

## LINEE GUIDA PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA

Z. Bisoffi<sup>#</sup>, G. Napoletano<sup>\*</sup>, F. Castelli<sup>'</sup> e R. Romi<sup>•</sup> per la Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM) e la Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET)

### Summary

These guidelines are designed to provide health care workers who advise travellers with the best available evidence on malaria prevention. They have been elaborated by a team representing two scientific societies: the Italian Society of Travel and Migration Medicine (SIMVIM) and the Italian Society of Tropical Medicine (SIMeT). They are primarily addressed to professionals who are actually involved in travel related medical advice, but also to family doctors. A working version have been circulated for the last months among members of both Societies and the final version has been approved by their joint Congress at Pescara in October, 2003. The first part deals with the prevention of the mosquito bite which must be the mainstay of every pre-travel consultation. This is followed by a detailed description of the currently available drugs, including some which are not yet in current use in Italy for this purpose, such as doxycycline, or have just been made available in our country, such as the combination atovaquone-proguanil. The efficacy and tolerability of all current regimens are discussed on the basis of the most recent literature. Finally, the main criteria for a correct advice are presented and recommendations are given for all geographic areas. These guidelines have no normative implication and are by no mean exhaustive.

### Riassunto

Queste linee guida sono state elaborate per fornire le migliori evidenze disponibili sulla prevenzione della malaria al personale sanitario che ha tra le sue mansioni la consulenza ai viaggiatori. Sono state elaborate da un gruppo di lavoro che rappresenta due società scientifiche: la Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM) e la Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET). Sono rivolte prima di tutto ai professionisti sanitari che effettuano direttamente le consulenze di medicina dei viaggi, ma anche ai medici di famiglia. La prima parte si sofferma sulle misure di prevenzione del contatto uomo-vettore, che dovrebbero costituire il caposaldo di ogni consulenza. Segue una descrizione dettagliata dei farmaci attualmente disponibili, compresi quelli che non sono ancora di uso corrente in Italia per questo scopo, come la doxiciclina, o che sono appena stati resi disponibili nel nostro paese, come la combinazione atovaquone-proguanil. L'efficacia e tollerabilità di ogni schema di profilassi sono discusse alla luce della letteratura più recente. Infine si presentano i principali criteri da seguire per una corretta consulenza e si forniscono raccomandazioni dettagliate per ogni area geografica. Queste linee guida non hanno alcun intento normativo e non devono considerarsi esaustive.

---

<sup>#</sup> Centro per le Malattie Tropicali, Ospedale S. Cuore, Negrar (Verona)

CORRISPONDENZA : Zeno Bisoffi [zeno.bisoffi@sacrocuore.it](mailto:zeno.bisoffi@sacrocuore.it)

<sup>\*</sup> Dipartimento di Prevenzione, ASL 20, Verona

<sup>'</sup> Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia

<sup>•</sup> Laboratorio di Parassitologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## 1. INTRODUZIONE

Queste linee guida sono destinate agli operatori sanitari che hanno tra le loro mansioni quella di consulenti per i viaggiatori, in particolare presso le strutture delle ASL e di alcune unità ospedaliere di malattie infettive e/o tropicali che offrono anche questo servizio, ma anche ai medici di famiglia. La chemioprolifassi è solo una delle misure di prevenzione della malaria, e deve essere indicata solo dopo avere spiegato in dettaglio le altre misure protettive non farmacologiche, in particolare quelle che possono ridurre o evitare le punture infettanti. Una specifica sezione è quindi dedicata alla profilassi non farmacologia.

Per la scelta di uno schema profilattico appropriato occorre valutare i seguenti fattori:

*Entità del rischio malarico:* in un'area endemica per malaria il rischio può variare notevolmente all'interno dello stesso Paese, con notevoli differenze tra zone urbane e rurali, aree pianeggianti e montane, periodo secco e piovoso). Nella maggior parte delle grandi città delle aree endemiche dell'Africa e dell'Asia il rischio di malaria è relativamente basso anche se non nullo. L'entità del rischio è evidentemente associata anche alla durata del soggiorno.

*Scelta del farmaco:* il farmaco antimalarico deve essere appropriato per la zona in cui il viaggiatore si reca: ceppi di *P. falciparum* resistenti a vari farmaci sono segnalati in molte zone endemiche.

*Rischio di effetti collaterali dei farmaci:* nessun farmaco è esente da effetti collaterali, per cui la chemioprolifassi va prescritta solo se tale rischio è valutato inferiore a quello malarico. Il consumo di alcolici, l'uso contemporaneo di altri farmaci e la presenza di malattie concomitanti possono interferire con l'efficacia dei farmaci antimalarici.

*Accertamento di eventuali fattori di rischio individuali o condizioni predisponenti:* talune di esse possono essere associate ad un aumentato rischio di malaria o sue complicazioni e/o ad un aumentato rischio di effetti indesiderati della chemioprolifassi.

Infine è indispensabile sottolineare che nessuna profilassi è efficace al 100% e che qualsiasi febbre compatibile con l'incubazione della malaria deve essere considerata come un'urgenza sia dal paziente che dal medico. I decessi per malaria sono infatti virtualmente esclusi se un trattamento efficace è iniziato entro le 24 ore.

*Durata della profilassi:* i farmaci antimalarici devono essere assunti almeno una settimana prima del viaggio (per consentire il raggiungimento di un'idonea concentrazione plasmatica) e continuati con regolarità durante tutto il soggiorno e per quattro settimane dopo aver lasciato la zona a rischio. La profilassi con farmaci da assumere giornalmente (proguanil, doxiciclina, atovaquone+proguanil) va iniziata il giorno prima della partenza. Un fattore essenziale è l'aderenza allo schema di profilassi scelto. Nel caso della meflochina, un inizio più precoce rispetto a quanto si indicava in passato (due settimane e mezzo) è attualmente raccomandato allo scopo di poter valutare eventuali effetti collaterali in tempo utile prima della partenza. La prosecuzione della profilassi, usualmente fino a quattro settimane dopo il rientro, è in relazione al ciclo del *Plasmodium falciparum*: nel caso di una puntura infettante alla fine del soggiorno, le quattro settimane forniscono un buon margine di sicurezza (anche se non assoluto) rispetto all'incubazione. Nel caso dell'atovaquone-proguanil tale periodo è ridotto a 7 giorni dopo il rientro poiché questo farmaco, a differenza degli altri comunemente impiegati, è attivo anche sulle forme epatiche del plasmodio, prima che questo possa raggiungere il circolo ematico.

La medicina dei viaggi è diventata una disciplina con dignità autonoma, e le consulenze preventive devono essere fornite con criteri scientifici. In altre parole, deve essere una medicina basata sull'evidenza, o sulla miglior evidenza disponibile. Come in tutti gli altri campi medici, anche questo può essere ed è soggetto a considerazioni medico legali, sia per malattia insorta in soggetti cui non era stata consigliata alcuna profilassi, che viceversa per gli effetti collaterali, talora gravi, di una chemioprofilassi immotivata. Vi sono già in Europa esempi di entrambi i tipi. È solo un motivo in più, e non certamente il principale, per affrontare anche questa disciplina con i migliori criteri scientifici.

## 2. PROFILASSI COMPORTAMENTALE E METODI DI INTERRUZIONE DEL CONTATTO UOMO-VETTORE

Come tutte le specie appartenenti al genere *Anopheles*, i vettori di malaria sono attivi tra il crepuscolo e l'alba; questo vuol dire che, in zona di endemia, il rischio di ricevere una puntura infettante è essenzialmente notturno.

In generale, tutte le femmine di zanzara hanno bisogno di effettuare periodicamente un pasto di sangue per poter maturare le uova. Le specie anofeliche vettrici di malaria mostrano una specifica preferenza per l'uomo e sono pertanto dette "antropofile". Le zanzare sono attratte dall'uomo seguendo degli stimoli, che variano secondo la distanza, e che sono percepiti da organi di senso posti sulle antenne. L'odore individuale, costituito da varie sostanze emesse con la sudorazione, è il primo ad essere percepito (20-30 m di distanza), seguito dalla CO<sub>2</sub> emessa con la respirazione (10-20 m); a distanza ravvicinata la zanzara è guidata da stimoli visivi, dall'umidità e dal calore emanato dal corpo umano.

L'interruzione del contatto tra vettore e uomo si può ottenere in modi diversi: adottando comportamenti atti ad evitare la puntura degli anofeli, in tal caso si parlerà di profilassi comportamentale; frapponendo barriere meccaniche (reti o zanzariere) o chimiche (repellenti) tra la zanzara e il suo ospite, si parlerà allora rispettivamente di profilassi meccanica e chimica. L'adozione contemporanea di barriere meccaniche e chimiche è realizzabile mediante l'impregnazione di tessuti con insetticidi o repellenti.

### Profilassi comportamentale

La profilassi comportamentale va sempre effettuata in zona di endemia malarica, anche a supporto della chemioprofilassi (Romi et al., 2001). Soggiornando all'aperto dopo il tramonto, è opportuno utilizzare indumenti di colore chiaro, con maniche lunghe e calze spesse; le zanzare infatti sono attratte dai colori scuri su cui è anche più difficile individuarle. Le rimanenti parti esposte possono essere protette con prodotti insetto-repellenti. Per i pernottamenti vanno preferite camere con aria condizionata o comunque

dotate di reti alle finestre, ma un'accurata ispezione della stanza è sempre consigliabile prima di andare a letto. Eventuali zanzare presenti possono essere abbattute con una comune bomboletta insetticida. Dovendo pernottare in ambienti non schermati si può fare ricorso alle zanzariere da letto, possibilmente impregnate con insetticidi (vedi avanti).

