



Le malattie infettive del Migrante e del Viaggiatore

Ferrara, 18 novembre 2016

Chemioprofilassi antimalarica



Guido Calleri

S.S. Medicina dei Viaggi

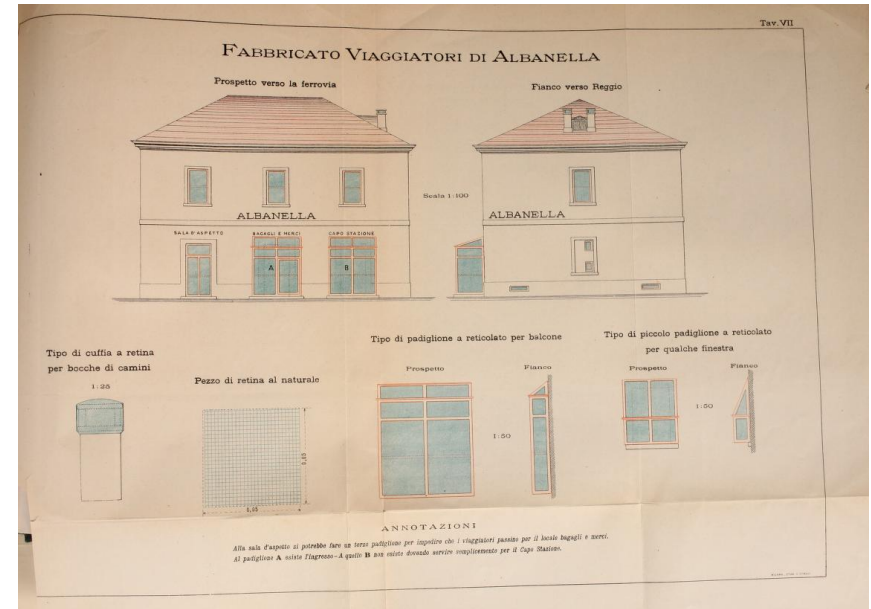
S.C. Malattie Infettive e Tropicali

Ospedale "Amedeo di Savoia", Torino





*Giovan Battista Grassi,
discoverer of
the malaria cycle in humans*



Capaccio 1899
5/112 → febbre
vs. 415/415

*“...la nostra conclusione è questa:
la profilassi contro la malaria
si può fare in due modi
meccanicamente e chimicamente”*



Ostia 1901
54/293 → febbre

Servizio di Medicina dei Viaggi – Osp. Americo di Capaccio

The **ABCD** of malaria protection

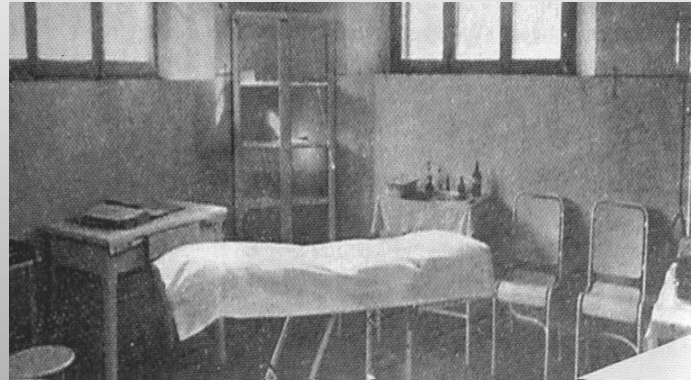
- ✿ **A.** Be **A**ware of the risk, the incubation period and the main symptoms
- ✿ **B.** Avoid being **B**itten by mosquitoes, especially between dusk and dawn
- ✿ **C.** Take antimalarial drugs (**C**hemoprophylaxis) to suppress infection where appropriate
- ✿ **D.** Immediately seek **D**iagnosis 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 after





*Carta della malaria
dell'Italia
Sen. Luigi Torelli
1882*

*Gli ambulatori
per la lotta
alla malaria
1920*



The **E** of malaria protection

✿ **E.** Stand-By **E**mergency Treatment



1895



✿ Le Linee Guida nazionali

✿ Novità successive

✿ L'entomoprofilassi

✿ La chemiopprofilassi

✿ Lo SBT




✿ Il viaggiatore «VFR»



Profilassi antimalarica L.G. nazionali - 2013

Appendice 2.

Indicazioni di prima scelta per la profilassi antimalarica secondo le zone geografiche.

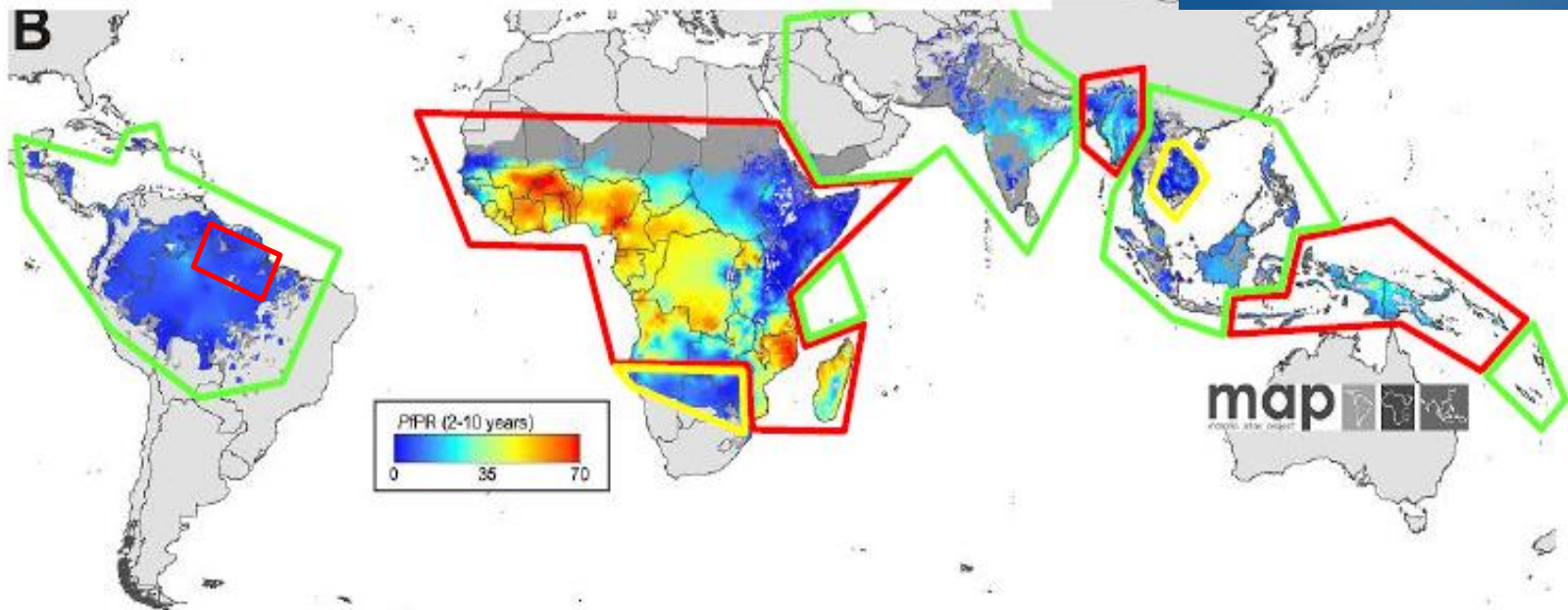
-  Indicata chemiopprofilassi.
-  Indicata chemiopprofilassi con alcune limitazioni.
-  Indicato trattamento presuntivo.

