RH, Bisoffi Z, Björkman A, Castelli F, Gascon J, Gobbi F, Grobusch MP, Jelinek T, Schmid ML, Niero M, Caramello P.** Variability in malaria prophylaxis prescribing across Europe: a Delphi method analysis. *J Travel Med* 2008 Sep-Oct;15(5):294-301. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00226.x.
- **Calleri G, Behrens RH, Schmid ML, Gobbi F, Grobusch MP, Castelli F, Gascon J, Bisoffi Z, Jelinek T, Caramello P, TropNetEurop.** Malaria chemoprophylaxis recommendations for immigrants to Europe, visiting relatives and friends - A Delphi method study. *Malar J* 2011 May 20;10:137. doi: 10.1186/1475-2875-10-137.
- **Castelli F, Capone S, Pedrucci B, Matteelli A.** Antimicrobial prevention therapy for travelers' infection. *Expert. Rev. Anti. Infec. Ther.* 2007, 5, 1031-1048.
- **CDC.** *The Yellow book.* 2012. Health Information for International Travel: 240. Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA, USA, 2010.
- **CDC.** *Yellow Book Updates.* Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA, USA, 2010.
- **Chilton D, Malik AN, Armstrong M, Kettelhut M, ParkerWilliams J, Chiodini PL.** Use of rapid diagnostic tests for diagnosis of malaria in the UK. *J Clin Pathol* 2006; 59: 862-6.
- **Chiodini P, Hill D, Lalloo D, Lea G, Walker E, Whitty C and Bannister B.** *Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom.* London, Health Protection Agency, January 2007.
- **Davis TM, Dembo LG, Kaye-Eddie SA, Hewitt BJ, Hislop RG, Batty KT.** Neurological, cardiovascular and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: a double-blind, placebo controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 415-21.
- **Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, Newman RD.** Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7 (2):93-104.
- **Descloux E, De Monbrison F, Basselin C, Vial T, Peyron F.** Mefloquine adverse effects with atypical facial lesions in an overweight patient. *Travel Med Infect Dis* 2010 sep; 8 (5): 318-21. Epub 2010 Aug 6.
- **Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG).** *Empfehlungen zur Malariavorbereitung* 2012. [http://www.dtg.org/uploads/media/Malaria\\_2012.pdf](http://www.dtg.org/uploads/media/Malaria_2012.pdf).
- **Dutto M, Severini F, Romi R.** Guida per l'entomoprofilassi. *Rapporti ISTISAN* 2011 11/24. Consultabile "on line" a [http://www.iss.it/binary/publ/cont/11\\_24\\_web.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/11_24_web.pdf).
- **Emberger M, Lechner AM, Zelger B.** Stevens-Johnson syndrome Associated with Malarone Antimalarial Prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 37, 5-7.
- **Freedman, D.O.** Clinical practice. Malaria Prevention in Short-Term Travelers. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 603-612.
- **Genton B, D'Acromont V.** Malaria prevention in travelers. *Infect Dis Clin N Am* 2012; 26: 637-54. doi: 10.1016/j.idc.2012.05.003. Epub 2012 Jul 12.
- **Gething PW, Patil AP, Smith DL, Guerra CA, Elyazar IR, Johnston GL, Tatem AJ, Hay SI.** A new world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2010. *Malar J* 2011, 10:378 <http://www.malariajournal.com/con->