### Repellenti

I repellenti sono sostanze che evocano un complesso di risposte comportamentali, attraverso meccanismi non ancora del tutto noti a carico degli organi sensoriali degli insetti, il cui risultato finale è quello di prevenire la puntura. Secondo alcuni autori i repellenti agiscono bloccando i pori dei sensilli antennali, impedendo così la percezione di segnali attrattivi provenienti dall'ospite, secondo altri essi causerebbero un'alterazione del meccanismo sensoriale attivando simultaneamente differenti tipi di chemio-recettori che disorientano l'insetto nell'attività esplorativa e di ricerca dell'ospite (Brown & Hebert, 1997; Fradin, 1998; Combemale, 2001).

I repellenti possono essere applicati direttamente sulla cute, sugli indumenti, o usati per impregnare zanzariere. L'efficacia di un repellente applicato sulla cute è direttamente proporzionale alla rapidità con cui questo evapora, cosa che dipende da fattori diversi, quali assorbimento, strofinamento, temperatura, sudorazione, ecc. I prodotti disponibili per uso cutaneo sono normalmente efficaci per un tempo limitato (3-4 ore) e devono pertanto essere riapplicati più volte per mantenere la loro efficacia, ad esempio, per una notte intera. Tra i numerosi repellenti cutanei sperimentati nel tempo, solo pochissimi si sono affermati nell'uso pratico grazie alla loro efficacia protettiva e accettabilità. La gran parte dei prodotti commercializzati in Italia contengono uno dei due seguenti principi attivi (p.a.):

- la N,N-dietiltoluammide o DEET, si trova in formulazioni diverse contenenti dal 5 al-30% di p.a. La durata dell'azione protettiva, nelle normali condizioni d'impiego, non supera le 3-4 ore; formulazioni a lento rilascio di DEET, messe a punto recentemente, hanno evidenziato un'efficacia protettiva più lunga (6-8 ore) contro le punture di zanzare.

- Il KBR 1-(1-methyl-propoxycarbonyl)-2 (2-hydroxyethyl)-piperidina assicura una protezione simile a quella del DEET per un numero variabile di ore, a seconda della formulazione impiegata.

I più comuni prodotti presenti in commercio sono formulati come lozioni, stick, spray, creme, fazzolettini bagnati, braccialetti, ecc.; quelli che assicurano migliore protezione, grazie alla più uniforme distribuzione sulla pelle, sono le lozioni e le creme, in concentrazioni di p.a. 10%. Il repellente va applicato sulle gambe, particolarmente dalle caviglie alle ginocchia, sulle braccia, sul collo, sulla nuca e su altre parti scoperte del corpo, evitando accuratamente gli occhi e le mucose. La zona frontale dovrebbe essere trattata con una dose minima onde evitare il trasporto agli occhi mediante il sudore che, in climi tropicali, può essere abbondante.

Sono state segnalate reazioni allergiche e tossiche in seguito ad uso eccessivo e prolungato di repellenti per applicazione topica, specialmente in lattanti e bambini. L'ingestione di repellenti può essere fatale. Va anche ricordato che possono essere reperibili sul mercato altri prodotti contenenti p.a. repellenti meno comuni e meno efficaci del DEET e del KBR, come il dimetil-ftalato (DMP), il 2-etil-1,3-esanediolo (EHD) e il benzile-benzoato. Va detto infine che i formulati a base di estratti naturali di erbe o di oli essenziali hanno un potere repellente modesto, quando non nullo, e molto labile.

### Zanzariere

Esistono in commercio vari modelli di zanzariere da letto (bed net) che però in Italia sono reperibili solo in negozi specializzati. E' più facile, e molto più conveniente, acquistarle direttamente nel paese dove si conta di soggiornare. Le zanzariere vanno montate con appositi supporti sopra il letto, con gli orli inferiori rimboccati sotto il materasso. Sono realizzate in cotone o in poliestere multifilo: quest'ultimo materiale è decisamente più

resistente e più idoneo ad un'eventuale impregnazione con insetticidi. I requisiti ottimali per una zanzariera sono :

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

Il limite principale delle zanzariere è quello di ridurre la ventilazione intorno al letto; inoltre aumentano il rischio per eventuali persone che dormano in prossimità senza protezione.

#### Impregnazione di materiali con insetticidi

Alcuni insetticidi di sintesi, derivati dal piretro (piretroidi) sono dotati di un potere “irritante” verso le zanzare, che ne altera il comportamento, e si sono dimostrati molto efficaci per il trattamento di indumenti e zanzariere (WHO, 1997, 2002). Allo scopo vengono utilizzati soprattutto piretroidi che hanno il vantaggio di avere una bassa tossicità orale acuta e una cutanea bassissima per i vertebrati, unitamente ad una spiccata attività insetticida. I più comunemente utilizzati sono:

- la deltametrina (LD<sub>50</sub> orale ratto 128 mg a.i./kg; LD<sub>50</sub> cutanea >2.940 mg a.i./kg);
- la permetrina (LD<sub>50</sub> orale ratto 430 mg a.i./kg; LD<sub>50</sub> cutanea >2.500 mg a.i./kg);
- la δ-phenotrina (LD<sub>50</sub> orale ratto 10.000 mg a.i./kg; LD<sub>50</sub> cutanea >5.000 mg a.i./kg);
- la cyflutrina (LD<sub>50</sub> orale ratto 500 mg a.i./kg; LD<sub>50</sub> cutanea >5.000 mg a.i./kg);
- l'α cypermetrina (LD<sub>50</sub> orale ratto 300 mg a.i./kg; LD<sub>50</sub> cutanea >4.800 mg a.i./kg).

L'impregnazione di abiti da lavoro con piretroidi (in genere divise) è consigliabile solo a chi corre rischi elevati soggiornando anche di notte all'aperto in zona di endemia (ad esempio militari in missione all'estero). L'attività irritante di indumenti così trattati persiste anche per mesi e dopo ripetuti lavaggi. La permetrina può essere impiegata per impregnare

gli indumenti alla dose di 1 gr a.i./m<sup>2</sup> partendo da una formulazione liquida (<10%) emulsionabile in acqua (Romi et al., 1997).

L'impregnazione delle zanzariere può essere fatta con appositi "kit" facilmente reperibili sul mercato nei paesi terzi, ma sono ormai molto comuni quelle già impregnate. La deltametrina va usata alla dose di 15-25 mg a.i./m<sup>2</sup> (una zanzariera di 15 m<sup>2</sup> necessita di 3 grammi di p.a.); la permetrina alla dose di 200-500 mg a.i./m<sup>2</sup>; la δ-phenotrina alla dose di 500 mg a.i./m<sup>2</sup>; la cyflutrina alla dose 30-50 mg a.i./m<sup>2</sup>; l'α cypermetrina alla dose di 20-40 mg a.i./m<sup>2</sup>. Esistono tipi di zanzariere prodotti più recentemente, in cui la molecola della permetrina è incorporata nella fibra stessa del tessuto (1 gr a.i./m<sup>2</sup>), o la deltametrina (50 mg a.i./ m<sup>2</sup>) vi è fissata con una resina coprente. I vantaggi legati all'uso di una zanzariera impregnata sono:

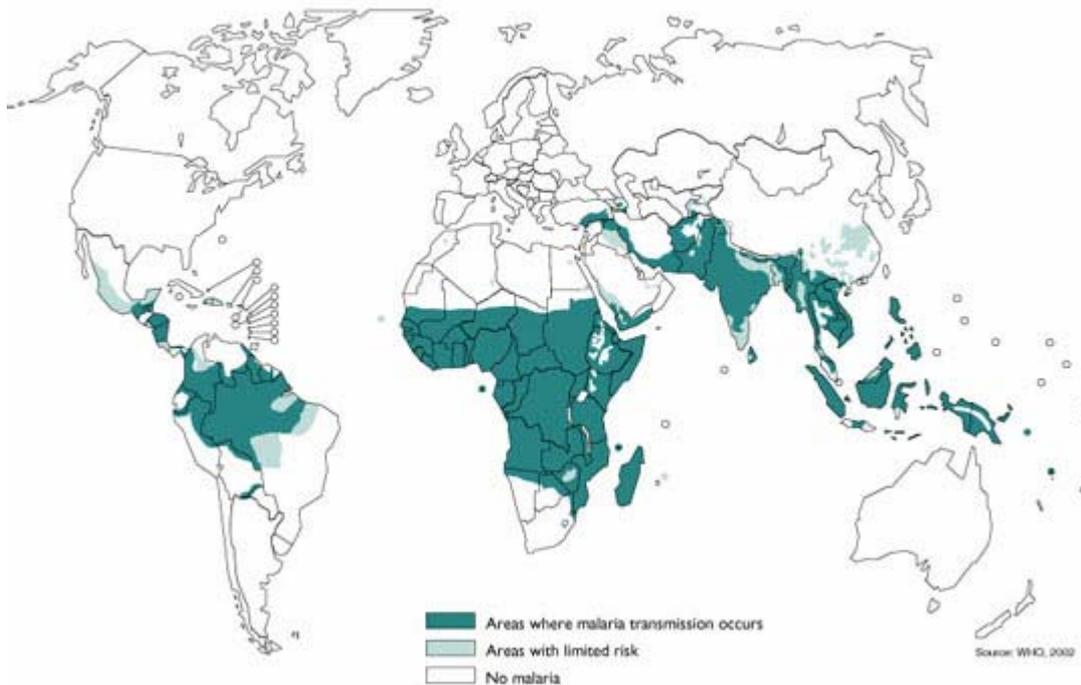
- estensione della protezione dell'individuo grazie all'alterazione del comportamento delle zanzare che, se penetrate accidentalmente sotto la zanzariera (buchi, orli non rimboccati sotto il materasso), entrano comunque in contatto con l'insetticida;
- effetto insetticida nei primi giorni dovuto alla diffusione nell'aria del principio attivo;
- azione di disturbo sulle zanzare che riduce l'aggressività anche su coloro che dormono in zone adiacenti privi di protezione.