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

INDICAZIONI PER LA PROFILASSI ANTIMALARICA NEI VIAGGIATORI IN AREA ENDEMICA



Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET)
In collaborazione con
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)
Società di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM)
Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM)
Società Italiana di Parassitologia (SolPa)
Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
Società Italiana di Igiene (SIIt)
28 Gennaio 2013



Graduazione del rischio

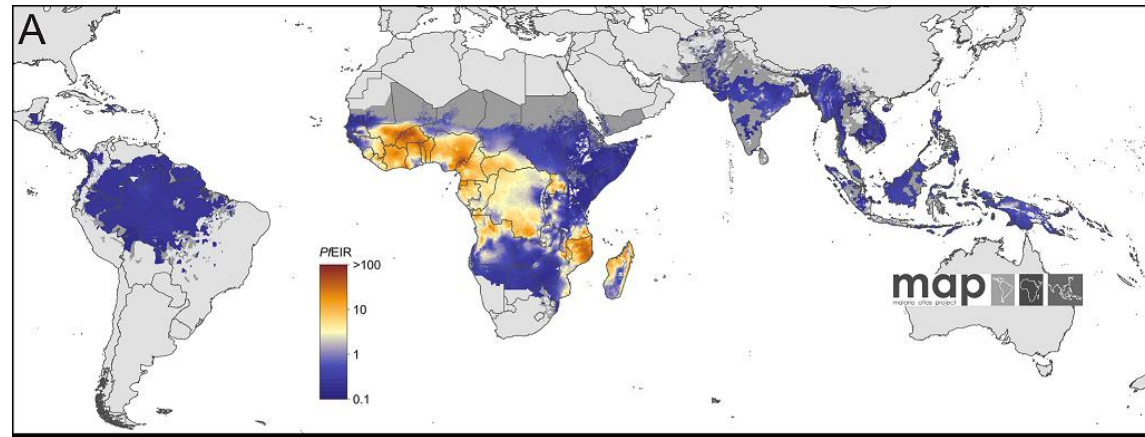
Rischio	Popolazione residente API /1.000	Viaggiatori Incidenza/100.000
Alto → chemioprolif.	>10	>10
Basso → SBT	1-10	1-10
Minimo → diagnosi	<1	<1



Valutazione del rischio

Fattori

- Destinazione
- Itinerario preciso
- Durata del soggiorno
- Stagione
- Sistemazione
- Fattori individuali (fisiologici, patologici)
- Disponibilità alla chemioprof.
- Aderenza alla chemioprof.
- Tollerabilità della chemioprof.



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



Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMET)
In collaborazione con:
Società Italiana di Medicina Interna e Tropicale (SIMIT)
Società di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SMVM)
Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM)
Società Italiana di Parasitologia (SIPA)
Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)
Società Italiana di Igene (SII)
28 Gennaio 2013

Prima + seconda scelta

grafica	Note	1 [^] scelta	2 [^] scelta
---------	------	--------------------------	--------------------------

**Chemio-
profilassi**

**Diagnosi -
SBT**

<p>AFRICA SUB-SAHARIANA Angola, Benin, Burkina Faso, Burundi, Camerun, Ciad, Comore, Congo, Costa d’Avorio, Eritrea, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea Bissau, Guinea Equatoriale, Kenya, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mozambico, Mauritania, Niger, Nigeria, Rep. Centrafricana, Rep. Dem. Congo, Rwanda, Sao Tomé e Principe, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Sudan, Sud Sudan, Tanzania (eccetto Zanzibar) , Togo, Uganda, Zambia, Zimbabwe</p>	<p>-Eritrea (rischio nelle aree < 2200 m, ad Asmara non vi è malaria) -Etiopia (rischio nelle aree < , ad Addis Abeba non vi è malaria) -Mauritania (rischio soltanto nella parte meridionale del Paese) -Kenya (a Nairobi il rischio è minimo, la malaria non è presente nelle aree > intorno al monte Kenya) -Senegal (rischio più basso durante la stagione secca, gennaio-maggio) -Zimbabwe (malaria presente nelle aree < , soprattutto da novembre a giugno, rischio minimo a Harare e Bulawayo)</p>	<p>C</p>	
<p>AFRICA SUB-SAHARIANA Zanzibar, Mafia, Pemba, Gibuti</p>	<p>-no rischio in capitale a Gibuti -rischio più elevato da ottobre a maggio nel resto di Gibuti</p>	<p>E-D</p>	<p>C</p>
<p>SUD AMERICA Guyana, Guyana francese, Suriname</p>	<p>-rischio nullo lungo la fascia costiera</p>	<p>C</p>	<p>E-D</p>
<p>SUD AMERICA Argentina, Brasile (fascia costiera a sud di Fortaleza), Ecuador, Paraguay, Perù (eccetto regione amazzonica), Venezuela (parte occidentale)</p>	<p>-Argentina (rari casi di malaria nel nord-ovest del Paese) -Paraguay (rari casi nella zona orientale del Paese ottobre-maggio)</p>	<p>D</p>	



Table 2. Characteristics of Imported Cases of Malaria among 2822 U.S. Travelers from 1992 through 1998.

Plasmodium Species	No. of Cases	Early Onset (≤2 mo after Return)		Late Onset (>2 mo after Return)	
		Total	Use of Effective Prophylaxis number (percent)	Total	Use of Effective Prophylaxis number (percent)
<i>P. falciparum</i>	1290	1231 (95.4)	167 (13.6)	59 (4.6)	20 (33.9)
<i>P. vivax</i>	1321	510 (38.6)	148 (29.0)	811 (61.4)	501 (61.8)
<i>P. ovale</i>	87	21 (24.1)	9 (42.9)	66 (75.9)	54 (81.8)
<i>P. malariae</i>	124	73 (58.9)	23 (31.5)	51 (41.1)	39 (76.5)
Total	2822	1835 (65.0)	347 (18.9)	987 (35.0)	614 (62.2)

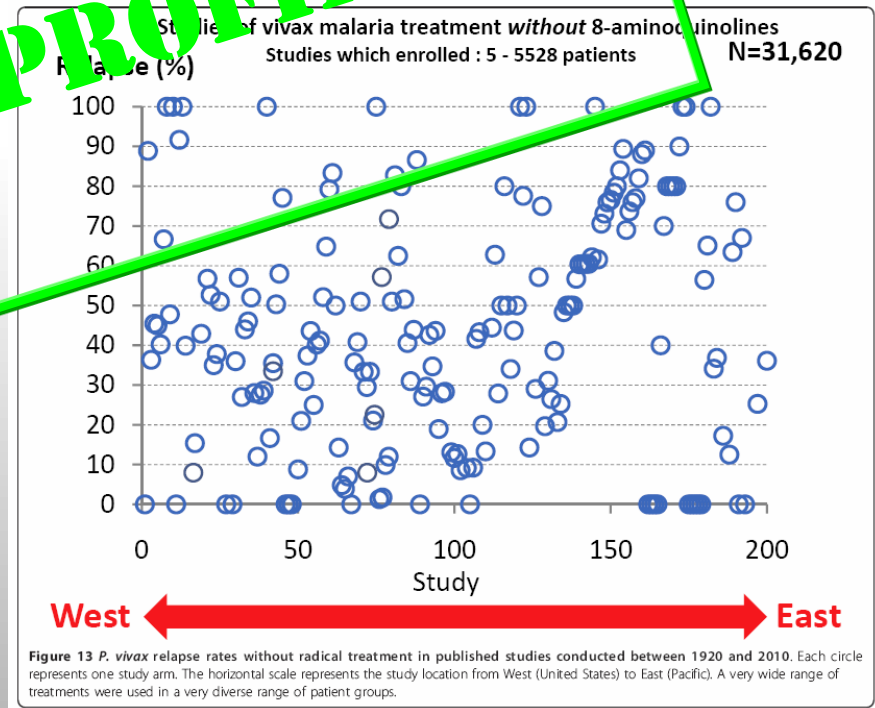
P. Vivax

Schwartz, NEJM 2003

Relapses

- 50-60% SEA,
- 30% Indonesia
- 15-20% India
- 15-25% Brasile
- 63% French Guyana

