4/9/17

HUFFPOST

Bimba di 4 anni muore di malaria in ospedale



la Repubblica.it Archivio

La malaria colpisce in Italia Una bimba di quattro anni muore all'ospedale di Brescia

LA STAMPA ITALIA

Bimba di 4 anni muore di malaria a Brescia

1

MALARIA



Mosquitoes taking a blood meal



2

Malaria

- Parassitosi provocata da protozoi intracellulari obbligati appartenenti al genere *Plasmodium* e trasmessa all'uomo dalla puntura di zanzare femmine del genere *Anopheles*
- "Mal aria" – malattia contratta in zone considerate malsane (paludi, acquitrini, ecc.)

3

Epidemiologia

4

Trasmissione

- Puntura di zanzara femmina infetta del genere *Anopheles*
- Inoculazione di sangue infetto
  - » Emotrasfusioni
  - » Siringhe contaminate
- Trasmissione transplacentare
- "Malaria da aereoporto": soggetti residenti in aree indenni da malaria infettati da zanzare trasportate da aerei provenienti da zone endemiche

5

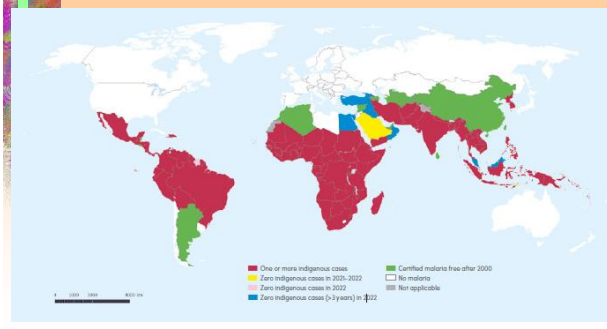


Anopheles

- 400 specie diverse di *Anopheles*; solo 27 fungono comunemente da vettori
- Puntura: ogni 2-4 giorni, di sera e di notte
- Vivono vicino al loro luogo di nascita, ma possono essere trasportate dal vento (e da mezzi di locomozione)
- Habitat: abitazioni o zone esterne
- Depositano circa 100-200 uova sulla superficie di acque stagnanti
- Vivono 1 mese e depongono 1000 uova
- Tipica posizione obliqua rispetto al piano d'appoggio

6

Countries with indigenous cases in 2000 and their status by 2022 (WHO)



7

Il problema

- L'infezione ha diffusione endemica in numerose regioni tropicali e subtropicali dove costituisce une delle principali cause di mortalità
- Vivono in aree malariche (85 Paesi) circa tre miliardi di persone (40% circa dell'intera umanità)
- Nel 2022 nel mondo si sono verificati 249 milioni di casi di malaria (96% dei quali in solo 29 Paesi)
- L'incidenza dei casi di malaria si era ridotta da 81‰ nel 2000 a 56.8 nel 2019, ma è risalita a 58.7 nel 2020 e nel 2021, a causa della pandemia da Covid-19. Nel 2022 l'incidenza è stata 58.4‰
- I decessi per malaria erano 864.000 nel 2000 ed erano scesi a 576.000 nel 2019. Nel 2020 si è osservato un aumento del 10% (631.000) e un iniziale calo nel 2021 (610.000), proseguito nel 2022 (608.000)

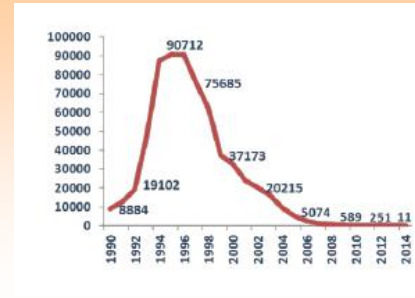
8

Rischio di contrarre la malaria

- Variabile tra i diversi paesi ed al loro interno
- Più alto in Africa
- La maggior parte delle aree urbane sono sicure, eccetto in Africa e India
- Rischio aumentato alla fine della stagione delle piogge
- In genere la malaria è presente solo sotto i 1500 metri di altitudine (eccezionalmente fino a 3000 metri)

9

Casi di malaria autoctona in Europa (WHO)

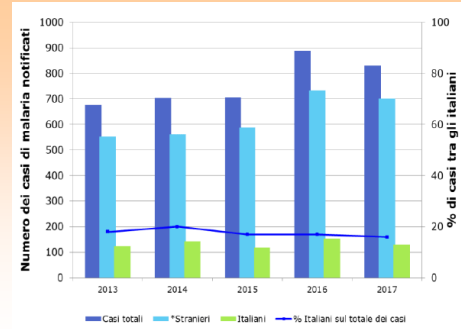


10



11

Italia – Andamento dei casi 2013-17



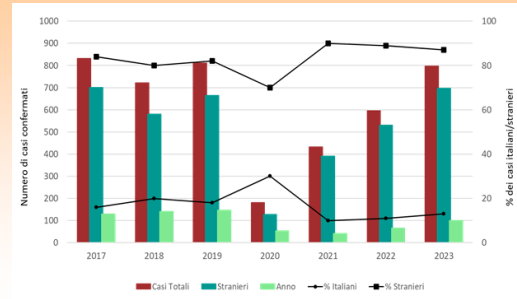
12

Situazione in Italia

- Nel 1970 l'OMS dichiara l'Italia libera dalla malaria
- Nel 2017 poco più di 800 casi
- Il 17% in italiani di ritorno da un viaggio
  - » 41% per lavoro
  - » 22% per turismo
  - » 21% per volontariato/missione religiosa
- Tra gli stranieri l'81% dei casi erano immigrati residenti in Italia e tornati nel paese di origine in visita (Visiting Relatives and Friends, VRFs)
- *P. falciparum*, è la specie predominante (80%), seguita da *P. vivax* (13%), *P. ovale* (5%), *P. malariae* (2%)
- Il 92% dei casi sono dal continente africano, il 7% da quello asiatico
- I decessi sono stati in totale cinque, dovuti ad infezioni da *P. falciparum* acquisite in Africa

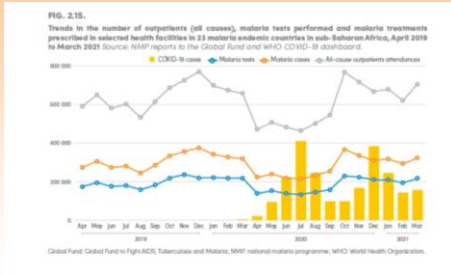
13

Casi di malaria in Italia dal 2017 al 2023



14

Malaria e Covid-19



15

Eziologia

16

Tassonomia

» Phylum - Apicomplexa (Sporozoa)

» Classe - Haemosporidea (Sporozoea)

» Ordine - Haemosporidia

» Genere - Plasmodium

17

Specie di plasmodio

- *Plasmodium falciparum*
  - » terzana maligna (cerebrale)
- *Plasmodium vivax*
  - » terzana
- *Plasmodium ovale*
  - » terzana
- *Plasmodium malariae*
  - » quartana