Il poliestere e il nylon sono substrati migliori del cotone per l'impregnazione con piretroidi. Per mantenere l'efficacia nel tempo, la reimpregnazione dei modelli tradizionali deve essere ripetuta ogni 3-6 mesi.

### **3. ATTUALI RACCOMANDAZIONI OMS**

Nella cartina è riportata la distribuzione della malaria nel mondo con indicate le aree a rischio di trasmissione, a rischio limitato e non a rischio.

## Malaria, 2002



I farmaci raccomandati per la profilassi antimalarica sono indicati per singolo paese nella pubblicazione dell'OMS "International Travel and Health"; questa viene aggiornata ogni anno in base alla specie di malaria predominante nei vari paesi e alla resistenza ai farmaci.

A seconda delle zone visitate la profilassi raccomandata dall'OMS può essere la cloroquina, l'associazione cloroquina + proguanil, la meflochina, la doxiciclina o l'atovaquone-proguanil.

#### 4. INFORMAZIONI SPECIFICHE SUI FARMACI ATTUALMENTE DISPONIBILI

a) Cloroquina (Cloroquina®): compresse da 250 mg pari a 150 mg di principio attivo.

È un rapido schizonticida ematico, raccomandato per le aree dove prevale *P. vivax* e dove *P. falciparum* è ancora sensibile.

**Dosaggio** (v. anche tabella 1): adulti oltre 45 Kg di peso: 2 compresse (300 mg di cloroquina base) una volta alla settimana; bambini: 5 mg/Kg di cloroquina base una volta alla settimana.

*Nota Bene: le attuali raccomandazioni internazionali non contemplano l'uso di dosi più elevate di cloroquina in base al peso di un adulto. L'argomento rimane però oggetto di controversia tra gli esperti.*

**Modalità di assunzione:** le compresse vanno assunte a stomaco pieno, sempre lo stesso giorno della settimana, iniziando 1 settimana prima della partenza per la zona a rischio, proseguendo per tutto il periodo di permanenza e per le 4 settimane dopo aver lasciato la zona a rischio.

La cloroquina può essere somministrata anche ai neonati e ai bambini piccoli.

**Effetti collaterali:** i più frequentemente riferiti sono insonnia, nausea, anoressia, cefalea, vertigini, disturbi del visus e prurito. Ai dosaggi profilattici usuali, il farmaco può essere assunto continuativamente per non più di 6 anni, somministrazioni più prolungate possono esporre al rischio di retinopatia irreversibile.

Ricerche retrospettive basate su questionari indicano che eventi avversi gravi compaiono molto raramente in corso di profilassi.

**Controindicazioni:** Assolute: ipersensibilità al farmaco o a sostanze chimicamente correlate (aminochinoline); epilessia in atto; retinopatie; psoriasi generalizzata; insufficienza epatica grave. Relative: altre malattie del SNC, neuropatie periferiche, favismo, insufficienza epatica moderata. La gravidanza non costituisce una controindicazione. La cloroquina è particolarmente tossica per i bambini se la dose è superiore a quella raccomandata.

Secondo studi recenti (*Kollaritsch 1997*) la cloroquina non ridurrebbe l'efficacia del vaccino orale anti-tifico, ma solo dell' anti-colerico (ceppo CVD103-HgR). Il consumo di alcolici, l'uso contemporaneo di altri farmaci e la presenza di malattie concomitanti possono interferire con l'efficacia dei farmaci antimalarici.

b) Proguanil (Paludrine®): compresse da 100 mg.

Il proguanil è uno schizonticida tissutale primario, agisce cioè sulla fase pre-eritrocitaria epatica. E' raccomandato normalmente in associazione alla cloroquina. Quest'associazione può essere somministrata anche ai neonati, ai bambini piccoli e alle donne in gravidanza.

Non è indicato da solo in alcuna area, tranne come sostituzione della cloroquina da sola quando questa è controindicata.

**Dosaggio:** adulti 200 mg (2 compresse) al giorno; bambini 3 mg/Kg al giorno.

**Modalità di assunzione:** da 24 ore prima dell'arrivo in zona a rischio a 4 settimane dopo averla lasciata.

**Effetti collaterali:** sono rari e lievi (anoressia, nausea, diarrea). L'incidenza di ulcere orali è apprezzabile e sembra essere aumentata dall'associazione con la cloroquina (*Drysdale 1990*).

**Controindicazioni:** Assolute: ipersensibilità al farmaco. Relative: insufficienza renale (o aggiustare il dosaggio), ulcera gastroduodenale.

#### Associazione di cloroquina + proguanil

È indicata nelle aree a rischio basso o limitato di malaria da *P. falciparum* nelle quali la resistenza alla cloroquina è presente, ma non diffusa.

In uno studio controllato e randomizzato (*Wetsteyn 1993*) l'associazione di cloroquina + proguanil non si è dimostrata più efficace rispetto al solo proguanil o all'associazione di cloroquina con altri farmaci antimalarici (cloroquina+ sulfadossina-pirimetamina).

I tassi di infezione confermata da *P. falciparum* nello studio effettuato sono stati molto bassi e quindi, per ragione di scarsa potenza statistica, non è possibile escludere o affermare un effetto clinicamente significativo dei diversi tipi di profilassi.

Circa 10 anni fa l'efficacia in Africa dell'Est era stimata attorno al 70% (*Lobel 1993; Steffen 1993*) ed è ora probabilmente molto inferiore in molte aree dell' Africa sub-sahariana. In tali aree rimane come regime alternativo alla prima scelta, ma conferisce protezione limitata. Benché si stimi comunemente che il rischio di malaria complicata sia drasticamente ridotto, ogni anno si segnalano casi mortali in viaggiatori che assumono tale profilassi a dosaggio corretto.

**Dosaggio:** è lo stesso dei singoli farmaci.

Uno studio controllato e randomizzato sui viaggiatori scandinavi (*Clinical Evidence, numero 1, anno 2001*) ha evidenziato i principali effetti collaterali dell'associazione cloroquina+proguanil: nausea (3%), diarrea (2%), vertigine (1%). Nel recentissimo trial randomizzato in doppio cieco

di Schlagenhauf e Coll. (*Schlagenhauf 2003*) su quattro bracci, questo schema profilattico è stato quello gravato dalla maggiore incidenza di effetti collaterali. Secondo studi recenti (Kollaritsch 1997) il proguanil ridurrebbe l'efficacia del vaccino orale anti-tifico se somministrato contemporaneamente: è raccomandato un intervallo di almeno 72 ore.

c) Meflochina (Lariam®): compresse da 250 mg.

È un efficace schizonticida ematico raccomandato in aree dove è diffusa la resistenza di *P. falciparum* alla cloroquina. Dai trial con campioni sufficientemente grandi, la sua efficacia protettiva in Africa sub-sahariana sarebbe superiore a 90% (*Lobel 1990; Steffen 1993; Lobel 1993*). Si tratta sicuramente dell'antimalarico su cui vi sono più dati sull'efficacia in profilassi nei confronti del *P. falciparum* clorochino-resistente (*Schlagenhauf 1999*). È efficace anche nei confronti di *P. malariae*, e di *P. vivax* e *P. ovale* (solo per le forme intraeritrocitarie: non previene quindi le recidive di *P. vivax* e *P. ovale* da ipnozoiti epatici). Nell'ultimo decennio è stato il farmaco di prima scelta in gran parte dell'Africa sub-sahariana. Attualmente deve essere considerato ancora di prima scelta nelle stesse aree, ma allo stesso livello di doxiciclina e di atovaquone-proguanil.

Dosaggio: adulti 250 mg (1 compressa) alla settimana; bambini 5 mg/Kg alla settimana.

**Modalità di assunzione:** si inizia almeno una settimana prima dell'arrivo in zona endemica, si prosegue durante tutto il soggiorno e per 4 settimane dopo l'ultima esposizione. La profilassi con meflochina può essere iniziata anche 2 settimane e mezzo prima della partenza per valutare eventuali effetti collaterali e scegliere farmaci alternativi.

La Meflochina può essere somministrata ai bambini di peso superiore ai 5 kg assieme a marmellate, latte o altri cibi.