NESSUNA PROFILASSI

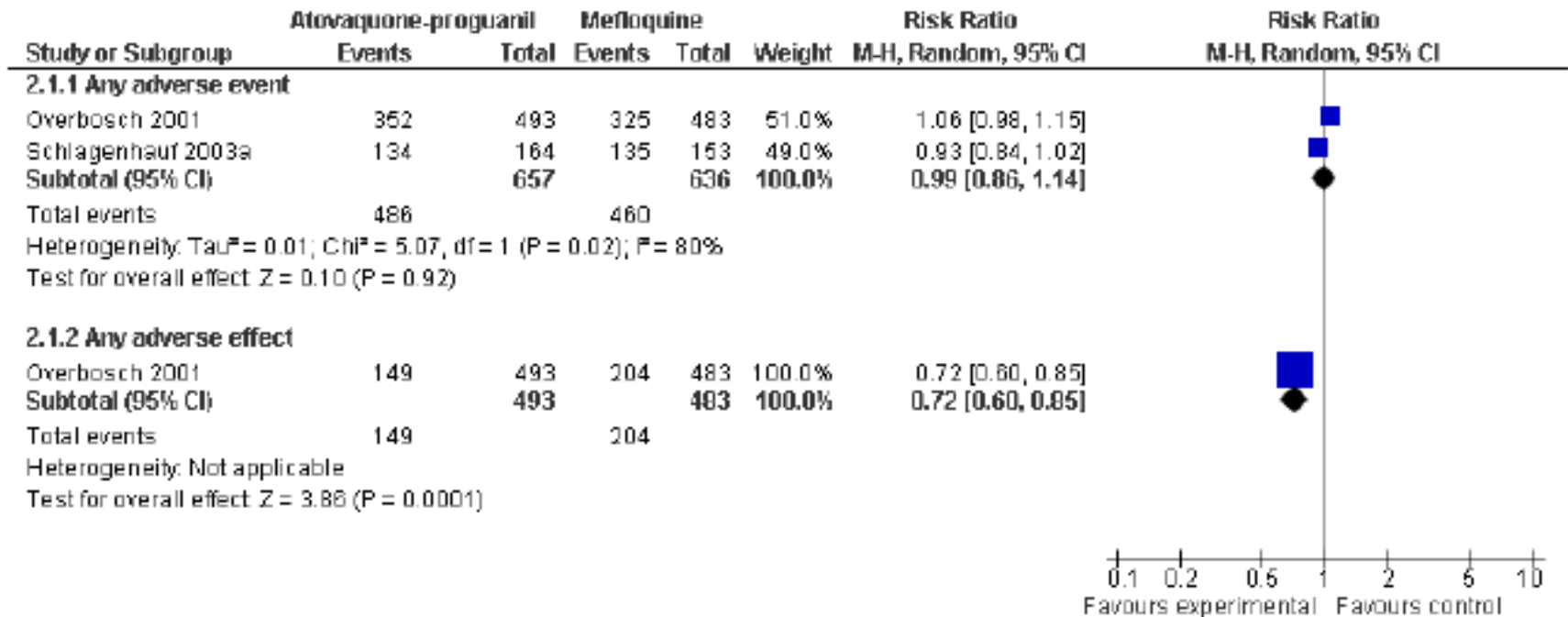


Scelta del farmaco

→ 1. Presenza di chemioresistenza

→ 2. Precedenti esperienze

Figure 3. Forest plot of comparison: 2 Atovaquone-proguanil vs mefloquine, outcome: 2.1 Any adverse outcome.



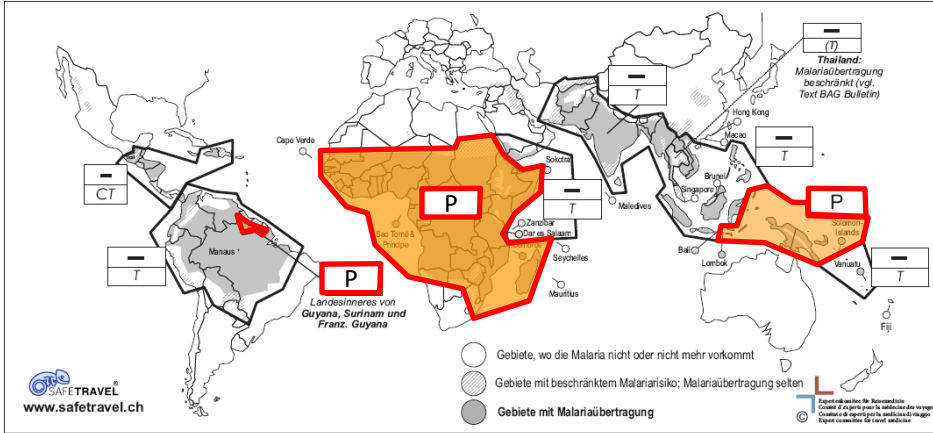
Malaria prophylaxe 2012

Empfehlungen des "Expertenkomitee für Reisemedizin" (EKRM/Schweiz).

- Mückenschutzmassnahmen werden in allen Malaria gebieten empfohlen, auch in Regionen* mit minimalem Übertragungsrisiko.
- Eine medikamentöse Prophylaxe und/oder das Mitnehmen einer Notfall selbstbehandlung werden je nach Reisedestination* empfohlen.

* Eine detaillierte Liste der Länder wird regelmässig im Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit publiziert (Dokument: Reisemedizin - Impfungen und Malaria schutz bei Auslandsreisen (<http://www.bag.admin.ch>)).

- P** Medikamentöse Prophylaxe mit Mefloquin^{MP} (Lariam[®]/Mephaquin[®]), Malarone[®] **APP** oder Doxycyclin^{DP}
- **Keine** medikamentöse Prophylaxe empfohlen
- T** Notfall selbstbehandlung mit Riamet[®] **ALT** oder Malarone[®] **APT**
- **Keine** medikamentöse Prophylaxe empfohlen
- (T)** Malariafrei: Zentrale Gebiete in der Nordhälfte des Landes; Städte: Bangkok, Chantaburi, Chiang Mai, Chiang Rai, Pattaya; Ko Phuket und Ko Samui. Für die andern Gebiete: Notfall selbstbehandlung mit Riamet[®] **ALT** oder Malarone[®] **APT**
- **Keine** medikamentöse Prophylaxe empfohlen
- CT** Notfall selbstbehandlung mit Chloroquin^{CT} (Nvaquine[®] oder Plaquenil[®]); auch Riamet[®] **ALT** oder Malarone[®] **APT** möglich.



Angepasst nach: WHO International Travel and Health 2011

Vers. 3.1/12-01 Swiss TPH, Basel/B.R.Beck; Zentrum für Reisemedizin, Universität Zürich/ M. Funk

Malaria, countries or areas at risk of transmission, 2010



This map is intended as a visual aid only and not as a definitive source of information about malaria endemicity.

Source: © WHO 2011. All rights reserved.