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

- tent/10/1/378).
- **Gething PW, Elyazar IR, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA, Patil AP, Tatem AJ, Howes RE, Myers MF, George DB, Horby P, Wertheim HF, Price RN, Mueller I, Baird JK, Hay SI.** A long neglected world malaria map: *Plasmodium vivax* endemicity in 2010. *PLoS Negl Trop Dis* 2012 Sep;6(9):e1814. doi: 10.1371/journal.pntd.0001814. Epub 2012 Sep 6.
  - **GlaxoSmithKline Inc.** *Malarone*. GSK Monograph. Research Triangle Park, NC: GSK; 2009.
  - **Goodyer LI, Croft AM, Frances SP, Hill N, Moore SJ, Onyango SP, Deboun M.** Expert review of the evidence base for arthropod bite avoidance. *J Travel Med* 2010 May-Jun;17(3):182-92.
  - **Grieshaber M, Lamml J, Marcu L.** Acute Hepatitis and Atovaquone/Proguanil. *J Travel Med* 2005, 12, 289-290.
  - **Haut Conseil de la Santé Publique.** *Recommandations sanitaires pour les voyageurs* 2012 (à l'attention des professionnels de santé) Avis du 16 avril. BEH 29 mai 2012 / n° 20-21.
  - **Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Atkinson PM, Snow RW.** Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:81-90.
  - **Hogh B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M, Joubert I, Kain KC, Shaw D, Roskell NS, Chulay JD, Behrens RH, Beytout J, Bienze U, Bouchaud O, Delmont J, Dutoit E, Fleischer K, Gachot B, Goud TJLM, Inglebert P, Knobloch J, Marchoux B, Masson V, Peters M, Petersen E, Schilthuis H, Tan R, Toovey S, Waner S, Zieger B.** Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: A randomised, double blind study. *Lancet* 2000; 356: 1888-1894.
  - **Hughes C Tucker R, Bannister B, Bradley DJ, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention for UK Travellers.** Malaria prophylaxis for long-term travellers. *Communicable Disease & Public Health* 2003;6:200-208.
  - **Irvine MH, Einarson A, Bozzo P.** Prophylactic use of antimalarials during pregnancy. *Can Fam Physician* 2011 Nov; 57 (11): 1279-81.
  - **Jacqueroz FA, Croft AM.** Drugs for preventing malaria in travellers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006491.
  - **Jelinek T, Grobusch MP, Nothdurft HD.** Use of dipstick tests for the rapid diagnosis of malaria in nonimmune travellers. *J Travel Med* 2000; 7: 175-9.
  - **Jiménez BC, Navarro M, Huerga H, Román EL, Mendoza A, López-Vélez R.** Tertian Malaria (*Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale*) in Two travelers Despite Atovaquone-Proguanil Prophylaxis. *J Travel Med*. 2006, 13, 373-375.
  - **Keystone JS.** Immigrants returning home to visit Friends & Relatives (VFRs). *Yellow book*, 2012, chapter 8. [wwwnc.cdc.gov/](http://wwwnc.cdc.gov/)
  - **Khositnithikul R, Tan-Ariya P, Mungthin M.** In vitro atovaquone/proguanil susceptibility and characterization of the cytochrome b gene of *Plasmodium falciparum* from different endemic regions of Thailand. *Malar J* 2008, 7, 23.
  - **Kiszewski AE, Teklehaimanot A.** A review of the clinical and epidemiologic burdens of epidemic malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(2 Suppl):128.
  - **Kofoed K, Petersen E.** The Efficacy of chemoprophylaxis against Malaria with Chloroquine plus Proguanil, Mefloquine, and Atovaquone plus Proguanil in Travelers from Denmark. *J Travel Med* 2003, 10, 150-154.