**Effetti collaterali:** alle dosi profilattiche la Meflochina è abbastanza ben sopportata dalla maggior parte dei soggetti. All'inizio del trattamento possono comparire vertigini e disturbi gastrointestinali che generalmente si risolvono spontaneamente. Altri disturbi (*Croft 2000*) sono rappresentati da insonnia (15%), astenia (8%), nausea, disturbi della coordinazione, stato

di eccitazione o ansia inspiegabile (15-20% dei casi), disturbi del visus, cefalea (16%). Tali reazioni si manifestano nel 75% dei casi dopo le prime tre dosi, per cui la loro eventuale comparsa e la loro entità possono evidenziarsi in tempo utile se la profilassi viene iniziata 2 settimane e mezzo prima della partenza. La preoccupazione maggiore riguarda gli effetti collaterali gravi di natura neuropsichica, probabilmente solo in soggetti predisposti (*Weinke 1991, Bern 1992, Davis 1996*). Sebbene difficile, è essenziale quindi un'anamnesi il più possibile accurata per accertare un'eventuale predisposizione in sede di consulenza preventiva. Anche la valutazione di tali effetti avversi è da un lato difficilmente obiettivabile (tranne che per le convulsioni e le psicosi acute), e dall'altro difficilmente attribuibile al farmaco se non in studi controllati randomizzati in doppio cieco. La maggior parte di quelli finora condotti non erano di dimensioni sufficienti per fornire prove conclusive sull'entità del rischio (*Boudreau 1993; Huzly 1996; Schlagenhauf 1996; Croft 1997*). L'evidenza di recenti 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*). Inoltre, una quota di tali effetti è irreversibile nel senso che scatena malattie psichiatriche latenti, che in parte si sarebbero comunque manifestate più tardi, in parte no. Mentre da un lato è opportuno ribadire che stando alle casistiche e ai trials controllati gli effetti gravi sono rari, dall'altro l'esperienza empirica di molti esperti europei ha raccolto una serie significativa di segnalazioni (*Bern 1992*).

**Controindicazioni** assolute: allergia al farmaco o ai farmaci con struttura chimica analoga (chinino, chinidina); epilessia, gravi disordini psichiatrici (o storia di); attività che richiedono un fine coordinamento dei movimenti e discriminazione spaziale (per es. i piloti); insufficienza epatica. Relative: gravidanza (la controindicazione all'uso profilattico nel I trimestre è stata recentemente tolta dal foglietto illustrativo del farmaco in Francia), 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, familiarità di primo grado per epilessia o malattie psichiatriche maggiori. (Nota bene:

quest'ultima controindicazione non deriva da evidenze ottenute dalla letteratura, ma dall'esperienza di uno degli autori-ZB). Secondo studi recenti (*Kollaritsch 1997*) la meflochina non interagirebbe con i vaccini orali anti-tifico e anti-colera. Veniva raccomandato di evitare il concepimento nei 3 mesi successivi all'assunzione di meflochina, ma questa raccomandazione non sembra più necessaria alla luce delle più recenti informazioni. La chemioprolifassi non è comunque un'indicazione all'interruzione della gravidanza.

In tutti i soggetti l'eventuale comparsa di disturbi neurologici o psichici richiede l'immediata sospensione della chemioprolifassi.

d) Doxiciclina (Bassado<sup>®</sup>, Doxiciclina Recordati<sup>®</sup>, Miraclin<sup>®</sup>): cps 100 mg di principio attivo.

È il farmaco di prima scelta assieme all'atovaquone-proguanil in aree del SEA dove è segnalata resistenza multipla ai farmaci (nord della Thailandia, aree di confine con Myanmar e Cambogia e Laos) e nei casi in cui è controindicata o non tollerata la Meflochina. Va inoltre considerato di prima scelta, in alternativa alla meflochina e all'atovaquone-proguanil, in tutte le aree del mondo (v. tabelle 2 e 3) ad alta diffusione di *P.falciparum* clorochino resistente. Uno studio controllato e randomizzato condotto in Indonesia su soldati ha dimostrato l'efficacia della doxiciclina (*Ohrt 1997*). Anche in Kenya si è dimostrato altamente efficace (*Andersen 1998*). Contrariamente a precedenti indicazioni la doxiciclina non si è dimostrata efficace come profilattico causale sugli stadi epatici del plasmodio (*Shmuklarsky 1994*.) La compliance con la dose giornaliera è particolarmente importante per assicurare l'efficacia di questo schema (*Shanks 1995*).

**Dosaggio:** adulti: 1 compressa al giorno a stomaco pieno con abbondante liquido ;  
bambini (> 8 anni): 1,5 mg/Kg. al giorno se peso  $\geq$ 25 kg.

**Modalità di assunzione:** da 24 ore prima dell'arrivo in zona a rischio a 4 settimane dopo averla lasciata.

**Effetti collaterali:** è ben tollerato. Gli effetti più frequenti sono: fotosensibilizzazione cutanea (3% secondo uno studio: *Bryant 1987*; addirittura fino al 50% secondo un altro studio: *Leutscher 1997*): è opportuno usare creme solari ad alta protezione ed evitare l'esposizione

prolungata al sole; micosi (candidosi vaginale) e diarrea (ma al tempo stesso può conferire protezione da alcune cause batteriche di diarrea del viaggiatore: *Bradley 2001*). Nel recentissimo trial randomizzato di Schlagenhauf e Coll. prima citato (*Schlagenhauf 2003*), questo schema profilattico ha mostrato una minore incidenza di effetti collaterali rispetto a quanto atteso, e in particolare: problemi dermatologici si sono manifestati più raramente che con l'associazione cloroquina-proguanil; la candidosi vaginale non è stata più frequente che con gli altri schemi. Rarissime le enteriti da *Clostridium difficile*. L'ulcerazione esofagea ed i disturbi gastrointestinali possono essere ridotti assumendo il farmaco durante il pasto principale con abbondante liquido.

**Controindicazioni** assolute: età inferiore a 8 anni, gravidanza, allattamento, ipersensibilità al farmaco, insufficienza epatica grave o moderata; relative: età inferiore a 12 anni, terapia ormonale. Il farmaco potrebbe diminuire l'efficacia degli anticoncezionali. L'assunzione del farmaco in gravidanza e durante l'allattamento può danneggiare le strutture ossee e dentali del feto e del neonato. In caso di gravidanza in corso di chemioprolifassi con doxiciclina, il medico deve informare l'assistita dei possibili effetti sul nascituro. In caso di somministrazione di vaccino orale anti-tifico l'intervallo raccomandato è di 72 ore.

e) Atovaquone-proguanil (Malarone®): compresse adulti : 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanile cloridrato; compresse bambini: 62,5 mg di atovaquone e 25 mg di proguanile cloridrato.

Schizonticida eritrocitario e tissutale (agisce anche sugli schizonti epatici). È il farmaco di prima scelta assieme alla doxiciclina in aree del SEA dove è segnalata resistenza multipla ai farmaci (v. tabelle: nord della Thailandia, aree di confine con Myanmar e Cambogia e Laos) e nei casi in cui è controindicata o non tollerata la meflochina. Va inoltre considerato di prima scelta, in alternativa alla meflochina e alla doxiciclina, in tutte le aree del mondo (v. tabelle) ad alta diffusione di *P.falciparum* clorochino resistente. Nonostante l'ancora limitata esperienza con questo farmaco rispetto agli altri regimi e il numero limitato di trials, eseguiti soprattutto in

soggetti residenti in aree endemiche (*Lell 1998; Shanks 1998; Sukwa 1999*), negli ultimi anni alcuni studi su soggetti non immuni hanno confermato l'elevata efficacia di questo schema (*Hogh 2000, Overbosch 2001, Ling 2002*). Alcuni autori, pur riconoscendone l'efficacia profilattica, mettono in guardia sul rischio di "bruciare" prematuramente il farmaco con un'introduzione non controllata in terapia nei paesi endemici, soprattutto se non associato ad altri antimalarici (*Nosten 2000*); la recente segnalazione di sporadici insuccessi terapeutici con questo farmaco, particolarmente in soggetti in profilassi con cloroquina e proguanil (casi riportati da TROPNETEUROP), non significa necessariamente però un aumentato rischio di insuccesso in profilassi, e va ricordato altresì che nemmeno l'efficacia degli schemi alternativi si può considerare del 100%. Come per gli altri schemi, non deve essere comunque sottovalutato il rischio potenziale di emergenza di resistenze.

Il farmaco è stato appena introdotto anche nel nostro paese. È registrato per un uso di durata non superiore ai 28 giorni di permanenza in zona a rischio.

**Dosaggio:** adulti > 45 Kg: 1 compressa al giorno; bambini : in base al peso corporeo (v. tabella). Non vi sono dati sulla sicurezza ed efficacia del farmaco per la profilassi della malaria nei bambini di peso inferiore a 11 Kg.

(<http://www.cdc.gov/travel/diseases/malaria/malarone.htm>)

**Modalità di assunzione:** da 24 ore prima dell'arrivo in zona a rischio a 1 settimana dopo averla lasciata.

**Effetti collaterali:** è un farmaco molto ben tollerato. Gli effetti più frequenti sono gastrointestinali, lievi e simili agli altri antimalarici, mentre gli effetti gravi sembrano rari (*Hogh 2000*). Nel trial randomizzato di Schlagenhauf e Coll. già citato (*Schlagenhauf 2003*), questo schema profilattico ha mostrato la più bassa incidenza di effetti collaterali rispetto a tutti gli altri.