- Frequente e grave



- Rara e lieve

18

P. knowlesi

- Nuovo plasmodio emergente
- Identificato per la prima volta nel 1931 nella scimmia del genere *Macaca fascicularis*
- Diffuso soprattutto in Asia e in particolar modo in Malesia (tra il 2000 e il 2011, 881 casi)
- L'infezione da *P. knowlesi* nei paesi occidentali è stata descritta in casi di viaggiatori che tornavano dal Sud-est Asiatico
- Le caratteristiche morfologiche sono simili a *P. malariae* ma il ciclo è molto più rapido (quotidiano)
- Se la parassitemia è molto elevata può essere fatale
- La diagnosi viene fatta mediante PCR
- Sensibile alla clorochina

19

Ciclo biologico

- Fase asessuata o schizogonica: UOMO
- Fase sessuata o sporogonica: ANOFELE

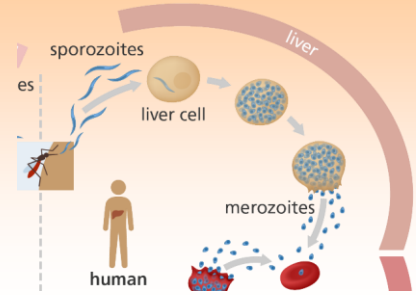
20

Fase asessuata 1

- Ciclo schizogonico eso-eritrocitario
  - » Inoculazione sporozoiti presenti nella saliva della zanzara
  - » Passaggio nel sangue periferico: 30'
  - » Fegato (schizogonia tissutale)
    - Durata diversa a seconda delle specie
    - I parassiti si replicano per divisione nucleare con aumento di volume e formazione dello schizonte eso-eritrocitario
    - Maturazione schizonte e liberazione in circolo dei merozoiti eso-eritrocitari uninucleati
    - *P. vivax* e *P. ovale*: 50% dei parassiti esoeritrocitari rimane quiescente (ipnozoiti) con recidive a distanza di anni

21

Ciclo schizogonico eso-eritrocitario



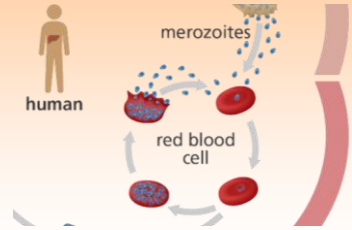
22

Fase asessuata 2

- Ciclo schizogonico eritrocitario
  - » Penetrazione dei merozoiti negli eritrociti più giovani (30 sec)
  - » Trasformazione in trofozoita (elemento anulare, anello a castone, 2-3 mm, citoplasma basofilo vacuolato)
  - » Aumento di volume del trofozoita (divisioni nucleari)
  - » Trasformazione in schizonte multinucleato eritrocitario
  - » Maturazione schizonte (eritrocita ricco di emozoina o pigmento malarico)
  - » Segmentazione citoplasmatica e formazione merozoiti eritrocitari
  - » Rottura emazie ed invasione del torrente circolatorio da parte dei merozoiti
  - » Ripetizione cicli schizogonici eritrocitari

23

Ciclo schizogonico eritrocitario



24

Cicli di schizogonia eritrocitaria

- Sviluppo parassitario sincrono
  - » Febbre periodica
    - – ogni 48 ore
      - • *P. vivax*
      - • *P. ovale*
      - • *P. falciparum*
    - – ogni 72 ore
      - • *P. malariae*
- Sviluppo parassitario asincrono
  - » Assenza di periodicità della febbre

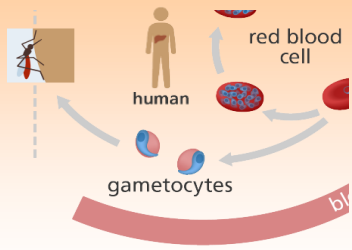
25

Fase asessuata 3
Sviluppo gametociti

- Alcuni merozoiti evolvono in:
  - » forme sessuali maschili: microgametociti
  - » forme sessuali femminili: macrogametociti
- I gametociti sono gli unici stadi di sviluppo infettanti per le zanzare

26

Sviluppo gametociti



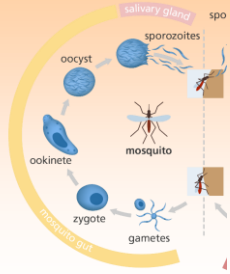
27

Fase sessuata o sporogonica (anofele)

- Puntura
  - » Distruzione merozoiti e schizonti
  - » Trasformazione gametociti in gameti
  - » Microgamete + macrogamete = zigote
  - » Trasformazione zigote in oocinete (18-24 h)
  - » Maturazione oocinete in oocisti (stomaco zanzara)
  - » Divisione nucleare e formazione sporozoiti che raggiungono le ghiandole salivari

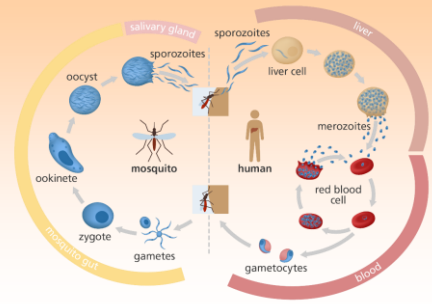
28

Fase sessuata

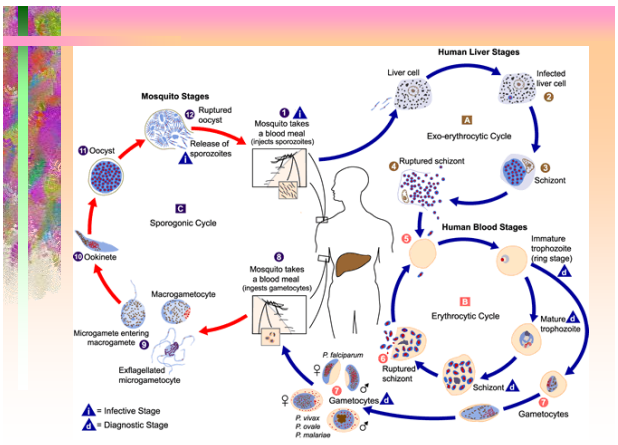


29

Ciclo completo



30



31

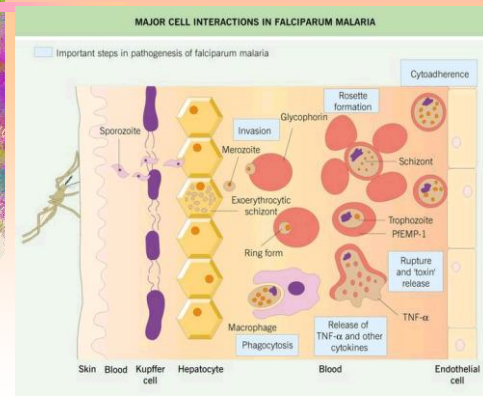
Patogenesi

32

Patogenesi

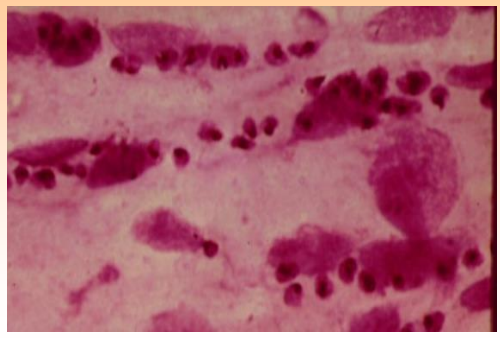
- Schizogonia tissutale e gametogenesi: asintomatiche
- Schizogonia eritrocitaria: sintomi clinici
- Febbre
  - » lisi dei globuli rossi
  - » immissione in circolo di citochine (TNF-α, TNF-β, IL-1α, IL-6)
- Iperattività sistema macrofagico con rimozione del pigmento malarico ed epatosplenomegalia
- Lisi globuli rossi: iperbilirubinemia ed anemia
- Fenomeni di CID nella forma perniciosa