  - **Krohonen C, Peterson K, Bruder C, Jung, P.** Self-Reported Adverse Events Associated with Antimalarial Chemoprophylaxis in Peace Corps Volunteers. *Amer. J Prev Med* 2007, 33, 194-199.
  - **Kollaritsch H, Que JU, Kunz C, Wiedermann G, Herzog C, Cryz SJ jr.** Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175: 871-5.
  - **Landry P, Iorlilo D, Darioli R, Burnier M, Genton B.** Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox. *J Travel Med*. 2006, 13, 8-14.
  - **Leder K, Tong S, Weld L, Kain KC, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, Black J, Brown GV, Torresi J, GeoSentinel Surveillance Network.** Illness in travellers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2006;43:1185-93.
  - **Leutscher PDC.** *Malaria prophylaxe Ugeskr Laeger* 1997; 159: 2723-2730.
  - **LHPG 2012** [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).
  - **Ling J, Baird K, Fryauff DJ, Sismadi P, Bangs MJ, Lacy M, Barcus MJ, Gramzinsky R, Maguire JD, Kumusumangsih M, Miller GB, Jones TR, Chulay JD, Hoffman SL.** Randomized Placebo Controlled Trial of Atovaquone Proguanil for the Prevention of *Plasmodium falciparum* or *Plasmodium vivax* malaria among Migrants to Papua, Indonesia. *Clin. Infect. Dis* 2002, 35, 825-833.
  - **Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC.** Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993, 341, 848-851.
  - **Lobel HO, Phillips-Howard PA, Brandling-Bennett AD, Steffen R, Campbell CC, Huang AY, Were JB, Moser R.** Malaria incidence and prevention among European and North American travelers to Kenya. *Bull WHO* 1990; 68: 209-15.
  - **Maguire JD, Sumawinata IW, Masbar S, Laksana B, Prodjodipuro P, Susanti I, Sismadi P, Mahmud N, Bangs MJ, Baird JK.** Chloroquine-resistant *Plasmodium malariae* in south Sumatra, Indonesia. *Lancet* 2002;360:58-60.
  - **Malaria Site.** Personal protection <http://www.malaria-site.com/malaria/personal.htm>
  - **Matsumura T, Fujii T, Miura T, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Iwamoto A, Nakamura T.** Questionnaire-based analysis of mefloquine chemoprophylaxis for malaria in a Japanese population. *J. Infect. Chemother.* 2005, 11, 196-198.
  - **Matteelli A, Carvalho AC, Bigoni S.** Visiting Relatives and Friends, Pregnant and other vulnerable travellers. *Infect Dis Clin N Am* 2012. 26: 625-635.
  - **Mc Gready R, Ashley EA, Nosten F.** Malaria and the pregnant traveller. *Travel Med Infect Dis* 2004; 2 (3-4):127-42.
  - **Monge-Maillo B, López-Vélez R.** Migration and malaria in Europe. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4; Open Journal System.
  - **Mulhauser P, Allemann Y, Regamey C.** Chloroquine and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Lettter. Ann Intern Med* 1995, 123, 76-77.
  - **Nadjm B, Behrens RH.** Malaria: an update for physicians. *Infect Dis Clin N Am* 2012; 26: 243-59.
  - **Nakato H, Vivancos R, Hunter PR.** A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone-proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. *J Antimicrob Chemother* 2007, 60, 926-936.
  - **Nayyar GML, Breman JG, Newton PN, Herrington J.** Poor-quality anti-malarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa *Lancet Infect Dis* 2012

INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA  
NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

- 12 (6) 488 – 496. doi:10.1016/S1473-3099(12)70064-6
- **Ng'ang'a PN, Shillilu J, Jayasinghe G, Kimani V, Kabutha C, Kabuage L, Kabiru E, Githure J and Muteru C.** Malaria vector control practices in an irrigated rice agro-ecosystem in central Kenya and implications for malaria control. *Malar J* 2009; 8: 64.
  - **Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, Shanks GD, Fitriadi J, Fryauff DJ, et al.** Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 963-72.
  - **O'Meara WP, Mangeni JN, Steketee R, Greenwood B.** Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2010 Aug;10(8):545-55. Epub 2010 Jul 14.
  - **Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD, Toovey S, Knobloch J, Nothdurft HD, Shaw D, Roskell NS, Chulay JD;** Malarone International Study Team. Atovaquone proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001 Oct 1;33(7):1015-21
  - **Overbosch D.** Post-marketing surveillance: adverse events during long-term use of atovaquone/proguanil for travelers to malaria-endemic countries. *J Travel Med* 2003; 10, 16-23.
  - **Paredes CF, José I, Santos-Preciado JI.** Problem pathogens: prevention of malaria in travellers. *Lancet Infect Dis* 2006, 6, 139-149.
  - **Peragallo MS, Sabatinelli G, Sarnicola G.** Compliance and tolerability of mefloquine and chloroquine plus proguanil for long-term malaria chemoprophylaxis in groups at particular risk (the military). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999, 93, 73-77.
  - **Petersen E, Ronne T, Ronn A, Bygbjerg I, Larsen SO.** Reported Side Effects to Chloroquine, chloroquine plus Proguanil, and mefloquine as Chemoprophylaxis against Malaria in Danish Travelers. *J. Travel Med.* 2000, 7, 79-84.
  - **Petersen E.** Malaria chemoprophylaxis: when should we use it and what are the options? *Expert Rev Antinfect Ther* 2004;2:89–102.
  - **Phillips-Howard PA, Wood D.** The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Saf* 1996; 14:131-45.
  - **Ramharter M, Grobusch MP, Kiessling G, Adegnikaa AA, Möller U, Agnandji ST, Kramer M, Schwarz N, Kun JF, Oyakhrome S, Issifou S, Bormann S, Lell B, Mordmüller B, Kremsner PG.** Clinical and parasitological characteristics of puerperal malaria. *J Infect Dis* 2005, 191:1005–1009.
  - **Rombo L.** Who needs drug prophylaxis against malaria? My personal view. *J Travel Med* 2005;12(4):217-21
  - **Romi R, Boccolini D, Majori G.** Prevenzione e controllo della malaria d'importazione in Italia. Rapporti ISTISAN 2001. 01/29, 38 pp
  - **Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Cenci C, Pompa MG, Majori G.** Malaria surveillance in Italy: the 2000-2008 national pattern of imported cases. *Giornale Italiano di Medicina tropicale* 2010 Vol. 15, n. 1-4.
  - **Romi R, Boccolini D, D'Amato S, Cenci C, Peragallo M, D'Ancona F, Pompa MG, Majori G.** Incidence of malaria and risk factors in Italian travelers to malaria endemic countries. *Travel Med Infect Dis* 2010 May;8(3):144-54. doi: 10.1016/j.tmaid. 2010.02.001. Epub 2010 Mar 4.
  - **Romi R, Peragallo M, Sarnicola G, Dommarco R.** Impregnazione di abiti con permetrina come mezzo per la protezione di personale professionalmente esposto al contatto con artropodi ematofagi. *Ann Igiene* 1997. 9: 313-319.
  - **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** *Malaria in pregnancy prevention* (Green-top 54A). 2010. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG54aPreventionMalariaPregnancy0410.pdf>.
  - **Sahoo S, Kumar M, Sinha VK.** Chloroquine-induced recurrent psychosis. *Am J Ther* 2007, 14, 406-407.
  - **Schlagenhauf P.** Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review. *J Travel Med* 1999 Jun; 6 (2): 122-33
  - **Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft, HD, Beck B, Schwartz E, Herold M, Krebs B, Veit O, Allwinn R, Steffen R.** Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003, 327, 1078.
  - **Schlagenhauf P, Petersen E.** Malaria chemoprophylaxis: Strategies for Risk Groups. *Clin Microbiol Rev* 2008, 21, 466-472.
  - **Schlagenhauf P, Johnson R, Schwartz E, Nothdurft HD, Steffen R.** Evaluation of Mood Profiles During Malaria chemoprophylaxis: A Randomized, Double-blind, Four-Arm Study. *J Travel Med* 2009, 16, 42-45.
  - **Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L, Schaerer MT, Rhein HG.** The Position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malar J* 2010 Dec 9;9: 357.
  - **Schlagenhauf P, Blumentals WA, Suter P, Regep L, Vital-Durand G, Schaerer MT, Boutros MS, Rhein HG, Adamcova M.** Pregnancy and fetal outcomes after exposure to mefloquine in the pre- and periconception period and during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2012 Jun, 54 (11): 124-31. Epub 2012 Apr 10.
  - **Schwartz E.** Prophylaxis of malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012, 4(1): e2012045, DOI: 10.4084/MJHD.2012.045.
  - **Shanks GD, Roessler P, Edstein MD, Rieckmann KH.** Doxycycline for malaria prophylaxis in Australian soldiers deployed to United Nations missions in Somalia and Cambodia. *Mil Med* 1995; 160: 443-5
  - **Shmuklarsky MJ, Boudreau EF, Pang LW, Smith J, Schneider I, Fleckenstein L, et al.** Failure of doxycycline as a causal prophylactic agent against Plasmodium falciparum malaria in healthy non immune volunteers. *Ann Intern Med* 1994; 120: 294-9.
  - **Smoak BI, Writer JV, Keep LW, Cowan J, Chantelois JL.** The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemioprophyllaxis on pregnancy outcomes and infants of US Army servicewomen. *J Infect Dis* 1997; 176: 831-3.
  - **Steffen R, Heusser R, Machler R et al.** Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa: use, adverse reactions, and efficacy. *Bull WHO* 1990;68(3):313-22.
  - **Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Schlagenhauf P, Phillips-Howard P, Nevill C, Sturchler D.** Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet* 1993 May 22;341(8856):1299-303.
  - **Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C.** The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg*, 2001 Jan-Feb; 64 (1-2 Suppl); 28-35.
  - **Swales CA, Chiodini PL, Bannister BA, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers.** New guidelines on malaria prevention : a summary. *J Infect* 2007; 54:107-110.
  - **van Genderen PJ, Koene HR, Spong K, Overbosch D.** The safety and tolerance of atovaquone/proguanil for the long-term prophylaxis of Plasmodium falciparum malaria in non immune travelers and expatriates. *J Travel*

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

*Med.* 2007, 14, 92-95.