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization



	India	SE Asia	Vivax	Africa	Amazon
WHO/CDC 2015	Green	Yellow	Green	Green	Green
France HCSP 2015	Green	Yellow	Green	Green	Green
UK HPA 2015	Yellow	Green	Green	Green	Green
Sweden/DK 2011	Yellow	Green	Green	Green	Green
Italy SIMeT 2013	Yellow	Green	Red	Yellow	Red
Germany DTG- Switzerland BfG Austria 2015	Red	Red	Red	Yellow	Red

Calleri, TMID 2015

... Amedeo di Savoia - Torino

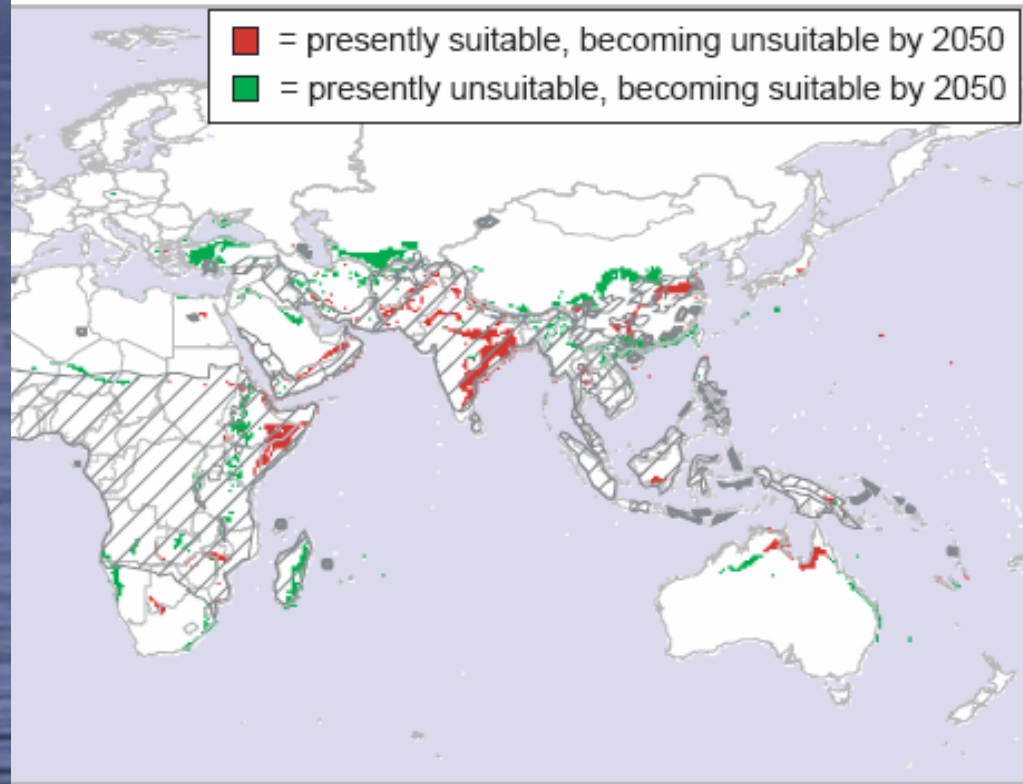


The Global Spread of Malaria in a Future, Warmer World

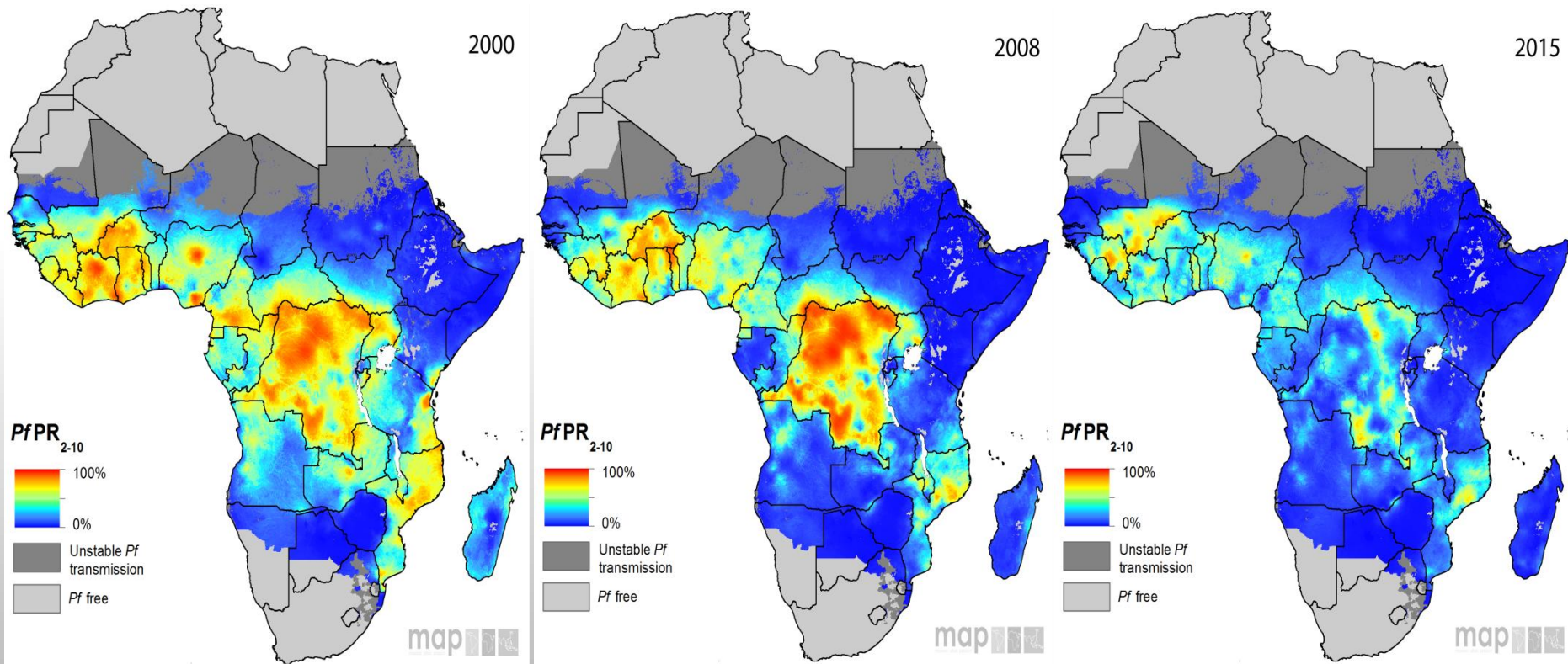
David J. Rogers, *et al.*

Science **289**, 1763 (2000);