33

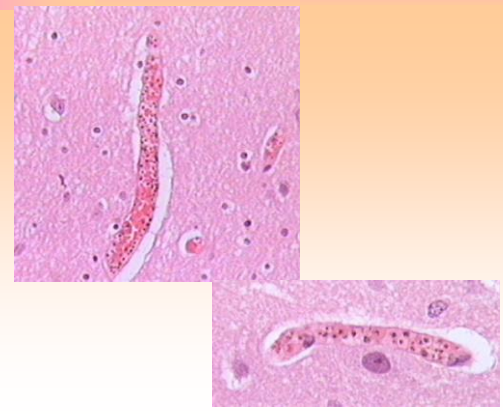


34

Sezione di tessuto cerebrale

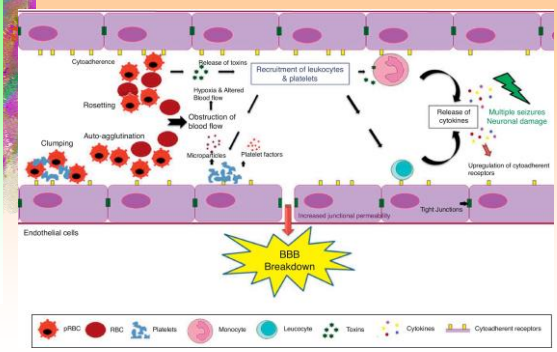


35



36

Patogenesi della malaria cerebrale



37

Malaria da *P. falciparum*

Replicazione plasmodi nei capillari viscerali

- Anossia
- Agglutinazione emazie e lisi
- Liberazione sostanze attive
- Vasodilatazione capillari
- Rallentamento del circolo
- Aumento permeabilità vasale
- Trasudazione di liquidi
- Edema
- Formazione di microtrombi e CID
- Fenomeni autoimmunitari

38


Rai Cronaca

Home | Politica | Economia | Sport | Spettacoli | Tecnologia | Motori

Bimba morta per malaria, autopsia conferma: "Uccisa da complicanza cerebrale"

Dagli esami arriva la versione ufficiale: il decesso è stato causato da encefalopatite malarica. La Procura di Trento dà il nulla osta per la sepoltura. Nell'ospedale di Portogruaro e al Santa Chiara sono al lavoro gli ispettori inviati dal ministero

Lo leggo dopo | 07 settembre 2017

39

Resistenza naturale ed immunità

- Fattori cellulari che impediscono lo sviluppo del parassita
  - » Protezione naturale: emoglobinopatie ed enzimopatie
  - » Emazie di emogruppo Duffy-negative non sono parassitate da *P. vivax* (assenza di recettori specifici)
  - » Presenza di emoglobina S: ostacolo alla sopravvivenza dei plasmodi
- Stato di "premunizione": effetto protettivo parziale dell'immunità acquisita che si manifesta dopo numerose reinfezioni (parassitemia asintomatica o paucisintomatica)

40

Clinica

Il quadro ematico

41

Plasmodium falciparum

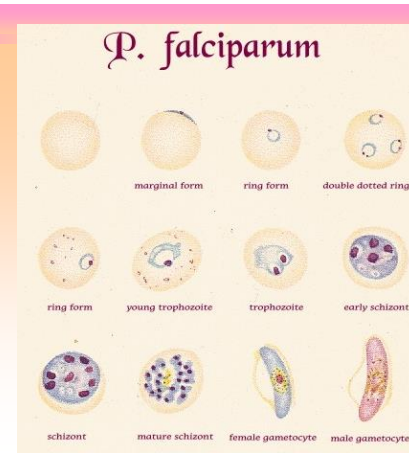
- Provoca la febbre terzana maligna
- Infezione potenzialmente letale
- Ciclo eso-eritrocitario: 5-7 giorni
- Assenza di stadi latenti
- Persistenza di forme eritrocitarie in circolo
- Ciclo schizogonico eritrocitario: 48 ore (coinvolge i globuli rossi di qualsiasi età)
- Moltiplicazione nei capillari viscerali

42

Plasmodium falciparum

- Parassitemia: circa 20.000/microL
- Prevalente presenza nel sangue periferico di trofozoiti e/o gametociti
- Trofozoiti giovani: aspetto di anello a castone
- Gametociti: falciformi, banana, sigaro
- Emazie parassitate
  - » Non modificano la forma
  - » Talvolta presentano le macchie di Maurer (rosa scuro)
  - » Possono essere parassitate da più di un trofozoita

43

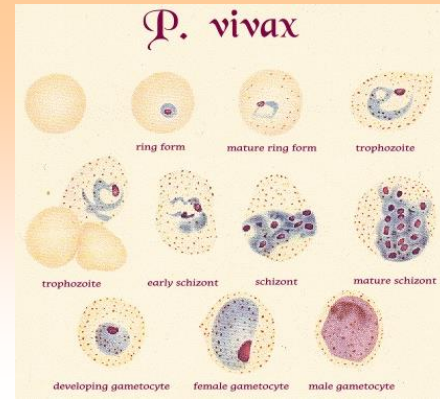


44

Plasmodium vivax

- Provoca la febbre terzana benigna
- Ciclo eso-eritrocitario: 6-8 giorni ma anche mesi
- Forme latenti nel fegato (ipnozoiti): recidive anche 3-4 anni dopo
- Ciclo schizogonico eritrocitario: 42-48 ore
- Parassitemia: circa 10.000/microL
- Trofozoita: uninucleato anulare
- Schizonte giovane: aspetto ameboide
- Schizonte maturo: ovale con 12-24 merozoiti
- Gametociti: rotondeggianti
- Emazia parassitata: aumentata di dimensioni con tipiche granulazioni rosa (granuli di Schuffner)

45

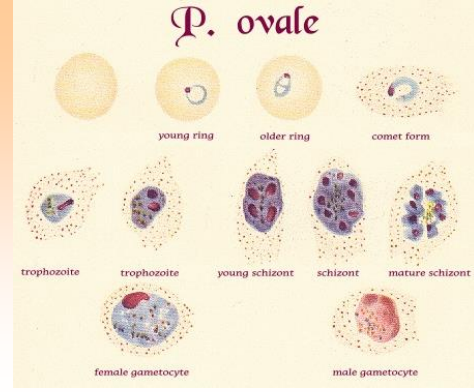


46

Plasmodium ovale

- Provoca la febbre terzana benigna
- Ciclo eso-eritrocitario: 9 giorni ma anche mesi
- Forme latenti nel fegato: recidive a 4 anni
- Ciclo schizogonico eritrocitario: 49-50 ore
- Parassitemia: circa 9.000/microL
- Trofozoita: uninucleato anulare
- Schizonte giovane: aspetto ameboide
- Schizonte maturo: ovale con 6-16 merozoiti
- Gametociti: rotondeggianti
- Emazia parassitata: aumentata di dimensioni con tipiche granulazioni color porpora (granuli di James)