- **van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Ditters JM, Ligthelm RJ, Overbosch D, Stricker BH.** Atovaquone plus chloroguanide versus mefloquine for malaria prophylaxis: a focus on neuropsychiatric adverse events. *Clin Pharmacol Ther* 2002 Sep;72(3):294-301
- **Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, Kern W, Pohle HD.** Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 86-91.
- **White NJ.** *Manson's Tropical Diseases*. 2003. Cook, G. C. & Zumla, A. (eds.), pp. 1242-8 Elsevier Science.
- **White NJ.** Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J* 2011, 10:297 doi:10.1186/1475-2875-10-297
- **WHO.** WHO Global Malaria Programme. Insecticide treated mosquito nets; a WHO Position Statement. 10 pp. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/itnspospaperfinal.pdf>
- **WHO.** *Standards for maternal and neonatal care*. 2004. World Health Organisation.
- **WHO.** *The use of malaria rapid diagnostic tests*. 2004.
- **WHO.** *Malaria vector control and personal protection*. WHO Technical Report Series 2006, 936 pp.
- **WHO.** *Global Malaria Control and Elimination: report of a technical review* 17-18 January 2008. Geneva, pp. 1-47.
- **WHO.** *World Malaria Report*. WHO: Geneva, Switzerland, 2009.
- **WHO.** *Guidelines for the treatment of malaria-second edition*. WHO Geneva, 2010. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
- **WHO.** Global Malaria Programme. *World Malaria Report*. WHO: Geneva, Switzerland 2011. [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011/en/](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/)
- **WHO:** *Malaria. Fact sheet n. 94*, december 2011. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html).
- **WHO** *International travel and health*. Ed. 2012. <http://www.who.int/ith/en/>
- **WHO.** *World Malaria Report*. WHO: Geneva, Switzerland, 2012. [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/en/)
- **WHO Regional Office for Europe.** *Centralized information system for infectious diseases (CISID)* 2012. Available at: <http://data.euro.who.int/cisid>.
- **Zielinski-Gutierrez E.** Wirtz RA, Nasci *Web site CDC*, 2012 Atlanta, USA <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-2-the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-and-other-insects-and-arthropods.htm>.

**INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA  
NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA**

<b>Appendice 1 Tabelle delle indicazioni preventive secondo l'area geografica</b>					
<b>REGIONE</b>	<b>NOTE</b>	<b>AB</b>	<b>PRIMA SCELTA</b>	<b>SECONDA SCELTA</b>	
EUROPA Grecia	-Riportati casi sporadici di malaria autoctona ( <i>P.vivax</i> 100%)	si	D		
AFRICA DEL NORD Egitto, Algeria, Capo Verde	-Riportati casi sporadici di malaria: rischio minimo	si	D		
AFRICA SUB-SAHARIANA Angola, Benin, Burkina Faso, Burundi, Camerun, Ciad, Comore, Congo, Costa d'Avorio, Eritrea, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea Bissau, Guinea Equatoriale, Kenya, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mozambico, Mauritania, Niger, Nigeria, Rep. Centrafricana, Rep. Dem. Congo, Rwanda, Sao Tomé e Principe, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Sudan, Sud Sudan, Tanzania (eccetto Zanzibar), Togo, Uganda, Zambia, Zimbabwe	-Eritrea (rischio nelle aree < 2000 m, ad Asmara non vi è malaria) -Etiopia (rischio nelle aree < 2000 m, ad Addis Abeba non vi è malaria) -Mauritania (rischio soltanto nella parte meridionale del Paese) -Kenya (a Nairobi il rischio è minimo, la malaria non è presente nelle aree > 2000 m intorno al monte Kenya) -Senegal (rischio più basso durante la stagione secca, gennaio-maggio) -Zimbabwe (malaria presente nelle aree < 1200 m, soprattutto da novembre a giugno, rischio minimo a Harare e Bulawayo)	si	C		
AFRICA SUB-SAHARIANA Zanzibar, Mafia, Gibuti	-Nessun rischio nella capitale a Gibuti -Rischio più elevato da ottobre a maggio nel resto di Gibuti	si	E-D	C	
AFRICA AUSTRALE Botswana (regioni settentrionali), Namibia (regioni settentrionali e lungo i fiumi Kavango e Kunene), Sud Africa (Kruger e zone limitrofe), Swaziland	-Sagionalità della malaria: la chemiopprofilassi è di prima scelta solo tra novembre e aprile	si	C	E-D	
AFRICA AUSTRALE Botswana (escluse le regioni settentrionali), Namibia (escluse le regioni settentrionali e lungo i fiumi Kavango e Kunene), Sud Africa (escluso Kruger e zone limitrofe)		si	D		
ASIA CENTRALE E PENISOLA ARABICA Afghanistan, Arabia Saudita, Azerbaigian, Bhutan, Iran, Iraq, Kirgizistan, Yemen	-Armenia, Azerbaigian, Kazakistan, Siria, Turchia, Iran, Irak 100% <i>P.vivax</i> -Afghanistan 90% <i>P.vivax</i>	si	D		
ASIA Cina (Hainan, Yunnan, Anhui, Henan, Hubei, Ghuizhou, Jinagsu)	-Nelle altre regioni della Cina la malaria non è presente	si	D		
ASIA SUBCONTINENTE INDIANO Bangladesh (regione di Chittagong), India (Assam e Orissa, in particolare nella stagione dei monsoni)		si	C	E-D	
ASIA SUBCONTINENTE INDIANO Bangladesh (eccetto regione di Chittagong), India (eccetto Assam e Orissa), Nepal (Terai), Pakistan, Sri Lanka	-India (nelle zone centrali il rischio è lievemente più alto rispetto a quelle settentrionali e meridionali) -Sri Lanka 96% <i>P.vivax</i> -Pakistan 70% <i>P.vivax</i>	si	E-D	C	
ASIA SUBCONTINENTE INDIANO Nepal (Kathmandu, Pokhara)	-Nessun rischio oltre i 2000 m	si	D		
SUD-EST ASIATICO Myanmar, Cambogia (eccetto Phnom Penh, Angkor Wat e Tonle Sap), Indonesia (Lombok, Sumba, Sumbaya, Timor, Flores, Molucche, Irian Jaya), Laos (parte meridionale), Thailandia (regioni al confine con Myanmar e Cambogia)	-Segnalata la presenza di <i>P.vivax</i> resistente alla cloroquina e di <i>P.knowlesi</i>	si	C		
SUD-EST ASIATICO Brunei, Cambogia (Phnom Penh, Angkor Wat e Tonle Sap), Filippine, Laos (parte settentrionale), Malesia, Vietnam, Indonesia (eccetto Lombok, Sumba, Sumbaya, Timor, Flores, Molucche, Irian Jaya)	-Segnalata la presenza di <i>P.vivax</i> resistente alla cloroquina e di <i>P.knowlesi</i>	si	E-D	C	
SUD-EST ASIATICO Singapore, Thailandia (escluse regioni al confine con Myanmar e Cambogia)		si	D		

**INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA  
NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA**

<b>Appendice 1 Tabelle delle indicazioni preventive secondo l'area geografica</b>				
<b>REGIONE</b>	<b>NOTE</b>	<b>AB</b>	<b>PRIMA SCELTA</b>	<b>SECONDA SCELTA</b>
OCEANIA Papua Nuova Guinea, Solomon, Vanuatu		si	C	
AMERICA CENTRALE Haiti, Repubblica Dominicana (zone al confine con Haiti)	-Haiti e R. Dominicana: <i>P.falciparum</i> 100%, senza clorochinoresistenza	si	E-D	C (cloro- china)
AMERICA CENTRALE Belize, Costa Rica, El Salvador, Giamaica, Guatemala, Honduras, Messico, Nicaragua, Panama, Repubblica Dominicana (eccetto zone al confine con Haiti)	-Messico: rischio solo nelle zone meridionali al confine con il Guatemala <i>P.vivax</i> >85% in tutta l'area	si	D	
SUD AMERICA Guyana, Guyana francese, Suriname	-Rischio nullo lungo la fascia costiera	si	C	E-D
SUD AMERICA Bolivia (regione amazzonica), Brasile (eccetto fascia costiera a sud di Fortaleza), Colombia (regione amaz- zonica), Ecuador (regione amazzonica), Perù (regione amazzonica), Venezuela (parte orientale)	- Rischio basso presente nella parte amazzonica di tutti questi paesi - Venezuela (rischio minimo nelle zone costiere) - Perù solo <i>P.vivax</i>	si	E-D	C
SUD AMERICA Argentina, Bolivia (eccetto regione amazzonica), Brasile (fascia costiera a sud di Fortaleza), Colombia (eccetto regione amazzonica), Ecuador (eccetto regione amazzonica), Paraguay, Perù (eccetto regione amazzonica), Venezuela (parte occidentale)	- Argentina: rari casi di malaria solo da <i>P.vivax</i> nel nord-ovest del Paese - Paraguay: rari casi nella zona orientale del Paese ottobre-maggio	si	D	