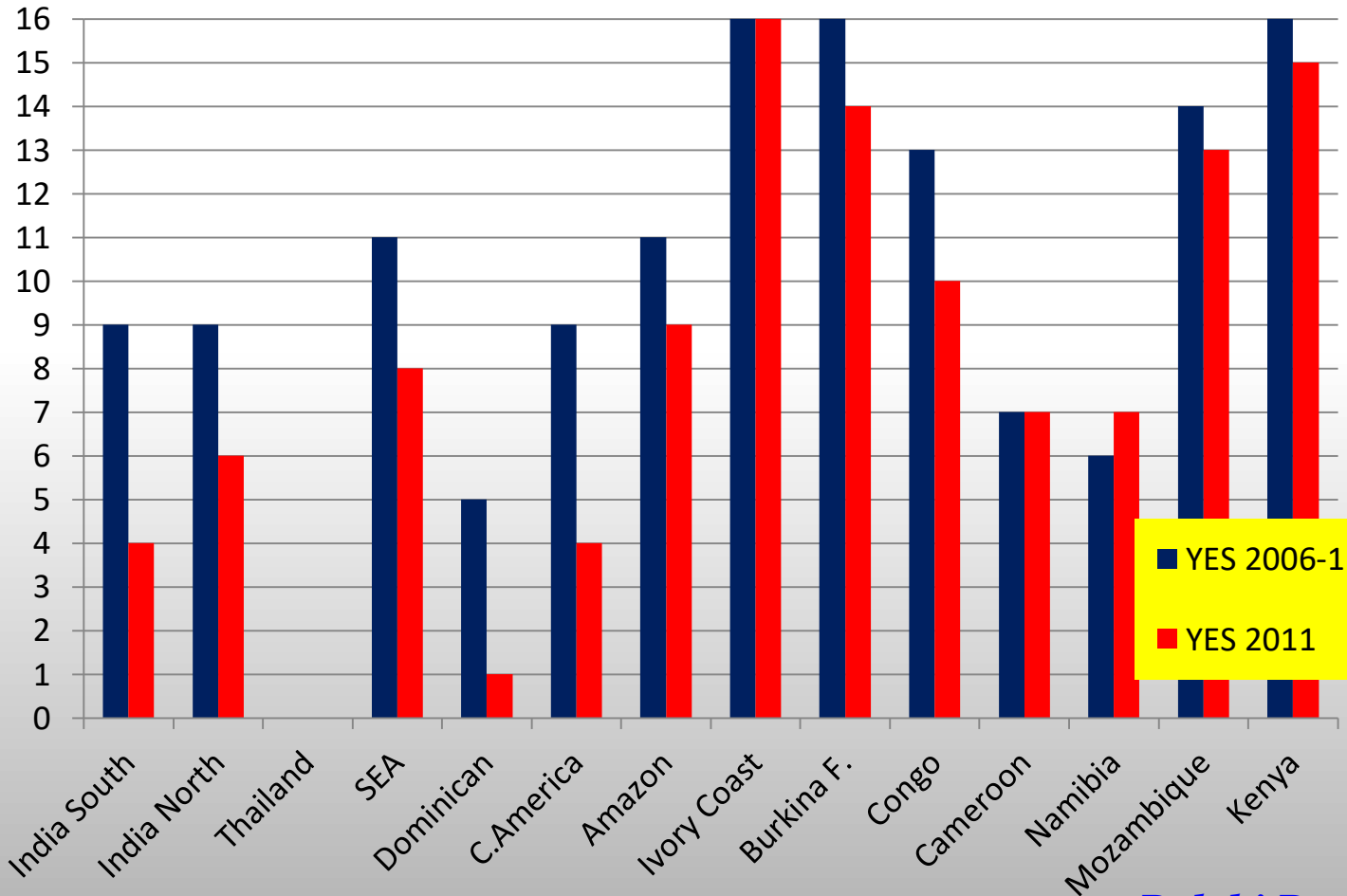
DOI: 10.1126/science.289.5485.1763



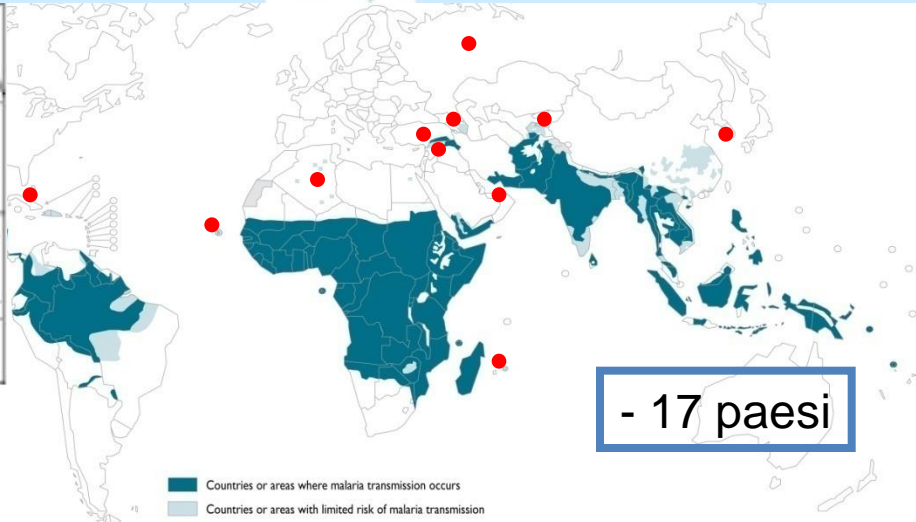
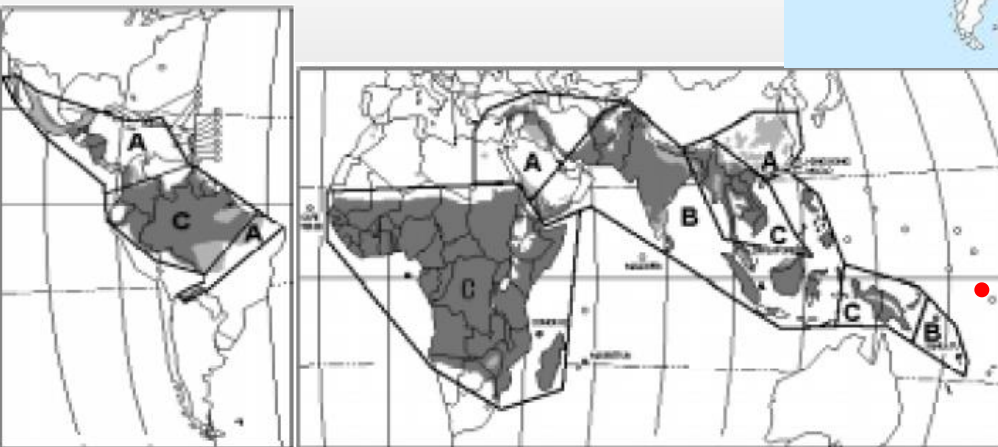
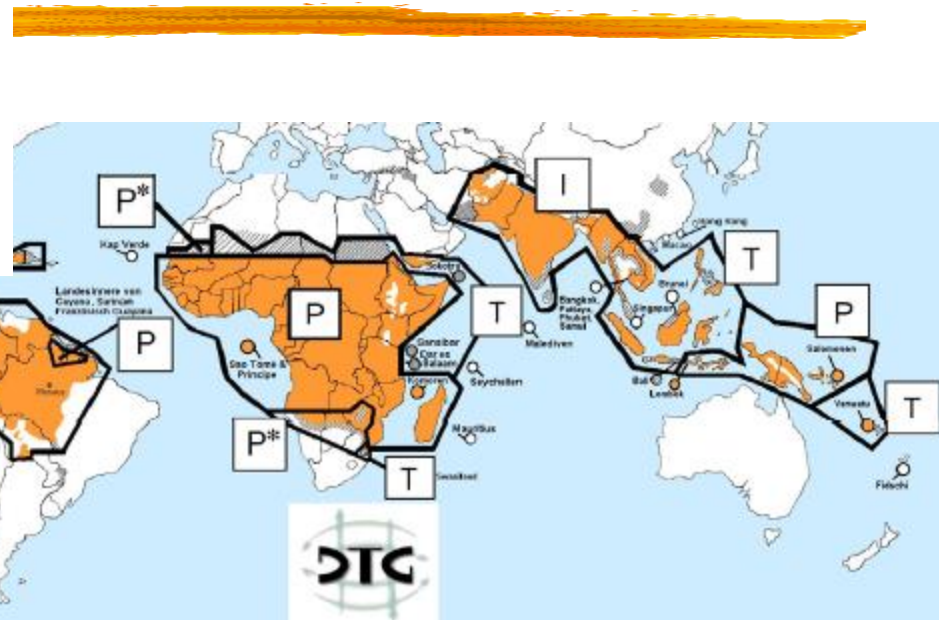
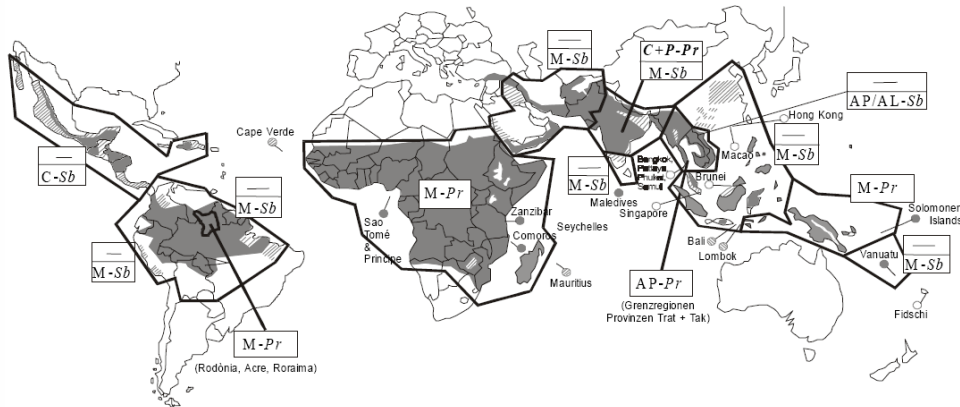
Prevalenza della malaria in Africa