47



48

Plasmodium malariae

- Provoca la febbre quartana
- Ciclo eso-eritrocitario: 12-16 giorni ma anche mesi
- Assenza di forme latenti nel fegato
- Ciclo schizogonico eritrocitario: 72 ore
- Parassitemia: <6.000/microL
- Trofozoita: anulare, unico/globulo rosso
- Schizonte giovane: disposto a banda trasversale
- Schizonte maturo: rosetta con 6-12 merozoiti
- Gametociti: piccoli e rotondeggianti
- Emazia parassitata: diminuita di dimensioni con granuli di Zieman

49



50

Clinica

La sintomatologia

51

Plasmodium vivax

- Periodo d'incubazione: 12-17 giorni
- Accesso primario
  - » febbre elevata (TC 40°C): continua, remittente, irregolare
  - » cefalea intensa, malessere, rachialgie
  - » vomito, diarrea, herpes labiale
- Attacco malarico (dopo 5-7 giorni)
  - » esordio: brusco; durata: 8-12 ore
    - I STADIO (freddo): brividi scuotenti, labbra cianotiche, ipotensione, aumento della TC
    - II STADIO (calore): cessano i brividi, TC 40°C, volto acceso, cute asciutta, artromialgie, astenia, disturbi gastrointestinali, tachicardia, ipotensione ortostatica
    - III STADIO (sudorazione): profuse sudorazioni, entro 2-4 h scomparsa della febbre

52

Plasmodium vivax

- Febbre: terzana benigna (ogni 48 ore)
- Esami di laboratorio
  - » anemia normo o ipocromica
  - » macrocitosi, anisocitosi
  - » modesta neutropenia
  - » reticolociti normali
- I casi non trattati evolvono spontaneamente verso la guarigione in alcuni mesi
- Nel 60% dei casi non trattati o trattati in modo inadeguato, gli ipnozoiti nel fegato provocano la recidiva

53

Plasmodium vivax

- Sintomatologia delle recidive
  - » simile all'accesso primario
  - » episodi accessuali sempre meno gravi per l'intervento delle difese immunitarie
- Evoluzione benigna
- Decorso più impegnativo nei bambini

54

Plasmodium ovale

- Simile alla malaria da *P. vivax*
- Forma più benigna
- Periodo d'incubazione: 16-18 giorni o mesi
- Accesso primario: attenuato o assente
- Accessi di riviviscenza schizogonica
  - » periodicità terzana
- Recidive a lungo termine
  - » poco frequenti: 18 mesi-4 anni

55

Plasmodium malariae

- Incubazione: 18-40 giorni o alcuni mesi
- Accesso primario: modesto
- Accessi febbrili: ogni 72 ore (quartana)
- Recrudescenze
  - » anche dopo 30-50 anni
  - » dovute alla persistenza dei parassiti nel sangue
  - » più frequente negli splenectomizzati
  - » provocate dalle continue variazioni antigeniche del parassita
- Glomerulonefrite proliferativa

56

Plasmodium falciparum

- Periodo d'incubazione: 9-14 giorni
- Accesso primario non complicato
- Accessi febbrili:
  - » febbre (TC 39-40°C)
    - terzana semplice: febbre ogni 48 ore
    - terzana doppia: febbre ogni 24 ore
    - continua, remittente, irregolare
  - » cefalea, profondo malessere
  - » vomito, dolori addominali, diarrea
  - » epatomegalia e splenomegalia (in fase più avanzata)
  - » evoluzione
    - terapia efficace: risoluzione in pochi giorni
    - malati con immunità specifica: guarigione spontanea
    - individui non immuni: malaria perniciosa o maligna

57

Plasmodium falciparum

- Accesso pernicioso
  - » esordio
    - graduale
    - brusco
  - » compromissione del sensorio (malaria cerebrale)
  - » stato di coma, convulsioni
  - » agitazione psico-motoria
  - » turbe del comportamento
- Colpisce
  - » soggetti non immuni
  - » immigrati in zone endemiche
  - » bambini autoctoni tra i 4 mesi e i 4 anni
  - » residenti senza stato di premunizione

58

Plasmodium falciparum

- » Esame obiettivo
  - ipotonia generalizzata o ipertonia permanente
  - abolizione dei riflessi osteo-tendinei
  - segno di Babinski
  - segni meningei
  - febbre continua (TC 40-41°C)
  - epatomegalia
  - tachicardia
  - ittero
- » Complicazioni
  - insufficienza renale acuta (50-60%)
  - insufficienza respiratoria (5-10%)
  - disidratazione, shock
  - ipoglicemia (5-10%)

59

Plasmodium falciparum

- Esami di laboratorio
  - » anemia normo-ipocromica, piastrinopenia
    - ipertransaminasemia, iperbilirubinemia
    - alterazione dei fattori plasmatici della coagulazione
- Rischio di malaria perniciosa
  - » parassitemia >5%
  - » emoglobina <7 gr/dl
  - » glicemia <40 mg/dl
  - » alterato equilibrio elettrolitico
- Accesso pernicioso
  - » non trattato: decesso entro 3-4 giorni
  - » trattato: mortalità del 15-20%

60

Bambini non immuni

- Sintomatologia atipica
  - » diarrea, febbre
  - » anoressia
  - » vomito, sete
  - » cefalea, convulsioni
- In zona endemica, l'incidenza della malaria è elevata tra il 3-4° mese di vita, quando cessa la protezione conferita dagli anticorpi materni

61

Malaria in gravidanza

- La malaria è più frequente nelle gravide rispetto alla popolazione generale
- La gravidanza aggrava l'evoluzione della malattia specialmente in donne non immuni, primigravide
- Caratteristiche cliniche atipiche probabilmente a causa dei fisiologici cambiamenti in corso di gravidanza
- La parassitemia tende ad essere fino a 10 volte più alta e le complicazioni sono più frequenti
- La mortalità è doppia rispetto a quella della restante popolazione

62

Malaria in gravidanza – Danni fetali

- Fattori favorenti danni a carico del feto
  - » Febbre elevata
  - » Insufficienza placentare
  - » Ipoglicemia
  - » Anemia
- Nelle aree endemiche per malaria il 20-40% dei neonati presentano basso peso alla nascita
- La mortalità prenatale e neonatale varia tra il 15 e il 70%

63

Diagnosi

64

Fine di una leggenda





- Fausto Coppi, campionissimo di ciclismo, morì il 2 gennaio 1960 per malaria contratta durante un viaggio in Alto Volta e non diagnosticata in tempo, che gli stroncò la vita a soli 41 anni

65

Diagnosi

- Dato epidemiologico di soggiorno in zona endemica ("Unde venis"?)
- Talvolta incubazione >30-40 gg
- Prima settimana: febbre aperiodica
- Recidive possono verificarsi anni dopo l'episodio iniziale
- Malaria da *P. falciparum*: emergenza medica - "grande mimo"