**Legenda:**

C: chemioprolifassi

D: diagnosi immediata

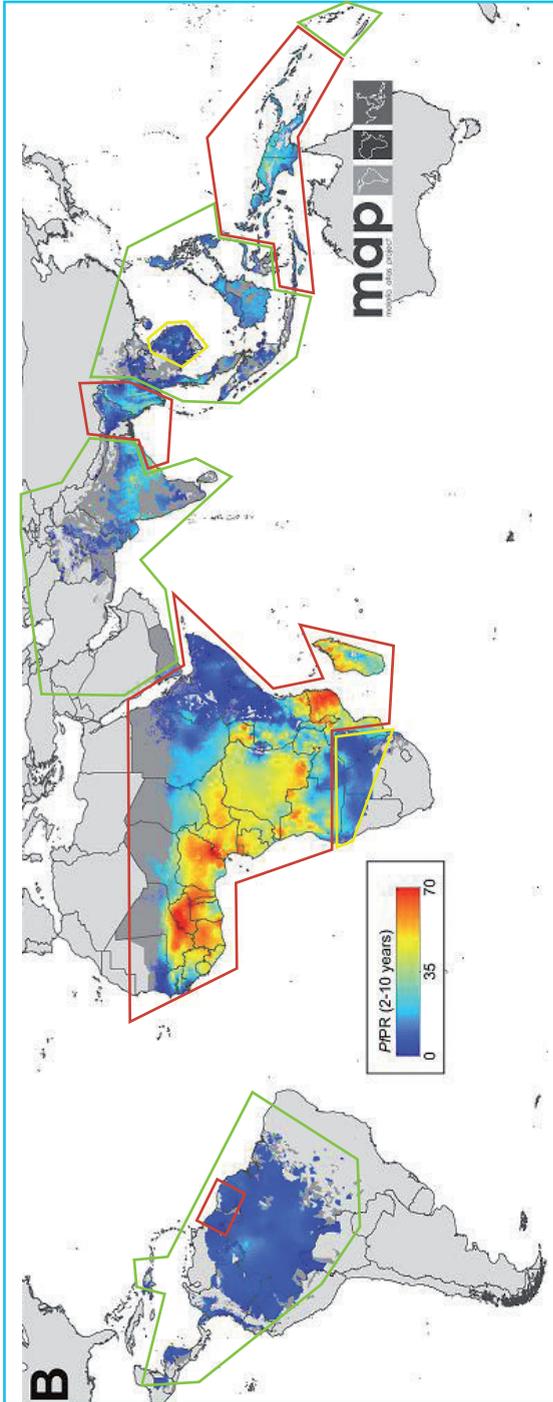
E: Trattamento presuntivo di emergenza

Nota: La "seconda scelta" indica una soluzione accettabile nell'ambito della doverosa discussione tra operatore sanitario e viaggiatore, in particolare in caso di controindicazione o rifiuto (o richiesta) dei farmaci, o in presenza di fattori che modifichino nettamente il rischio di infezione in più o in meno

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

### Appendice 2 Indicazioni di prima scelta per la profilassi antimalarica secondo le zone geografiche

-  Indicata chemiopprofilassi.
-  Indicata chemiopprofilassi con alcune limitazioni.
-  Indicato trattamento presuntivo di emergenza.



(Modificato da: Gething et al. A new world malaria map: Plasmodium falciparum endemicity in 2010. Malana Journal 2011, 10:378 <http://www.malariajournal.com/content/10/1/378>).

## INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA

### Appendice 3

### Farmaci non disponibili in Italia

In alcune linee guida internazionali, così come nella letteratura, trovano posto alcuni farmaci che non sono registrati in Italia. Questi farmaci non vengono raccomandati in Italia per questo motivo, anche se la loro importanza impone di segnalarli in questo documento. È comunque opportuno segnalare il rischio di acquistare farmaci mal conservati o contraffatti in molti paesi dell'area a rischio malarico [Nayyar 2012].