Response to scenarios in 2006 and in 2011 ("yes" to prophylaxis)

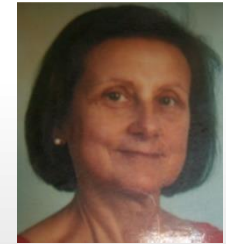


Una tendenza generale verso la riduzione d'uso della chemioprolifassi



- 17 paesi

Aggiornamento LG (2016?)



✿ Entomoprofilassi

✿ Chemioprofilassi

✿ Trattamento presuntivo di emergenza (SBET)



Repellenti usati in Italia

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

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



Nuovo repellente *IR3535* (p.a. AMP), bassa tossicità (9 volte al dì)



Studi tossicità DEET

Assessment of methods used to determine the safety of the topical insect repellent *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET)

Vanessa Chen-Hussey^{1*}, Ron Behrens² and James G Logan^{1*}

✿ In animali: lesioni renali e ridotto peso

✿ Dosi per l'uomo



✿ Nell'uomo

Based on pesticide usage information mainly for 1990, an average annual estimate of the Domestic usage of *N,N*-diethyl-*meta*-toluamide (DEET) is 4 million pounds (active ingredient). About 30% of the U.S. population uses DEET annually as an insect repellent (about 27% of adult males, 31% of adult females and 34% of children. Approximately 21% of U.S. households use DEET annually.

✿ 1 RCT in

AmJTro

AmJTro

Agency concluded.

✿ 14 casi r

DEET as an insect repellent does not pose a significant health risk to the general U.S. population for the following reasons:

✿ Registr

(1) DEET is not believed to be acutely toxic nor carcinogenic, significantly developmentally toxic nor mutagenic at the doses tested.

✿ 242 s

(2) The available data do not support a direct link between exposure to DEET and reported seizure incidences (14 cases).

✿ Segn

ingess

Directive 98/8/EC concerning the placing biocidal products on the market

N,N- diethyl-*meta*-toluamide (DEET) Assessment Report 11 march 2010 Product-type 19 (Repellents and attractants)



DEET is efficacious enough, based on the documentation received on the active substance DEET and the representative product, containing 15% DEET, for the proposed manner and areas of use of products intended as repellent without unacceptable risk neither to human health or the environment.....

Reduce the exposure in children < 12 years olds, no use in children < 2 years old. Reducing the extent of use in children < 12 years on unsuitable exposure areas i.e. hands, and around eyes and mouth, and recommendations on maximum daily number of applications.

DIRETTIVA 2010/51/UE DELLA COMMISSIONE

dell'11 agosto 2010

recante modifica della direttiva 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio al fine di includere il N,N-dietil-m-toluammide come principio attivo nell'allegato I di tale direttiva



Uso del DEET in vari paesi: indicazioni

	NO	bambini	adulti	gravidanza	
UK (HPA) e USA (AAP)	≤ 2 mesi	2 mesi – 12 anni; 10 - 30% (fino a 50% ove necessario)	> 12 anni; 50%	50%	
Francia	≤ 6 mesi	6 mesi - 1 anno max 1/g max 30%	1 - 12 anni; max 2/g max 30%	>12 anni ; max 3/g max 50%	Max 30%
EU (HSC) 16/12/15 (Zika)	≤ 6 mesi			Nessun limite	
EU Dir 2010/51/EU	< 2 anni	Uso ridotto	15%		
Italia (ISS)	≤ 3 anni	3 - 12 anni; max 2/g max 20%			

**Principio di
precauzione**



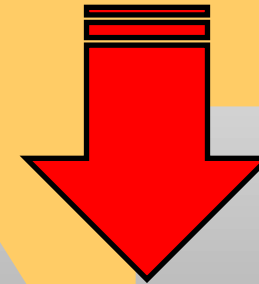
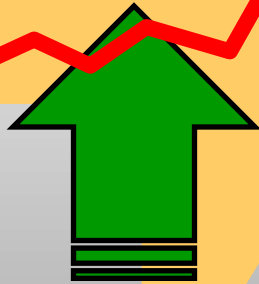
Contradiction

Evidence

- ✿ No toxicity effects on humans
- ✿ Reduced toxic effects on animals
- ✿ Risk of increase in VBD

Politics

- ✿ Directive 2010/51/EU
 - ✿ <15%DEET
- ✿ Italy's Istituto Superiore di Sanità
 - ✿ No use in children



HPA UK guidelines

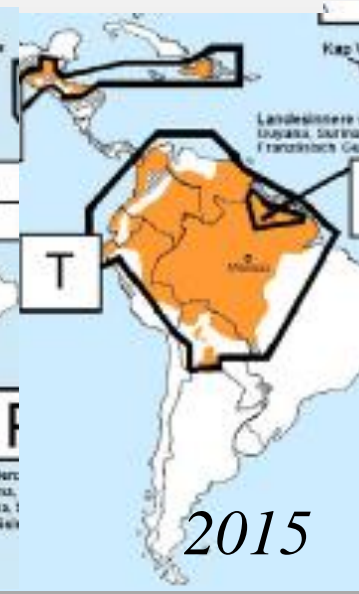
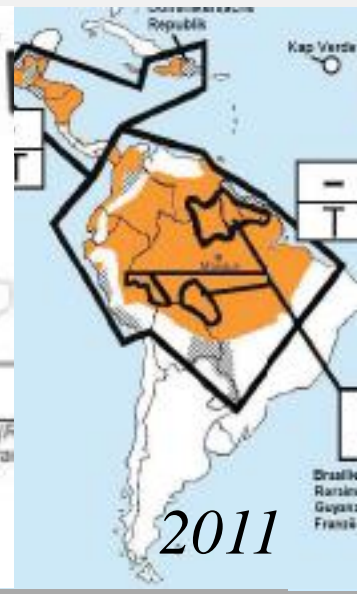
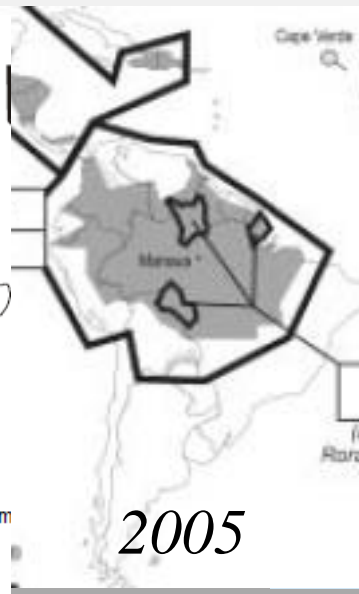
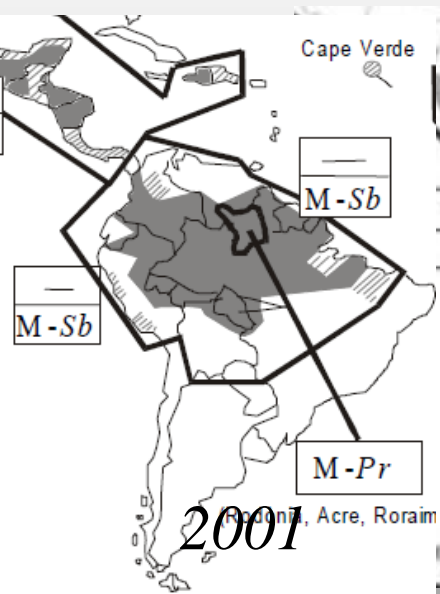
2013