66

Segni e sintomi indicativi di malaria perniciosa

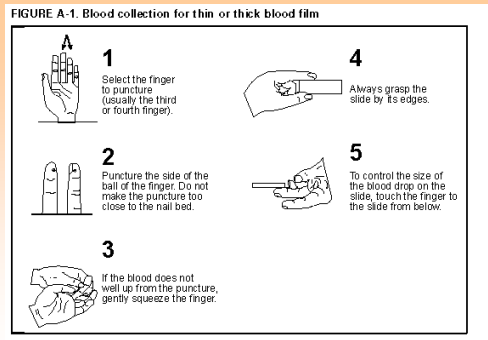
- Clinici
  - » Prostrazione
  - » Alterazione del sensorio
  - » Distress respiratorio
  - » Convulsioni
  - » Shock
  - » Edema polmonare
  - » Emorragie
  - » Ittero
- Laboratoristici
  - » Anemia grave
  - » Ipoglicemia
  - » Acidosi
  - » Insufficienza renale
  - » Iperlattatemia
  - » Iperparassitemia
  - » Emoglobinuria

67

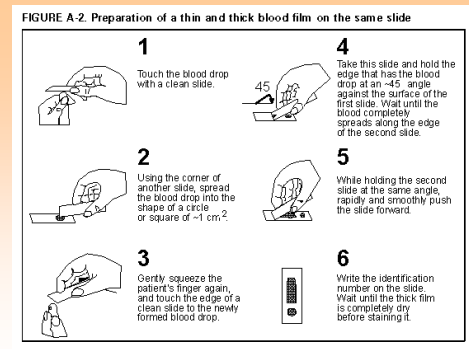
Diagnosi

- Dimostrazione del parassita nel sangue periferico
- Prelievo:
  - » prima della somministrazione di chemioterapici
  - » alcune ore dopo l'acme dell'accesso febbrile
- Striscio sottile su vetrino
- Goccia spessa: maggiore sensibilità
- Metodica di colorazione abituale: Giemsa
- Necessità di esaminare più strisci prima di poter escludere l'infezione

68



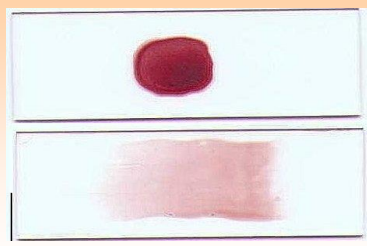
69



70

Ricerca dei parassiti malarici

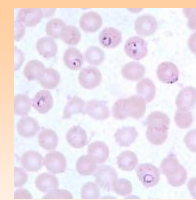
Goccia spessa



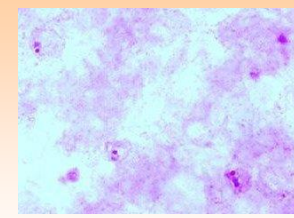
Striscio periferico

71

P. falciparum



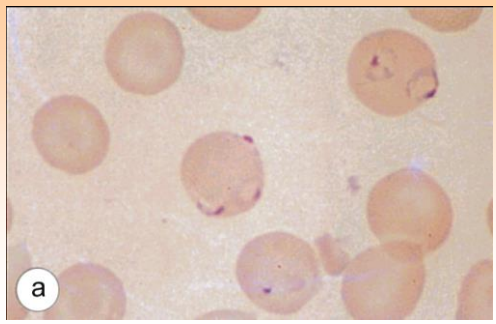
Striscio



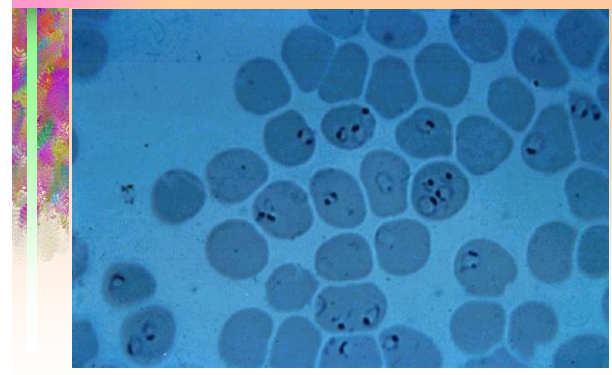
Goccia spessa

72

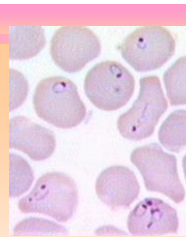
P. falciparum



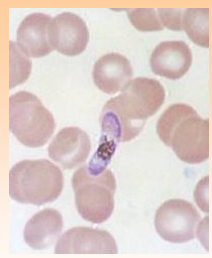
73

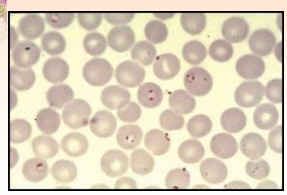


74



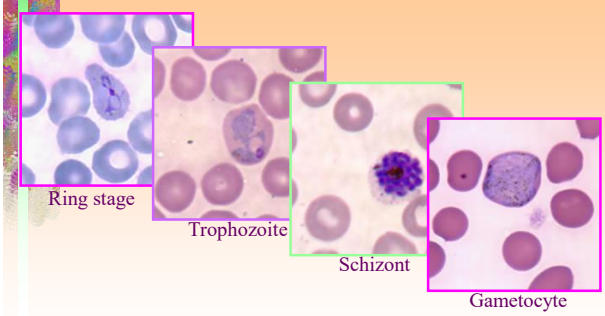
P. falciparum





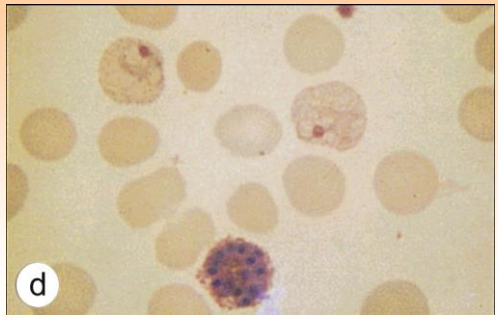
75

Plasmodium vivax



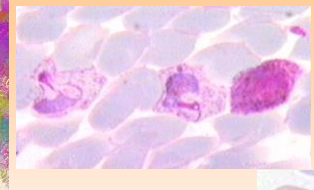
76

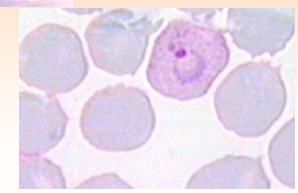
P. vivax



77

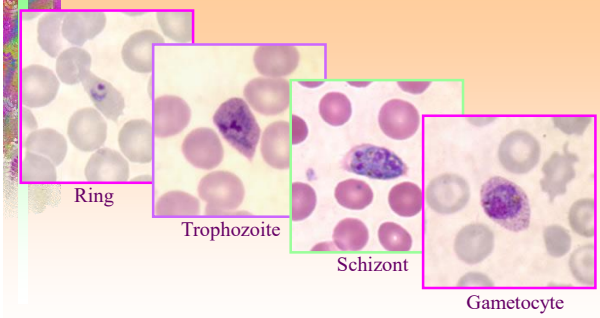
P. vivax





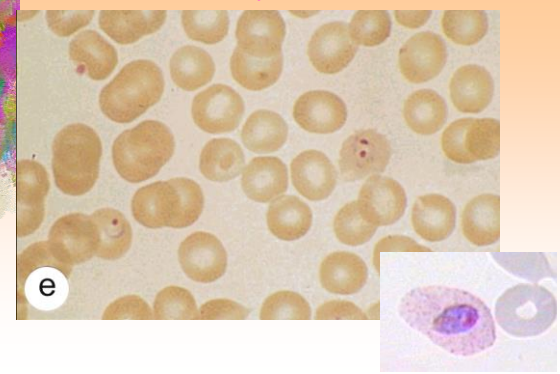
78

Plasmodium ovale



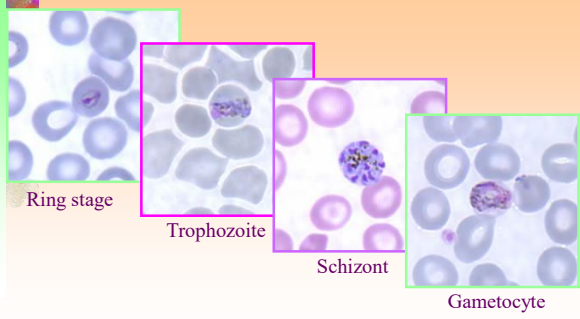
79

P. ovale



80

Plasmodium malariae



81

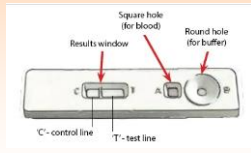
P. malariae



82

Test rapidi (RDT)