**Controindicazioni** assolute: gravidanza, ipersensibilità al farmaco, insufficienza epatica grave, insufficienza renale. Relative: allattamento. In caso di gravidanza in corso di chemioprolassi con Malarone, il medico deve informare l'assistita che non è possibile escludere effetti sul nascituro.

Tabella 1, riassuntiva (tradotta e adattata da Bradley, 2001)

	cloroquina	proguanil	meflochina	doxiciclina	atovaquone-proguanil
<b>frequenza</b>	settimanale	giornaliera	settimanale	giornaliera	giornaliera
<b>dose adulti</b>	2 c	2 c	1 c	1 c	1 c
<b>bambini &lt; 5 Kg</b>	¼ c	¼ c	NR	NR	NR
<b>5 – 9,9 Kg</b>	½ c	½ c	¼ c	NR	NR
<b>10-15,9 Kg</b>	¾ c	¾ c	¼ c	NR	v. tab.2
<b>16-24,9 Kg</b>	1 c	1 c	½ c	NR	v. tab.2
<b>25-44,9 Kg</b>	1½ c	1½ c	¾ c	1 c*	v. tab.2
<b>&gt;= 45 Kg</b>	2 c	2 c	1 c	1 c	1 c
<b>principali e.c.</b>	gastrointest.	gastrointest.	neuropsichici	gastrointest., fotosensibilizz	limitati
<b>principali controindicazioni</b>	epilessia	ins. renale (aggiust.dose)	epilessia, disturbi psichici (o storia), gravid. I trim.	< 8 anni, gravidanza	gravidanza

NR=non raccomandato \* dose adulti se > 12 anni

Tab. 2. Dosaggio dell'atovaquone-proguanil in età pediatrica

Peso corporeo (in Kg)	Atovaquone/proguanil Dose giornaliera	Regime posologico giornaliero
11-20	62,5 mg/25 mg	1 cpr pediatrica
21-30	125 mg/50 mg	2 cpr. pediatriche
31-40	187.5 mg/75 mg	3 cpr pediatriche
> 40	250 mg/100 mg	1 dose adulti

## 5. VALUTAZIONE DEL RISCHIO

### a) Condizioni individuali da accertare

Prima di qualsiasi indicazione chemioprolattica è necessario ottenere per lo meno le seguenti informazioni:

- eventuale gravidanza (in atto o potenziale) o allattamento;
- eventuali allergie farmacologiche, in particolare agli antimalarici o analoghi strutturali;

- presenza o storia di epilessia o malattie psichiatriche che richiedono/hanno richiesto trattamento;
- storia familiare (I grado) di epilessia o malattie psichiatriche maggiori;
- altre patologie pregresse o in atto (si veda sezione specifica);
- eventuali terapie farmacologiche in corso.

#### b) Area geografica di destinazione

Il rischio di contrarre la malaria è estremamente variabile tra una regione e l'altra, e anche all'interno di un singolo Paese. L'entità di questa variabilità è maggiore di quanto normalmente si pensi, potendo variare anche oltre un fattore 100 x tra le aree a massimo rischio (ad esempio: 6% o più, senza profilassi, in alcune zone rurali umide dell'Africa dell'Ovest; ancora superiore in Papua Nuova Guinea e Isole Solomon) e quelle dove, pur essendovi anche trasmissione di *P.falciparum* altamente resistente alla cloroquina e in alcuni casi alla meflochina (ad esempio: zone più secche dell'Africa; alcune zone malariche dell'Asia e America Latina) il rischio di trasmissione è infinitamente inferiore. Occorre essere coscienti del fatto che, considerata l'efficacia dei regimi di profilassi attualmente utilizzati, questo significa che è più probabile contrarre la malaria in profilassi in aree ad alto rischio che senza alcuna profilassi in aree a basso o bassissimo rischio. In queste ultime il rischio di malaria deve essere accuratamente bilanciato con quello associato alla profilassi, e spesso quest'ultimo prevale, per cui è corretto non indicare profilassi farmacologica ma solo misure anti-zanzara e azione pronta in caso di febbre. Purtroppo accurate analisi di rischio nel viaggiatore (v. *Phillips-Howard 1990*) e/o rischio-beneficio (v. *Peto 1986*) sono rare in questo campo. La chemioprolassi per area geografica è trattata in dettaglio più avanti, ma è indispensabile sottolineare che per alcune destinazioni il dettaglio dell'itinerario può essere il fattore decisivo nella scelta, e questo livello di dettaglio può essere ottenuto solamente mettendo in rete i centri di medicina dei viaggi con una banca dati informatizzata.

### c) Tipo e durata del viaggio

Il rischio di contrarre la malaria è grosso modo proporzionale alla durata del soggiorno, mentre il rischio di effetti collaterali dei farmaci si concentra soprattutto nelle prime assunzioni e tende a diminuire in seguito (*Bradley 2001*). In realtà il rischio in molti casi aumenta probabilmente in modo più che proporzionale, poiché è esperienza comune che il primo periodo passato indenne può ingenerare un errato senso di sicurezza che può indurre a comportamenti meno adeguati ad esempio nelle misure di protezione anti-zanzara. La profilassi per i soggiorni superiori a un mese è complicata dal fatto che, dei principali schemi disponibili per il *P. falciparum*, la meflochina è registrata per un uso non superiore ai tre mesi (corrispondente a una durata massima del soggiorno poco superiore al mese se si seguono le attuali indicazioni di iniziare due-tre settimane prima della partenza); il Malarone è registrato per un massimo di 28 giorni di permanenza; la doxiciclina (registrata per l'uso chemioprolattico in alcuni paesi europei) non prevede limiti temporali, ma non vi è sufficiente esperienza nell'uso prolungato, benché sia stata usata per altre indicazioni (es.: profilassi dell'acne) a lungo e senza problemi. Probabilmente tutti e tre i farmaci possono essere usati a lungo senza gravi problemi e anche in questo caso il rischio va bilanciato con quello di contrarre la malaria.

Per quanto riguarda il tipo di viaggio:

- Il rischio di malaria per i viaggiatori in partenza dall'Italia attualmente è più elevato negli immigrati che ritornano nei paesi di origine per visitare le famiglie, in particolare i loro bambini nati in Italia. Questi ultimi non hanno acquisito alcuna immunità nei confronti dei plasmodi, per cui la malaria può manifestarsi in maniera molto grave e talora mortale. Il rischio di ammalarsi in questi casi è più elevato sia per il tipo di soggiorno, in condizioni igieniche più sfavorevoli, che per la durata della permanenza, spesso superiore al mese;
- il secondo gruppo a rischio maggiore della media è quello legato a soggiorni in aree estranee ai normali percorsi turistici, o per un viaggio di tipo avventuroso (i cosiddetti "saccopelisti") o per motivi di lavoro, volontariato o missione; a parità di durata, soggiorni di questo tipo sono sostanzialmente più rischiosi di quelli turistici classici;

- infine, anche i viaggiatori d'affari sono esposti a un rischio medio superiore ai turisti, contrariamente all'opinione comune, e al tempo stesso tendono a essere meno scrupolosi nella profilassi (*Bradley 2001*). Occorre sottolineare che il rischio di malaria è presente anche se non elevato in molte città africane (con l'eccezione del centro di Nairobi, delle città ad altitudine elevata come Addis Abeba e delle città sudafricane) come pure in città indiane, dove è presente un vettore urbano, *Anopheles stephensi* (*Bradley 2001*).

## 6. RACCOMANDAZIONI DETTAGLIATE PER AREA GEOGRAFICA

Le raccomandazioni specifiche per area geografica vengono fornite con il massimo di dettaglio compatibile con linee guida generali (v. anche tabelle). La situazione all'interno di alcuni paesi è troppo variabile perché queste indicazioni possano essere considerate esaustive, soprattutto sulla necessità o meno di profilassi per un determinato itinerario locale. Gli ambulatori di medicina dei viaggi dovrebbero essere in rete per accedere a banche dati informatizzate più specifiche e con informazioni dettagliate su ogni singolo paese.

### Nordafrica e Medio Oriente

Non è raccomandabile in genere nessuna chemiopprofilassi per la grandissima maggioranza delle destinazioni turistiche. Nel Sud Est della Turchia (Antalia) e in alcune repubbliche ex-sovietiche vi è trasmissione di *P.vivax* e la scelta se fare o meno profilassi con cloroquina va riservata al viaggiatore dopo un bilancio di rischi e benefici, considerando che a stesa non elimina comunque il rischio di recidive tardive di malaria e che la malaria da *P. vivax* non è virtualmente mai complicata. La malaria da *P.falciparum*, spesso resistente alla cloroquina, è presente in alcune aree degli Emirati Arabi, Arabia Saudita, Yemen, Iran, Oman e Afghanistan. La scelta se effettuare o no profilassi (cloroquina e proguanil) va presa individualmente in base all'itinerario. È comunque opinione degli autori che la profilassi non sia in genere indicata per soggiorni inferiori a due settimane.