2015



DTG BFG guidelines



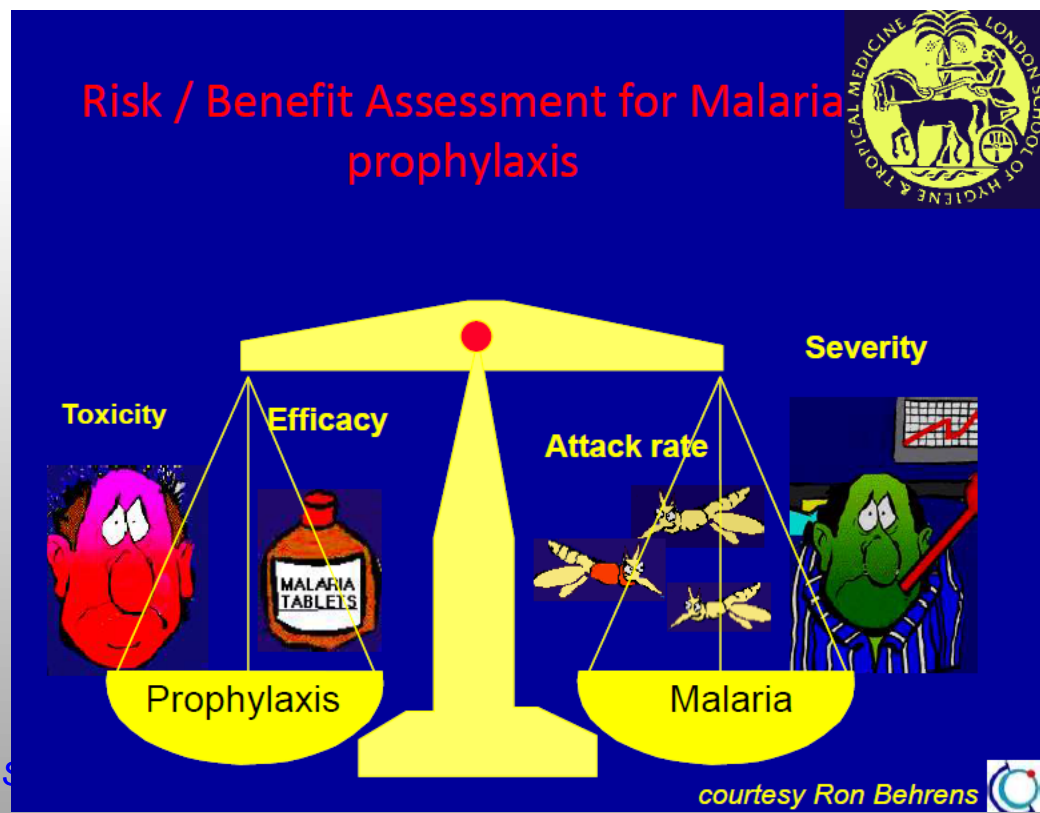
Chemioprofilassi in allattamento e gravidanza

✿ Allattamento

- ✿ ATV/PG non ci sono dati < 11 Kg
- ✿ Meflo esperienza OK

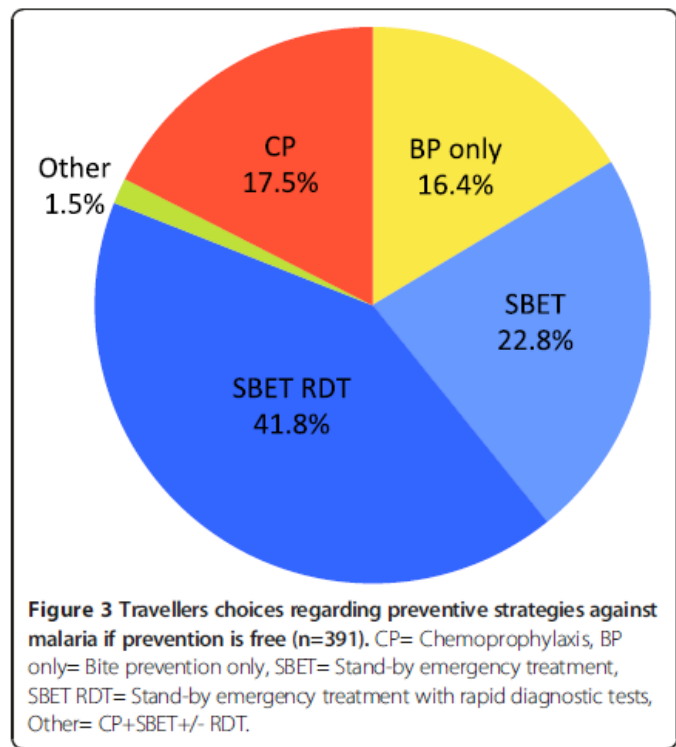
✿ Gravidanza

- ✿ ATV e PG sicuri da soli
- ✿ Mef esperienza OK
- ✿ Valutare rischio di malaria



Recommendations for malaria prevention in moderate to low risk areas: travellers' choice and risk perception

Rachel Voumard¹, Delphine Berthod², Clotilde Rambaud-Althaus³, Valérie D'Acromont^{1,3} and Blaise Genton^{1,2,3*}



SBET

Scuola di lingua tedesca

- ☀ Alternativa a chemioprolifassi (CP: Africa, Indonesia, Amazzonia)
- ☀ Spiegazione molto accurata sulle L.G.

UK

- ☀ “not a replacement for chemoprophylaxis”

WHO

- ☀ Aree remote
- ☀ Soggiorni frequenti e brevi
- ☀ Aree rischio molto basso

Problemi:

- ☀ Aree remote sono poco frequentate
- ☀ Difficile uso appropriato
- ☀ Scelta farmaci (solo meflochina...)
- ☀ Costo/affidabilità dei farmaci
- ☀ Rischio malaria grave



RDTs nei viaggiatori

✿ WHO: in mano a personale non addestrato, inaccettabili falsi neg.