- Ricerca antigenica su sangue
- In commercio oltre 200 diversi tipi
- Risposta in 15-20 min



83

Terapia

84

Farmaci ieri e oggi

- Il primo trattamento efficace per la malaria è stato l'utilizzo della corteccia di Cinchona, albero che cresce nel Perù contenente chinino
  - » I padri gesuiti, avendone appreso le proprietà curative dagli indigeni, nel 1640 introdussero questa pratica in Europa



  - » Solo nel 1820 dalla corteccia dell'albero è stato estratto e isolato il principio attivo in forma pura, un alcaloide che fu denominato chinino dai chimici francesi Pierre Joseph Pelletier e Joseph Bienaimé Caventou
- Nel 1972 dall'antica tradizione medica cinese nasce un prodotto completamente nuovo:
  - » qinghaosu (artemisina)



85

Terapia

- **Schizonticidi ematici**
  - » Derivati chinolinici (chinino, clorochina, alofrantina, meflochina)
  - » Tetracicline e fluorochinolonici
  - » Associazione sulfadiazina-pirimetamina
  - » Associazione atovaquone/proguanil
  - » Derivati della *Artemisia annua* (artemisina)
- **Schizonticidi tessutali**
  - » Primachina (testare prima per G6PD)

86

Antimalarici

- Chinino: è ancora utilizzato nella malaria grave
- Derivati del chinino:
  - » Clorochina: economico, facilmente disponibile, efficace e non tossico, attualmente diffusa la resistenza
  - » Meflochina: successore della clorochina, ma più costoso
  - » Amodiachina: derivato della clorochina, usato in associazione all'artemisina
- Artemisina e derivati: in associazione a un altro antimalarico sono dotati di notevole rapidità di azione: ad ogni passaggio nel sangue riducono la parassitemia di 104 volte
- Tetracicline e fluorochinolonici: utilizzati in associazione a chinino nelle forme gravi o ad artemisina
- Sulfadiazina-pirimetamina: farmaco di seconda linea nei casi resistenti alla clorochina; utilizzato in profilassi

87

Principali effetti collaterali degli antimalarici

- Clorochina: disturbi gastrointestinali, cefalea, vertigini, disturbi del visus, insonnia e prurito
- Meflochina: rari sintomi psichiatrici (ansia, paranoia, depressione, allucinazioni, psicosi)
- Doxiciclina: disturbi gastrointestinali, fotosensibilità, esofagite; controindicata in gravi-danza, allattamento e in bambini <8 anni
- Atovaquone/proguanil: dolori addominali, nausea, vomito, cefalea; controindicato in bambini <11 kg, gravidanza, allattamento ed in pazienti con insufficienza renale
- Derivati artemisina: generalmente ben tollerati, ipersensibilità, lievi disturbi gastrointestinali, neutropenia

88

Malaria da *P. falciparum* non complicata

- La terapia deve essere di combinazione con due farmaci antimalarici con differente meccanismo d'azione e deve contenere un derivato dell'artemisina
- La durata della terapia deve essere di almeno tre giorni
- L'artemisina NON deve essere usata in monoterapia per il possibile sviluppo di resistenze
- Può essere considerato l'uso della primachina (0.25 mg/kg) come farmaco gametocida in aggiunta alla normale terapia

89

Malaria da *P. falciparum* non complicata

- **Prima linea:**
  - Artemetere/lumefantrina (20/120 mg) 2 cp/die x 3 gg (le prime due dosi a 8 h di distanza)
  - Artesunato 4 mg/kg + amodiachina 10 mg/kg per os x 3 gg
  - Artesunato 4 mg/kg + meflochina 25 mg/kg per os x 3 gg
  - Artesunato 4 mg/kg x 3 gg + sulfadoxina-pirimetamina 25/1.25 mg/kg in unica dose per os
  - Diidroartemisina 4 mg/ kg + piperachina 18 mg/kg in unica dose x 3 gg
- **Seconda linea:**
  - Artemetere 2 mg/kg/die o chinino 10 mg/kg x 3/die in associazione con tetracicline (4 mg/kg x 4/die) o doxiciclina (3.5 mg/kg/die) o clindamicina (10 mg/kg x 2/die) x 7 gg per os

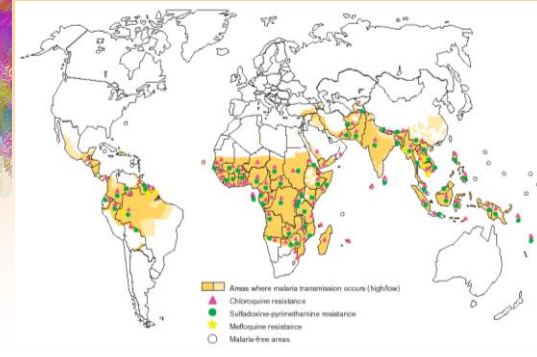
90

Malaria severa da *P. falciparum*

- È un'emergenza medica e necessita di terapia parenterale
- **Artesunato** 4 mg/kg ev o im al t0, t12 e t24 poi una volta/die fino alla negativizzazione della parassitemia
- Qualora non fosse disponibile l'artemisina:
  - **chinino** 20 mg/kg ev subito poi 10 mg/kg ogni 8 ore fino alla negativizzazione della parassitemia
- Importante la terapia di supporto per le complicanze (coma, ipoglicemia, anemia severa, IRA, edema polmonare …)

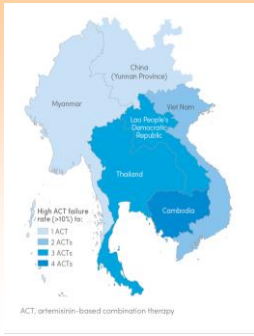
91

Clorochino-resistenza di *P. falciparum*



92

Comparsa di resistenza ai regimi contenenti artemisina (ACT)



- 5 Paesi nella regione del Mekong:
  - » Cambogia
  - » Laos
  - » Myanmar
  - » Tailandia
  - » Viet Nam

93

Increasing Prevalence of Artemisinin-Resistant HRP2-Negative Malaria in Eritrea

Selam Mihreteab, B.Sc., Lucien Platon, M.Sc., Araia Berhane, M.D., Barbara H. Stokes, Ph.D., Marian Warsame, M.D., Pascal Campagne, Ph.D., Alexis Criscuolo, Ph.D., Laurence Ma, B.S., Nathalie Petiot, B.S., Cécile Doderer-Lang, M.Sc., Eric Legrand, Ph.D., Kurt E. Ward, Ph.D., Assefash Zehaie Kassahun, M.D., Pascal Ringwald, M.D., Ph.D., David A. Fidock, Ph.D., and Didier Ménard, Pharm.D., Ph.D.