#### Primachina

È l'unico farmaco antimalarico che abbia attività certa contro le forme epatiche del parassita, compresi gli ipozoiti di *P.vivax* e *P.ovale*, per cui è efficace anche in profilassi per il caso di infezione dovuta a queste due specie. Può trovare quindi secondo alcuni Autori indicazione profilattica per viaggi nelle zone con significativa presenza di *P.vivax*. È anche efficace nella profilassi di *P.falciparum*, per cui può essere consigliata anche per le zone dove sono presenti sia *P.falciparum* che *P.vivax*. La dose suggerita è di 30 mg/die nell'adulto. [Schwartz 2012].

Un'importante limitazione al suo uso è costituita dalla possibilità che si verifichino crisi emolitiche negli individui con deficit di G6PD che assumono questo farmaco, per cui è indicato sottoporre a dosaggio di G6PD tutti i candidati all'uso. È controindicato in gravidanza ed allattamento per la possibilità di provocare emolisi nel feto o nel bambino, eventualmente deficitario di G6PD.

#### Proguanil

In associazione a cloroquina è raccomandato da diverse linee guida nazionali per le aree dove sussiste clorochinoresistenza da parte di *P.falciparum*. Non è disponibile in commercio in Italia, pur essendo registrato. L'associazione cloroquina-proguanil ha dimostrato una minore efficacia ed effetti indesiderati più frequenti rispetto agli altri antimalarici disponibili [Jacquieroz 2009], ma può trovare la sua indicazione in corso di gravidanza in donne intolleranti alla meflochina, per soggiorni in aree di clorochinoresistenza (cloroquina 300 mg/settimana, proguanil 200 mg/die).

#### Artemether/Lumefantrina

È uno degli Artemisinin Combination Therapies (ACTs), indicato dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità come trattamento di prima scelta nella malaria non complicata [WHO 2010], compreso il trattamento presuntivo di emergenza (vedi). In molti paesi endemici l'introduzione di questa combinazione ha contribuito alla riduzione dell'incidenza della malattia [O'Meara 2010]. È efficace e ben tollerato. È preparato in dose fissa di 20mg (artemeter)/120 mg (lumefantrina), e la posologia è di 4 compresse due volte al dì per 3 giorni nell'adulto. Presenta un limitato rischio di prolungamento del tratto QT all'elettrocardiogramma. I viaggiatori che hanno intenzione di procurarsi questa combinazione per usarla come trattamento presuntivo di emergenza, acquistandola sul luogo del viaggio, devono tenere presente il rischio di acquistare farmaci contraffatti o mal conservati, quindi di minore efficacia.

### Appendice 4

### Fonti informative per gli operatori della Medicina dei Viaggi

#### Entità del rischio:

WHO International Travel and Health [http://www.who.int/ith/chapters/ith2012en\\_countrylist.pdf](http://www.who.int/ith/chapters/ith2012en_countrylist.pdf)

WHO, indici API <http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles>

Malaria Atlas Project <http://www.map.ox.ac.uk/>

MARA Collaboration <http://www.mara.org.za>

CDC Yellow Book <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever-and-malaria-information-by-country.htm>

#### Linee guida Organizzazione Mondiale della Sanità

<http://www.who.int/ith/en/>

#### Linee guida nazionali

Chiodini P, Hill D, Laloo D, Lea G, Walker E, Whitty C and Bannister B. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom. London, Health Protection Agency, January 2007.

([http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1203496943523](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1203496943523))

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG). Empfehlungen zur Malariavorbeugung April 2012

([http://www.dtg.org/uploads/media/Malaria\\_2012.pdf](http://www.dtg.org/uploads/media/Malaria_2012.pdf)).

Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2012 (à l'attention des professionnels de santé) Avis du 16 avril. BEH 29 mai 2012 / n. 20-21. ([www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations\\_sanitaires\\_pour\\_les\\_voyageurs\\_2012.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations_sanitaires_pour_les_voyageurs_2012.pdf))

Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Book (<http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list.htm>).

**La stampa di questo documento è stata possibile  
grazie al contributo incondizionato di**

 **sigma-tau**