### Africa sub-sahariana (tab.3)

Il rischio di trasmissione è elevato o molto elevato nella maggior parte della regione, e la quasi totalità dei morti italiani per malaria proviene da questa area. La profilassi è in genere indicata, salvo eccezioni (vedi anche il capitolo sulla durata del soggiorno). Inoltre la resistenza alla cloroquina è diffusa in gran parte della regione (zona C dell'OMS). La prima scelta è fra tre farmaci che offrono in base alle informazioni attualmente disponibili un equivalente bilancio di vantaggi/svantaggi: meflochina, doxiciclina e atovaquone-proguanil. La scelta fra l'uno e l'altro, in assenza di controindicazioni (v. capitoli specifici e tab. 1) deve essere effettuata individualmente sulla base di una corretta informazione e del costo e disponibilità del farmaco. L'alternativa rimane l'associazione cloroquina-proguanil, ma la sua efficacia in molte aree è notevolmente diminuita nell'ultimo decennio. E' essenziale ricordare che nessun regime profilattico offre una protezione del 100%: le tre alternative di prima scelta presentano un'efficacia attorno al 90%: questo significa ad esempio che in Africa dell'Ovest, dove il rischio medio di trasmissione è del 4% per due settimane di soggiorno, e arriva ben oltre il 10% in alcune aree (di solito frequentate più da volontari/missionari o da immigrati in temporanea visita che da turisti), un viaggiatore ha con un rischio variabile tra 0,4 e >1% di contrarre la malaria pur effettuando correttamente la profilassi (un rischio superiore a quello presente nella maggior parte delle altre aree endemiche del mondo senza profilassi). Infine, è importante ricordare che in alcuni paesi del nord e del sud di questa regione il rischio è stagionale (v. tabella 3). In uno studio effettuato dal laboratorio di parassitologia dell'ISS in viaggiatori italiani tra il 1993 ed il 1997 è emerso che l'incidenza media di infezione per chi ha viaggiato in Africa è dell'1.4 per 1000, valore 10-20 volte più elevato rispetto a chi si è recato in Asia e 30-40 volte rispetto a chi si è recato in America Centrale e Meridionale (Romi 2001).

Tabella 3: chemioprolassi in Africa Sub-Sahariana (tradotta e adattata da Bradley, 2001)

Rischio	Paese (in ordine alfabetico)	Prima scelta (in ordine alfabetico)	Schema alternativo
---------	---------------------------------	--	--------------------

molto elevato, resistenza alla cloroquina molto diffusa	Angola Benin BurkinaFaso Burundi Cameroon Chad Comoros Congo Costa d'Av. Eritrea Gabon Gambia Ghana	Gibouti Guinea Guinea- Bissau Guinea Equat. Kenya Liberia Madagascar Malawi Mali Mozambique Niger Nigeria Principe	Rep.Centrafricana Rwanda São Tomé Senegal Sierra Leone Somalia Sudan Swaziland Tanzania Togo Uganda Zaire (R.D.Congo) Zambia	atovaquone-proguanil <i>oppure</i> doxiciclina <i>oppure</i> meflochina	cloroquina-proguanil (bassa efficacia)
localmente elevato, res. c. sopra	Etiopia (< 2200 m nessun rischio in capitale). Sud Africa (aree a bassa altitudine a nordest, Provincia del Nord e Mpumalanga, e a est, KwaZulu-Natal fino a 100 km a nord di Durban. Kruger Park). Zimbabwe (valle del Zambesi)				
rischio in alcune parti del paese; resistenza alla cloroquina presente	Botswana (metà nord del paese, novembre-giugno). Mauritania (tutto l'anno nel sud; nord, luglio-ottobre). Namibia (1/3 nord del paese, novembre-giugno; tutto l'anno lungo fiumi Kavango e Kunene). Zimbabwe (sotto 1200 m., novembre-giugno, Zambesi v. sopra. Rischio trascurabile a Harare e Bulawayo)			cloroquina-proguanil	atovaquone-proguanil <i>oppure</i> doxiciclina <i>oppure</i> meflochina
basso	Capo Verde. Mauritius (a parte aree rurali dell'interno dove è consigliabile cloroquina)			misure anti zanzara	

### Subcontinente indiano

Il rischio di trasmissione malarica è presente dappertutto, tranne in montagna al di sopra dei 2200-2500 m. Predomina *P.vivax*, ma *P. falciparum* è presente e può essere resistente alla cloroquina. La profilassi indicata è cloroquina-proguanil, tranne nelle Chittagong Hill Tracts del Bangladesh dove la prima scelta è tra meflochina, doxiciclina e atovaquone-proguanil (*Bradley 2001*).

### Sud Est asiatico

La trasmissione in quest'area è molto variabile e i consigli devono essere personalizzati. Nella stragrande maggioranza dei circuiti turistici classici non è indicata alcuna profilassi: la percentuale di viaggiatori a quest'area sottoposti a profilassi è un buon indicatore di qualità di un ambulatorio di medicina dei viaggi. In Thailandia un rischio di trasmissione di *P.falciparum* resistente alla cloroquina e alla meflochina è presente ai confini con la Cambogia, la Birmania (Myanmar) e Laos. L'intensità di trasmissione è però bassa, e la chemiopprofilassi (doxiciclina o atovaquone-proguanil) andrebbe probabilmente indicata solo se il viaggiatore (di solito

giovani trekkers) passa più di due o tre notti nella zona. Per il resto della regione, meno frequentata dai viaggiatori italiani, si rimanda alla tabella 4. Si segnala la presenza di *P. vivax* resistente alla cloroquina in molte aree: questo non ha ripercussioni sulla profilassi ma deve essere tenuto presente in sede clinica per pazienti malarici che rientrano da questa regione.

### Oceania

Papua Nuova Guinea, Isole Solomon e Vanuatu, non frequentemente visitate da viaggiatori italiani, si caratterizzano come le aree del mondo a più intensa trasmissione di *P.falciparum* resistente alla cloroquina assieme ad alcune zone dell’Africa dell’Ovest, e per la presenza di ceppi di *P. vivax* resistente alla cloroquina in molte aree. La scelta di profilassi (tranne in aree di P.N.Guinea >1800 m.) è tra doxiciclina, atovaquone-proguanil e meflochina. Il rischio di recidive da *P. vivax* è piuttosto elevato.

Tabella 4: chemioprolassi in Sud Est Asiatico e Oceania (tradotta e adattata da Bradley,

2001)

Rischio	Paese (in ordine alfabetico)	Prima scelta (in ordine alfabetico)	Schema alternativo
elevato, resistenza alla cloroquina e meflochina	Cambogia, province occidentali Tailandia, confini con Cambogia e Myanmar, Ko Chang.	atovaquone- proguanil <i>oppure</i> doxiciclina	cloroquina- proguanil (bassa efficacia)
elevato, alta prevalenza di resistenza alla cloroquina	Cambogia altre province (tranne Pnhom Penh) Cina (Yunnan, Hainan) Irian Jaya e Lombok Laos (tranne Vientiane) Myanmar (ex-Birmania) Papua N. Guinea < 1800 m. Sabah Solomon Islands Timor Est Vanuatu Vietnam (non rischio in città, delta del Fiume Rosso, pianure costiere a nord di Nha Trang)	atovaquone- proguanil <i>oppure</i> doxiciclina <i>oppure</i> meflochina	cloroquina- proguanil (bassa efficacia)

rischio in alcune parti del paese; resistenza alla cloroquina presente	Filippine (aree rurali < 600 m.; non rischio a Cebu, Leyte, Bohol, Catanduanes, Manila città) Indonesia (tranne Bali, Giava e città; Lombok e Timor Est v. sopra) Malesia e Sarawak (aree in piena foresta)	cloroquina-proguanil	
molto basso	altre aree, compresi la maggior parte dei circuiti turistici classici in Bali, Giava, Cina, Malesia, Thailandia	misure anti zanzara	

### America Latina e Caraibi

Il rischio di trasmissione di *P.falciparum* clorochino-resistente è piuttosto elevato nella regione amazzonica del Brasile (parte degli stati Amazzonia, Acre, Maranhao e Mato Grosso), Colombia, Perù, Bolivia e Venezuela, ma riguarda soprattutto viaggiatori destinati a soggiornare in zone extraurbane in foresta o in prossimità della stessa. Un rischio simile esiste in Guyana, Guyana francese e Suriname, soprattutto nelle zone interne. La scelta (nel caso si decida per una profilassi) è tra doxiciclina, atovaquone-proguanil e meflochina. Nelle altre aree rurali di (Bolivia (< 2500 m.), Ecuador e Perù (<1500 m.), Panama (est del canale) e Venezuela (tranne le coste) predomina *P. vivax* ma vi è anche trasmissione di *P.falciparum*, anche clorochino-resistente: si indica l'associazione cloroquina-proguanil. *P.falciparum* è presente anche a Haiti e in Rep. Dominicana (recenti outbreaks anche in località molto frequentate da turisti come Punta Cana), sensibile a cloroquina (profilassi sempre indicata). Infine, nella maggior parte delle altre aree, compresa tutta l'America Centrale, la trasmissione malarica riguarda in grande prevalenza *P. vivax* e la scelta è tra cloroquina e nessuna profilassi.

## **7. GRUPPI A RISCHIO SPECIALE**

### Bambini

I bambini sono ad alto rischio di contrarre la malaria, poiché possono ammalarsi rapidamente e in modo grave. Si sconsiglia sempre un viaggio in zone ad alto rischio malarico, a meno che non sia assolutamente necessario. La letalità nel bambino piccolo è più elevata che nell'adulto

(fino al 30% nel corso del primo episodio malarico, se non trattato tempestivamente). E' necessaria una profilassi farmacologica appropriata, oltre alle misure di protezione individuale. La febbre in un bambino di ritorno da un viaggio in una zona malarica deve essere sempre considerata come un'urgenza. Il ritardo diagnostico-terapeutico, sia in ambiente di medicina generale che ospedaliero, deve essere considerato mala pratica medica.