RESULTS

We noted an increase in the percentage of patients with day-3 positivity from 0.4% (1 of 273) in 2016 to 1.9% (4 of 209) in 2017 and 4.2% (15 of 359) in 2019. An

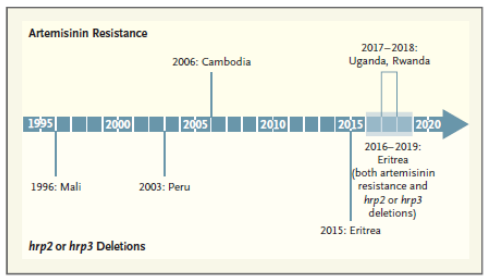
Evolution of Partial Resistance to Artemisinins in Malaria Parasites in Uganda

Melissa D. Conrad, Ph.D., Victor Asua, M.Sc., Shreeya Garg, B.S., David Giesbrecht, Ph.D., Karamoko Niaré, Ph.D., Sawyer Smith, B.S., Jane F. Namuganga, M.H.S., Thomas Katairo, M.Sc., Jennifer Legac, B.S., Rebecca M. Crudale, B.S., Patrick K. Tumwebaze, M.Sc., Samuel L. Nsobya, Ph.D., Roland A. Cooper, Ph.D., Moses R. Kamya, M.B., Ch.B., Ph.D., Grant Dorsey, M.D., Ph.D., Jeffrey A. Bailey, M.D., Ph.D., and Philip J. Rosenthal, M.D.

RESULTS

By 2021–2022, the prevalence of parasites with validated or candidate resistance markers reached more than 20% in 11 of the 16 districts where surveillance was conducted. The PfK13 469Y and 675V mutations were seen in far northern Uganda in 2016–2017 and increased and spread thereafter, reaching a combined prevalence of 10 to 54% across much of northern Uganda, with spread to other regions. The

94



Timeline of the Emergence of Artemisinin Resistance and *hrp2* or *hrp3* Gene Deletions in *Plasmodium falciparum*.

95

Profilassi

96

Notifica

- La malaria è soggetta a denuncia obbligatoria
- I vetrini con striscio di sangue e/o goccia spessa vanno allegati alla notifica e vengono inviati dal Ministero al Laboratorio di Parassitologia dell'Istituto Superiore di Sanità, per la conferma della diagnosi

97

Profilassi

- Bonifica ambientale
- Profilassi individuale
- Chemioprofilassi
- Vaccinazione

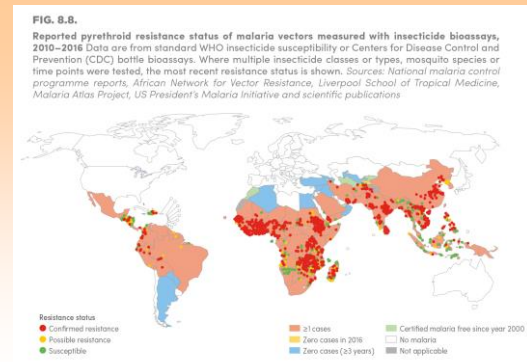
98

Bonifica ambientale

- Uso di insetticidi contro larve ed anofeli
- Molto importante nelle aree endemiche, anche se con scarsi risultati
- Problemi di resistenza
- Problemi socio-economici



99



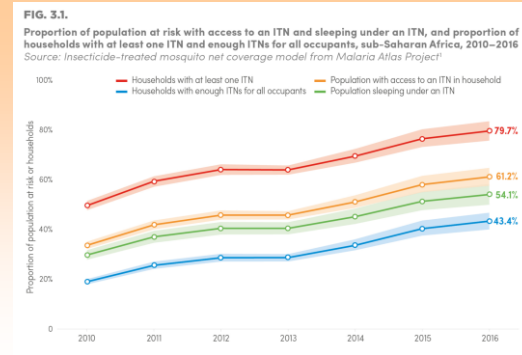
100

Profilassi individuale



- Uso di zanzariere imbevute con insetticidi intorno a finestre, porte e letti,
- Indoor spraying con insetticidi residuali
- Impiego di repellenti cutanei
- Uso di indumenti che riparino la cute
- Condizionamento dell'aria: riduce la vitalità delle anofele

101



102

Chemioprofilassi viaggiatori Clorochina

- Attualmente quasi completamente abbandonata per la diffusione della clorochino-resistenza in *P. falciparum*
- Dove ancora utilizzabile, farmaco maneggevole e con scarsi effetti collaterali
- Dosaggio: 300 mg di prodotto base (2 cpr)/sett da 1-2 settimane prima dell'arrivo fino a 4 settimane dopo aver lasciato l'area

103

Chemioprofilassi viaggiatori Meflochina

- Altamente efficace su *P. falciparum* e sulle altre forme di plasmodi ad eccezione di limitate aree del Sud Est Asiatico
- Dosaggio: 250 mg (1 cpr)/sett da 1 settimana prima dell'arrivo in zona endemica fino a 4 settimane dopo il termine dell'esposizione.
- Farmaco gravato dalla possibilità di effetti collaterali, alcuni lievi e con remissione spontanea (vertigini e disturbi gastrointestinali all'inizio del trattamento), altri più importanti come la presenza di disturbi neuropsichiatrici: incubi notturni, insonnia, stato di eccitazione o ansia inspiegabile, disturbi della coordinazione.

104

Chemioprofilassi viaggiatori Atovaquone proguanil

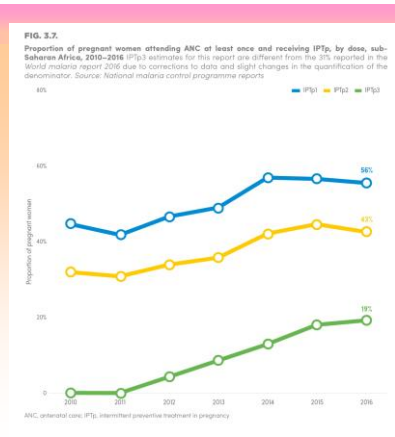
- La combinazione atovaquone/proguanil è generalmente considerata come la prima scelta, in aree del Sud Est Asiatico dove è segnalata polifarmaco-resistenza e nei casi in cui sia controindicata o non tollerata la meflochina
- E' il trattamento profilattico di prima scelta in tutte le aree del mondo ad alta diffusione di *P. falciparum* clorochino-resistente
- Dosaggio: 1 cpr/die da 24-48 ore prima dell'arrivo fino a 7 giorni dopo la partenza
- Questo schema profilattico ha mostrato la più bassa incidenza di effetti collaterali rispetto ad altri regimi