In caso di viaggi in zone a rischio malarico è indispensabile proteggere accuratamente i bambini dalle punture di zanzare, soprattutto dal tramonto all'alba, utilizzando repellenti e zanzariere per culle o lettini. Nei casi in cui la profilassi sia indicata, si raccomanda la somministrazione di farmaci antimalarici anche ai bambini allattati al seno, in quanto i farmaci che passano nel latte materno sono insufficienti per la loro protezione.

Negli ultimi anni è in sensibile aumento il numero di casi di malaria nei bambini figli di immigrati, che contraggono la malattia recandosi nei Paesi di origine dei genitori. Molti di essi, nati in Italia, non hanno acquisito alcuna forma di immunità nei confronti dei plasmodi e pertanto la malattia può presentarsi in modo più severo e con alta probabilità di esito infausto. Essi presentano un rischio maggiore rispetto al comune turista, in quanto soggiornano generalmente in zone ad elevata endemia e per un periodo più lungo, e vengono protetti meno sia in modo meccanico-chimico che farmacologico. Casi mortali e casi complicati sono stati segnalati negli ultimi anni in questo gruppo. Inoltre nella nostra esperienza sono soggetti a un maggior rischio di ritardo diagnostico-terapeutico.

Dosaggi e controindicazioni dei vari schemi profilattici sono stati trattati nei capitoli specifici e relative tabelle. Ricordare che il peso è un indice più affidabile rispetto all'età. La meflochina ad esempio può essere somministrata a un bambino di età inferiore ai 3 mesi, purché di peso > 5 kg, e sempre che il rischio lo giustifichi.

### Gravidanza

La malaria contratta in gravidanza aumenta il rischio di malaria grave, prematurità, aborto, insufficienza ponderale alla nascita con possibilità di morte neonatale.

Quindi: sconsigliare sempre i viaggi in zone malariche, specie dove vi sia il rischio di malaria da *P. falciparum*; consigliare l'applicazione scrupolosa delle misure di protezione personale; usare repellenti chimici in dosi non superiori a quelle indicate dalle case produttrici; consigliare sempre la profilassi farmacologica in caso di permanenza in zone ad alto rischio (usare l'associazione cloroquina e proguanil nel primo trimestre di gravidanza, ma con l'avvertenza che la sua efficacia è molto inferiore nelle aree di resistenza alla cloroquina); la meflochina può essere usata in gravidanza (recentemente la controindicazione nel primo trimestre è stata tolta dal foglietto illustrativo del farmaco almeno in Francia). La doxiciclina e l'atovaquone-proguanil sono controindicati.

Si raccomanda la somministrazione di acido folico 5 mg al giorno nel caso in cui si usi proguanil in profilassi (*Bradley 2001*).

Cercare immediatamente assistenza medica in caso di sospetta malaria. Iniziare l'autotrattamento di emergenza (farmaco di scelta: chinino) solo se non è possibile trovare immediatamente un medico. E' opportuno tuttavia ricorrere all'assistenza medica, pur avendo assunto farmaci per l'autotrattamento.

### Viaggiatori a lunga permanenza

Il rischio di seri effetti collaterali associati all'assunzione di cloroquina e proguanil ad uso profilattico è basso. Tuttavia, due volte l'anno è opportuno eseguire uno screening per la rilevazione di eventuali danni alla retina in chi ha preso 300 mg di cloroquina alla settimana, per più di 6 anni, e richiede ulteriore profilassi (lo screening va fatto dopo tre anni se il viaggiatore ha assunto una dose giornaliera di 100 mg). Se si osservano alterazioni della retina, va prescritto senz'altro un altro farmaco. I dati indicano che la meflochina non provoca seri effetti collaterali se viene usata per lunghi periodi. Il rischio di seri effetti collaterali legati all'uso di doxiciclina per lungo tempo non è ancora ben conosciuto. La meflochina e la doxiciclina devono esser riservate per coloro che sono esposti a rischio maggiore di infezione.

## Persone che devono viaggiare frequentemente

Alcuni viaggiatori, quali i membri degli equipaggi aerei, fanno spesso brevi scali in aree endemiche per numerosi anni. Questi viaggiatori possono decidere di riservare la chemiopprofilassi solo per aree ad alto rischio. Tuttavia, devono proteggersi in modo sistematico e rigoroso contro le punture di zanzare ed essere pronti a dover affrontare un attacco di malaria: devono sempre portar con sé farmaci antimalarici per un trattamento di riserva d'urgenza, consultare immediatamente un medico in caso di febbre e, in mancanza di assistenza medica immediata, ricorrere all'autosomministrazione.

## Viaggiatori con altre patologie di base

### *Epilessia*

Evitare meflochina e cloroquina (che può essere sostituita da proguanil nelle aree in cui è indicata da sola). Doxiciclina e atovaquone-proguanil non presentano controindicazioni.

### *Insufficienza renale*

Il proguanil ha metabolismo prevalentemente renale. Benché vi sia la possibilità di ridurre il dosaggio in base alla clearance della creatinina (Bradley 2001), è da considerare preferibile la scelta di schemi alternativi.

### *Insufficienza epatica*

Tutti farmaci sono controindicati in presenza di insufficienza epatica grave. L'associazione cloroquina-proguanil è la più innocua in caso di insufficienza epatica lieve. Dati supplementari sono necessari con urgenza sui pazienti con epatite cronica e cirrosi epatica (Bradley 2001).

### *AIDS*

La malaria non è considerato un'infezione opportunistica, sebbene recentemente uno studio in Uganda e qualche case report sembrano suggerire un rischio più elevato di malaria grave nei pazienti immunodepressi. I viaggiatori con queste caratteristiche sono diventati rari grazie ai

nuovi farmaci antiretrovirali, ma è sicuramente raccomandabile una scrupolosa profilassi in questo gruppo.

### Malaria cronica o splenomegalia iperreattiva malarica

Casistiche recenti (*Van den Ende 2000; Bisoffi 1998*) indicano una prevalenza relativamente elevata di splenomegalia iperreattiva malarica nel gruppo degli europei, in genere missionari, espatriati da lungo tempo in aree ad alta trasmissione malarica. Questa sindrome, mortale a lungo termine se non trattata, è caratterizzata da splenomegalia massiva, aumento delle IgM circolanti e degli anticorpi anti-*P.falciparum*. La cosiddetta sindrome non conclamata è caratterizzata da almeno due dei tre parametri: in pratica va sospettata se un soggetto di questa categoria presenta un anormale aumento delle IgM soprattutto se accompagnato da splenomegalia, anche moderata. La sindrome non conclamata evolve probabilmente, nella maggior parte dei casi, verso la sindrome conclamata (*Van den Ende 2000*). Infine, vi sono indicazioni, pur in assenza di evidenze certe, che la sindrome, conclamata o meno, rappresenti un fattore di rischio per la Blackwater Fever (emolisi massiva intravascolare scatenata da chinino, meflochina o alofantrina in soggetti semi-immuni per malaria). Per tutti questi motivi, soggetti di questo gruppo non dovrebbero tornare in zona malarica: se decidono di ritornarvi comunque, la profilassi dovrebbe essere con meflochina a lungo termine (ma una scarsa compliance potrebbe esporre il soggetto al rischio di BWF) o preferibilmente con doxiciclina, benché in entrambi i casi non vi siano certezze sulla durata massima della profilassi da consigliare.

### Splenectomizzati

Innanzitutto è fondamentale prevenire splenectomie ingiustificate in soggetti residenti in area malarica. Gran parte delle splenomegalie in questo gruppo sono probabilmente da ascrivere alla sindrome appena descritta e non vi è alcuna indicazione alla splenectomia nella grande maggioranza dei casi, benché ciò sia avvenuto frequentemente e vada considerato mala pratica.

Un soggetto senza milza non dovrebbe recarsi in zona malarica, e nel caso lo debba fare è indispensabile usare le più meticolose misure anti-zanzara e un'adeguata chemioprolifassi.

## 8. AUTOTRATTAMENTO

Nel 90% dei viaggiatori che contraggono la malaria in area endemica la malattia si manifesta solo dopo il rientro nel Paese di origine. Tuttavia, un numero ristretto di viaggiatori può presentare i sintomi della avvenuta infezione prima del rientro e potrebbe non trovare cure appropriate entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, in quanto alloggiano in luoghi isolati, lontani dai centri di cura. In questi casi è opportuno consigliare l'autotrattamento in attesa dell'intervento del medico. Non si deve peraltro ignorare che anche in presenza di presidi medici locali la loro qualità deve essere conosciuta, altrimenti è comunque meglio procedere con l'autotrattamento. Alcuni possibili schemi sono indicati nella tabella 5.