105

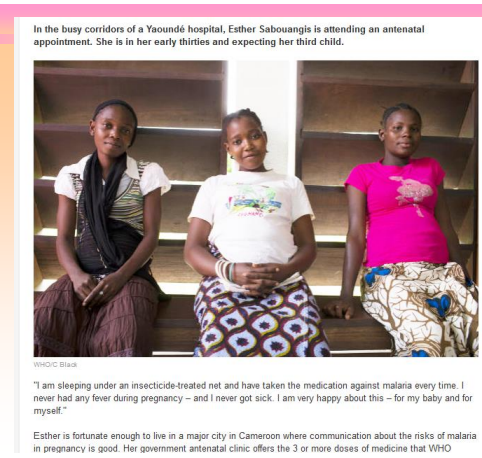
Chemioprofilassi nei paesi endemici

- 3 differenti interventi:
  - » Trattamento preventivo intermittente in gravidanza (IPTp): con sulfadoxina-pirimetamina, almeno 3 somministrazioni dal secondo trimestre; già in atto in 20 paesi, raggiunge per ora circa 1/3 delle donne
  - » Trattamento preventivo intermittente nell'infanzia (IPTi); con sulfadoxina-pirimetamina, 3 dosi in occasione delle vaccinazioni
  - » Chemioprofilassi stagionale per bambini <5 (SMC)

106



107


In the busy corridors of a Yaoundé hospital, Esther Sabouangis is attending an antenatal appointment. She is in her early thirties and expecting her third child.

WHO/C Black

"I am sleeping under an insecticide-treated net and have taken the medication against malaria every time. I never had any fever during pregnancy – and I never got sick. I am very happy about this – for my baby and for myself."

Esther is fortunate enough to live in a major city in Cameroon where communication about the risks of malaria in pregnancy is good. Her government antenatal clinic offers the 3 or more doses of medicine that WHO

108

Vaccinazione

- Vaccino anti-sporozoiti
  - » impedisce l'insorgenza della malattia
- Vaccino anti-merozoiti
  - » impedisce l'insorgenza dei sintomi
- Vaccino anti-gametociti
  - » prevenzione della trasmissione nelle zone endemiche

109

RTS,S/AS01

- The RTS,S antigen consists of the two proteins RTS and S that intracellularly and spontaneously assemble into mixed polymeric particulate structures that are each estimated to contain, on average, 100 polypeptides
- RTS,S consists of sequences of the circumsporozoite protein and the hepatitis B surface antigen (HBsAg)
- RTS,S/AS01 is an injectable vaccine that provides partial protection against *P. falciparum* malaria in young children, with no protection against *P. vivax* malaria
- In November 2016, WHO announced that the RTS,S vaccine – also known as Mosquirix – would be rolled out in pilot projects in 3 countries in sub-Saharan Africa
- Since April 2019, about 275 000 children have received their first dose of the malaria vaccine in Ghana, Kenya and Malawi through the pilot implementation programme

110

RTS,S/AS01 - Results

- The primary results showed that the vaccine:
  - » could be delivered through the national routine immunization systems;
  - » added protection to those not protected by other preventive measures (ITN);
  - » was safe and effective (2.3 million doses of the vaccine administered);
  - » reduced admission for severe malaria by about 30% among children who were age-eligible for the vaccine
- WHO recommended that the RTS,S malaria vaccine be used for the prevention of *P. falciparum* malaria in children living in regions with moderate to high transmission

111

Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention

D. Chandramohan, I. Zongo, I. Sagara, M. Cairns, R.-S. Yerbanga, M. Diarra, F. Nikièma, A. Tapily, F. Sompougdou, D. Issiaka, C. Zoungrana, K. Sanogo, A. Haro, M. Kaya, A.-A. Sienou, S. Traore, A. Mahamar, I. Thera, K. Diarra, A. Dolo, I. Kuepfer, P. Snell, P. Milligan, C. Ockenhouse, O. Ofori-Anyinam, H. Tinto, A. Djimde, J.-B. Ouédraogo, A. Dicko, and B. Greenwood

Daniel Chandramohan and colleagues randomly assigned children aged 5–17 months to chemoprevention alone with sulfadoxine-pyrimethamine and amodiaquine, vaccination alone with RTS,S/AS01, or a combination of the two interventions. About 2000 children in each group received at least the first dose of their assigned intervention and were followed up for 3 years. The primary outcome was incidence of uncomplicated clinical malaria. Overall, there were 1661 cases of malaria in the chemoprevention-alone group, 1540 in the vaccine-alone group, and 624 in the combined intervention group. These incidences equated to protective efficacies of 62·8% and 59·6% for the combination versus chemoprevention alone and vaccination alone, respectively. Compared with either intervention alone, the protective efficacies of the combination against hospital admission for severe malaria and against death from malaria were at least 70%.

112

R21/Matrix-M

- In October 2023, the R21/Matrix-M (R21) malaria vaccine became the second vaccine recommended by WHO to prevent malaria in children living in areas of risk
- The addition of the R21 malaria vaccine to complement the ongoing rollout of the first malaria vaccine, RTS,S, is expected to result in sufficient vaccine supply to benefit children living in areas where malaria is a major public health problem.
- WHO recommends the use of malaria vaccines (RTS,S or R21) for the prevention of *Plasmodium falciparum* malaria in children living in malaria endemic areas, prioritizing areas of moderate and high transmission

113

ABCD of malaria protection

- Be Aware of the risk, the incubation period, and the main symptoms
- Avoid being Bitten by mosquitoes, especially between dusk and dawn
- Take Chemoprophylaxis when appropriate, to prevent infection from developing into clinical disease
- Immediately seek Diagnosis and treatment if a fever develops one week or more after entering an area where there is a malaria risk and up to 3 months (or, rarely, later) after departure from a risk area

114

WHO Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030

TABLE 1.1.
GTS: Global targets for 2030 and milestones for 2020 and 2025 (*1*)

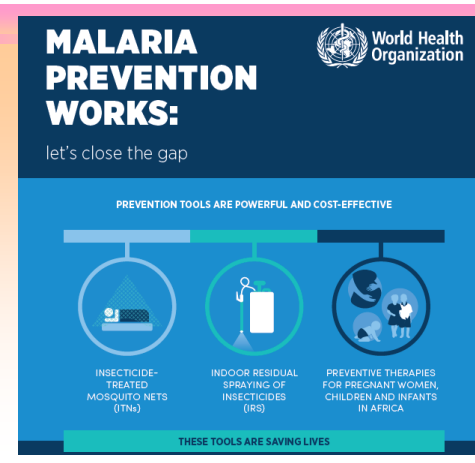
Vision – A world free of malaria

Pillars	
Pillar 1	Ensure universal access to malaria prevention, diagnosis and treatment
Pillar 2	Accelerate efforts towards elimination and attainment of malaria free status
Pillar 3	Transform malaria surveillance into a core intervention

Goals	Milestones		Targets
	2020	2025	2030
1. Reduce malaria mortality rates globally compared with 2015	At least 40%	At least 75%	At least 90%
2. Reduce malaria case incidence globally compared with 2015	At least 40%	At least 75%	At least 90%
3. Eliminate malaria from countries in which malaria was transmitted in 2015	At least 10 countries	At least 20 countries	At least 35 countries
4. Prevent re-establishment of malaria in all countries that are malaria free	Re-establishment prevented	Re-establishment prevented	Re-establishment prevented

GTS, *Global technical strategy for malaria 2016–2030*

115



116