Tabella 5: alcuni schemi di autotrattamento (dosaggi adulti, solo per emergenza se non è possibile raggiungere in 24 ore un centro medico affidabile) per P.falciparum in aree di resistenza alla cloroquina (tradotta, adattata e semplificata da Bradley, 2001)

Trattamento (ord. alfabetico)	Dose
atovaquone – proguanil (Malarone)	4 c. al dì in dose singola per 3 gg.
chinino – pirimetamina-sulfametopirazina	chinino 10 mg/Kg x 3/die (max. 2500 mg./die) per os per 3 giorni; pirimetamina-sulfametopirazina 3 c. in IV giornata
chinino - doxiciclina	chinino c. sopra accompagnato da doxiciclina 100 mg., 1 c. x 2 al giorno x 7 giorni
meflochina	15 mg./ Kg (max. 4 c.) in due dosi intervallate di 6 ore

## 9. DOPO IL RIENTRO

Il messaggio in assoluto più importante in una sessione di consulenza preventiva per un viaggiatore che si rechi in zona malarica, anche a basso rischio, e indipendentemente dall'assunzione o meno di chemioprolifassi, è il seguente: in caso di febbre, consultare immediatamente un centro specializzato per la diagnosi e cura della malaria. Il messaggio

alternativo e più frequente, ovvero di consultare il proprio medico di famiglia, non è corretto, poiché la maggior parte dei decessi malarici in Europa sono attribuibili da un lato al ritardo da parte del paziente, e dall'altro alla sottovalutazione del problema da parte del medico di famiglia (*Van den Ende 2001*). Non bisogna inoltre dimenticare che l'incubazione della malaria può essere lunga (anche se più raramente per *P. falciparum* rispetto alle altre specie), quindi una febbre deve essere sempre valutata in relazione ad eventuali viaggi anche di molti mesi, o addirittura anni prima.

I centri specializzati dovrebbero essere accreditati in base quantomeno alle seguenti caratteristiche: a) un numero minimo di casi trattati ogni anno; b) qualità della diagnostica di laboratorio *in urgenza*; c) tempestività della diagnosi: una sospetta malaria in un soggetto non immune deve essere diagnosticata e del caso trattata al momento della presentazione in urgenza, che sia in orario diurno, notturno o festivo.

Un censimento dei centri di ogni regione che rispondono a queste caratteristiche dovrebbe essere effettuato dalle società scientifiche competenti, alla stessa stregua dei centri preventivi, e fornito ai viaggiatori assieme alle altre informazioni. Ci auguriamo di potere fornire la lista aggiornata dei centri accreditati (preventivi e clinici) nella prossima edizione di queste linee guida.

## **10. CONCLUSIONI**

La situazione è decisamente migliorata rispetto all'ultimo decennio, caratterizzato da un sostanziale immobilismo nella chemioprolifassi antimalarica. Disponiamo di due valide alternative alla meflochina, un vecchio farmaco (la doxiciclina) e uno relativamente nuovo (il Malarone), entrato già da anni nella pratica corrente di terapia e profilassi in molti paesi europei e ora anche in Italia. Nuovi farmaci promettenti per la profilassi, sia per l'efficacia che per la tollerabilità, sono in fase avanzata di valutazione. Vari candidati vaccini sono pure in corso di trial ma non sembrano poter essere disponibile a breve-medio termine. Infine, non possiamo che ribadire che l'unica prevenzione assoluta della malaria è evitare di essere punti

da una zanzara infetta: le misure di protezione anti-zanzara sono il caposaldo di una corretta profilassi.

## 11. BIBLIOGRAFIA

Articoli citati nel testo (per ordine alfabetico primo autore):

- 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
- 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, Marocco S, Monteiro G, Marsiaj M. Sindrome splenomegalica da iperreattività malarica ("splenomegalia tropicale") in pazienti italiani: 11 casi diagnosticati presso il Centro per le Malattie Tropicali di Negrar. *G It Med Trop* 1998 (S1): 68-70
- Boudreau E, Schuster B, Sanchez J, Novakowski W, Johnson R, Redmond D, et al. Tolerability of prophylactic Lariam regimens. *Journal of Tropical Medicine and Parasitology* 1993; 44: 257-65
- Bradley DJ, Bannister Bon behalf of the Advisory Committee on Malaria Prevention for UK travelers. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom for 2001. *Commun Dis Public Health* 2001; 4: 84-101
- Brown M, Hebert AA. 1997. Insect repellents: an overview. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 36: 243-9.
- Bryant SG, Fisher S, Kluge RM. Increased frequency of doxycycline side effects. *Pharmacotherapy* 1987;7:125-9
- Combemale P. 2001.The prescription of repellents. *Med.Trop.*, 61(1): 99-103 (in francese).
- Croft AMJ, Garner P. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers: The Cochrane Library, Issue 3, 2000
- Croft AMJ, Clayton TC, World MJ. Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 199-203
- 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
- Drysdale SF, Phillips-Howard PA, Behrens RH. Proguanil, chloroquine, and mouth ulcers. *Lancet* 1990; 335: 164
- Fradin MS. 1998. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Ann. Intern. Med.*, 128(11):931-40.
- Hill DR, Behrens RH, Bradley DJ. The risk of malaria in travellers to Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90:680-1
- 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, Bienzle 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.
- Huzly D, Schönfeld C, Beuerle W, Bienzle U. Malaria chemoprophylaxis in German tourists: a prospective study on compliance and adverse reactions. *Journal of Travel Medicine* 1996; 3: 148-55.

- Kollaritsch H, Que JU, Kunz C, Wiedermann G, Herzog C, Cryz SJ jr. Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered along or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175: 871-5.
- Lell-B; Luckner-D; Ndjave-M; Scott-T; Kremsner-PG. A randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998 Mar 7; 351 (9104): 709-13
- Ling J, Baird JK, Fryauff DJ, Sismadi P, Bangs MJ, Lacy M, Barcus MJ, Gramzinski R, Maguire JD, Kumusumangsih M, Miller GB, Jones TR, Chulay JD, Hoffman SL; Naval Medical Research Unit 2 Clinical Trial Team. 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 Oct 1;35(7):825-33.
- Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campbell CC. Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. *Lancet* 1993; 341: 848-51
- Lobel HO, Phillips-Howard PA, Brandling-Bennett AD, Steffen R, Campbell CC, Huong AY, et al. Malaria incidence and prevention among European and North American travelers to Kenya. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 209-15.
- Leutscher PDC. Malariaprofylakse Ugeskr Laeger 1997; 159: 2723-2730
- Nosten F. Prophylactic effect of Malarone against malaria: All good news? *Lancet* 2000; 356: 864-1865
- 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.
- 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
- Peto TE, Gilks CF. Strategies for the prevention of malaria in travellers: comparison of drug regimens by means of risk-benefit analysis. *Lancet* 1986; i: 1256-61
- Phillips-Howard PA, ter-Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. Fact or fiction? *Drug Saf* 1995; 12: 370-83
- Phillips-Howard PA, Radalowicz A, Mitchell J, Bradley DJ. Risk of malaria in British residents returning from malarious areas. *BMJ* 1990; 300: 499-503
- Romi R., Boccolini D., Majori G. 2001. Prevenzione e controllo della malaria d'importazione in Italia. Rapporti ISTISAN 01/29, 38 pp
- Romi R., Peragallo M., Sarnicola G., Dommarco R. 1997. Impregnazione di abiti con permetrina come mezzo per la protezione di personale professionalmente esposto al contatto con artropodi ematofagi. *Ann. Igiene*, 9: 313-319.
- 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 Nov 8;327(7423):1078.
- Schlagenhauf-P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992-1998: a review. *J Travel Med* 1999 Jun; 6 (2): 122-33
- Schlagenhauf P, Steffen R, Lobel H, Johnson R, Letz R, Tschopp A, et al. Mefloquine tolerability during chemoprophylaxis: focus on adverse event assessments, stereochemistry and compliance. *Tropical Medicine and International Health* 1996; 1: 485-94.
- Schlagenhauf P, et al. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting east Africa. *Lancet* 1993; 341: 1299-303.

Shanks-GD; Gordon-DM; Klotz-FW; Aleman-GM; Oloo-AJ; Sadie-D; Scott-TR. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin-Infect-Dis* 1998 Sep; 27 (3): 494-9

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 JI, 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.

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

Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Sukwa-TY; Mulenga-M; Chisdaka-N; Roskell-NS; Scott-TR. A randomized, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg* 1999 Apr; 60 (4): 521-5

Sukwa TY, Mulenga M, Chisdaka N, Roskell NS, Scott TR. A randomized, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg*. 1999 Apr;60(4):521-5.

Van den Ende J, Morales I, Van den Abbeele K, Clerinx J, Colebunders R, Kager P, Lynen L, Van Gompel A, Van der Planken M, Vervoort T. Changing epidemiological and clinical aspects of imported malaria in Belgium. *J Travel Med*. 2001 Jan-Feb;8(1):19-25.

Van den Ende J, van Gompel A, van den Enden E, Taelman H, Vanham G, Vervoort T. Hyperreactive malaria in expatriates returning from sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2000 Sep;5(9):607-11

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, Echenlaub D, Fleischer K, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 86-91.

Wetsteyn JCFM, de Geus A. Comparison of three regimens for malaria prophylaxis in travellers to east, central, and southern Africa. *BMJ* 1993; 307: 1041-1043

World Health Organization. 1997. Chemical methods for the control of vectors and pests of public health importance. Edited by D.C. Chavasse and H.H. Yap. WHO/CTD/WHOPES/97.2. 129 pp.

World Health Organization. 2002. Instructions for treatment and use of insecticide-treated mosquito nets. WHO/CDS/RBM/2002.41. 43 pp.