✿ BfG: con addestramento:

- ✿ personale medico;
- ✿ Persone attive nel settore umanitario;
- ✿ brevi e frequenti periodi in aree endemiche
- ✿ viaggiatori a lungo termine (> 3 mesi);
- ✿ viaggiatori in aree remote;
- ✿ viaggiatori che vogliono un tale test



✿ UK-HPA: personale sanitario che accompagna in aree remote

✿ Italia non indicati

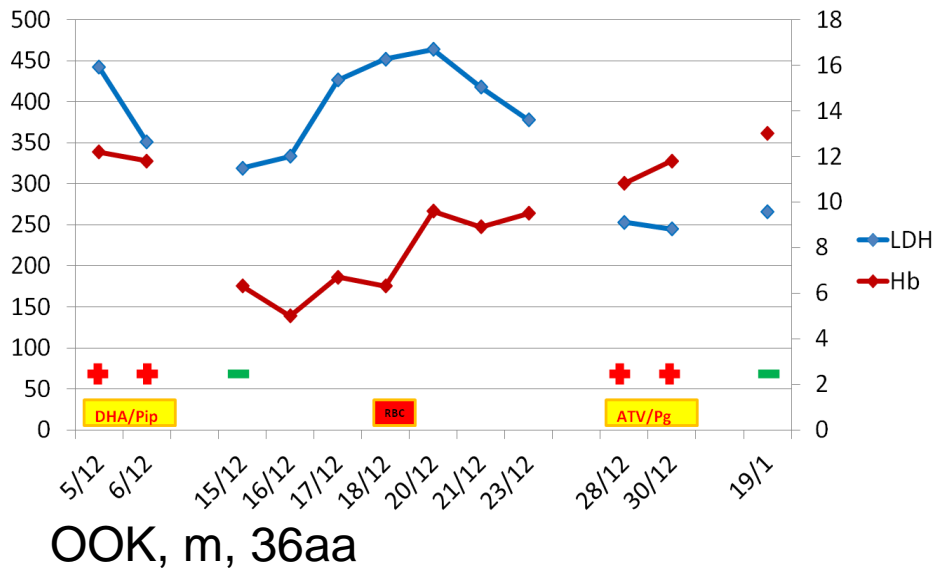
- ✿ Addestramento al test
- ✿ Discernimento clinico
- ✿ Ripetere se -



- ✿ Espatriati
- ✿ Viaggi lunghi o frequenti
- ✿ Pers. sanitario



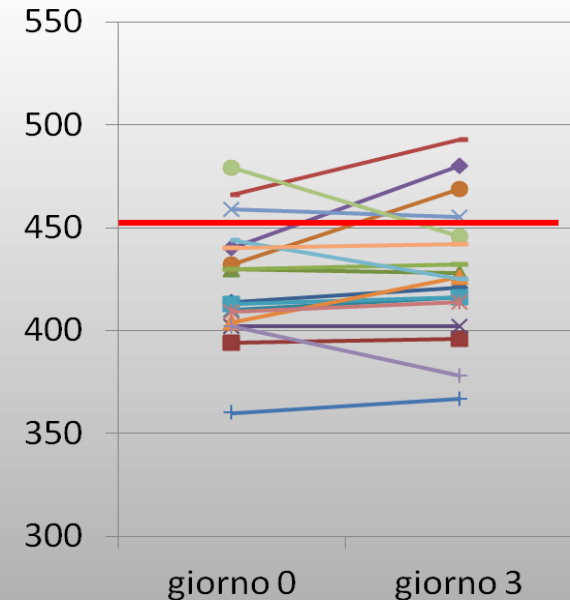
DHA/PPQ effetti indesiderati



25 pazienti

- ✿ QTc ↑ (18 casi) 3 casi
- ✿ Parestesia arti 1 caso
- ✿ Poliartralgia 1 caso
- ✿ Vomito 1 caso
- ✿ Emolisi 1 caso

QTc-B (msec)

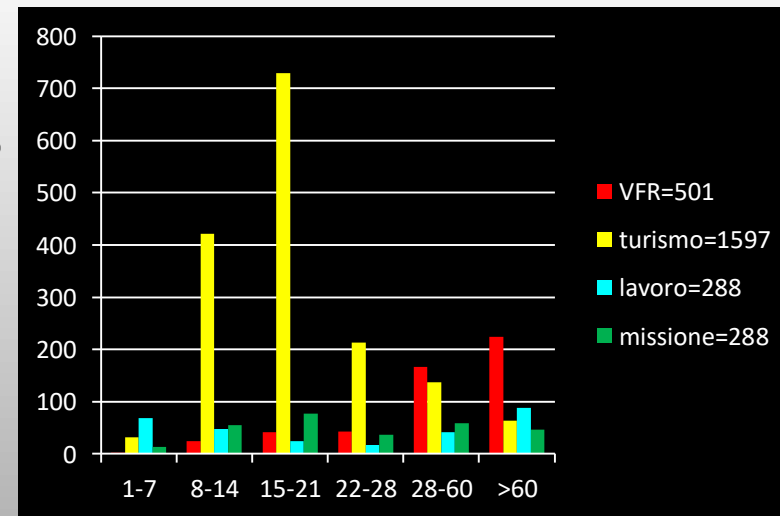


La profilassi nel VFR

- Attuali linee guida:
 - Gruppi particolari
 - Stesse indicazioni
 - Accuratezza del counselling
 - Chemioprof. meno costosa
 - A,B,C,D.

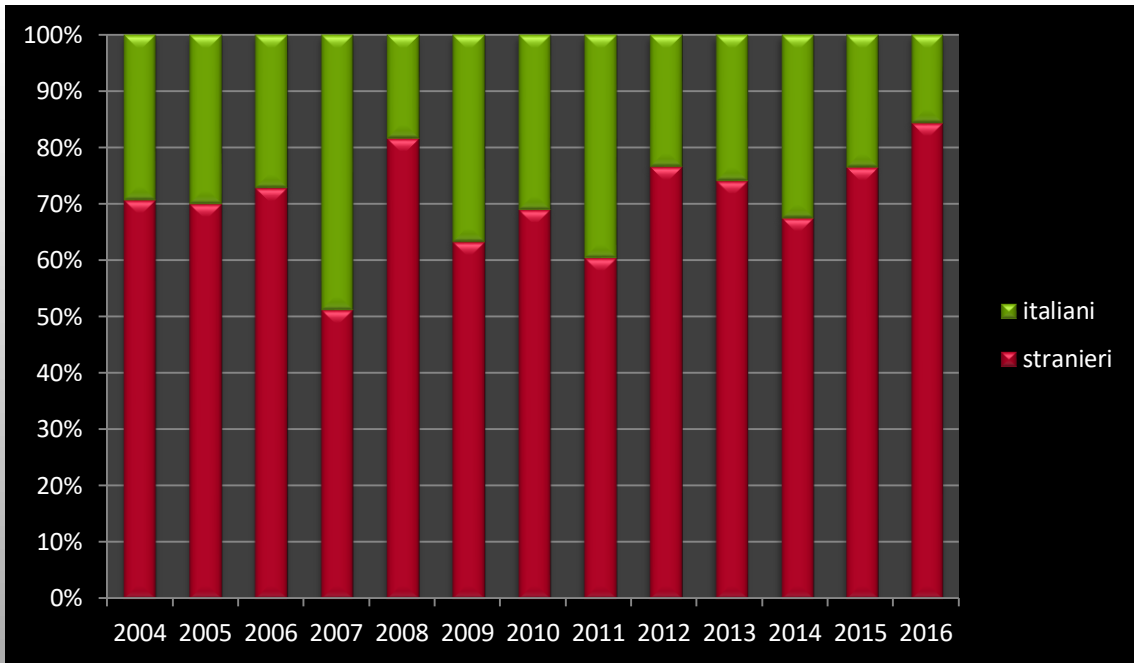
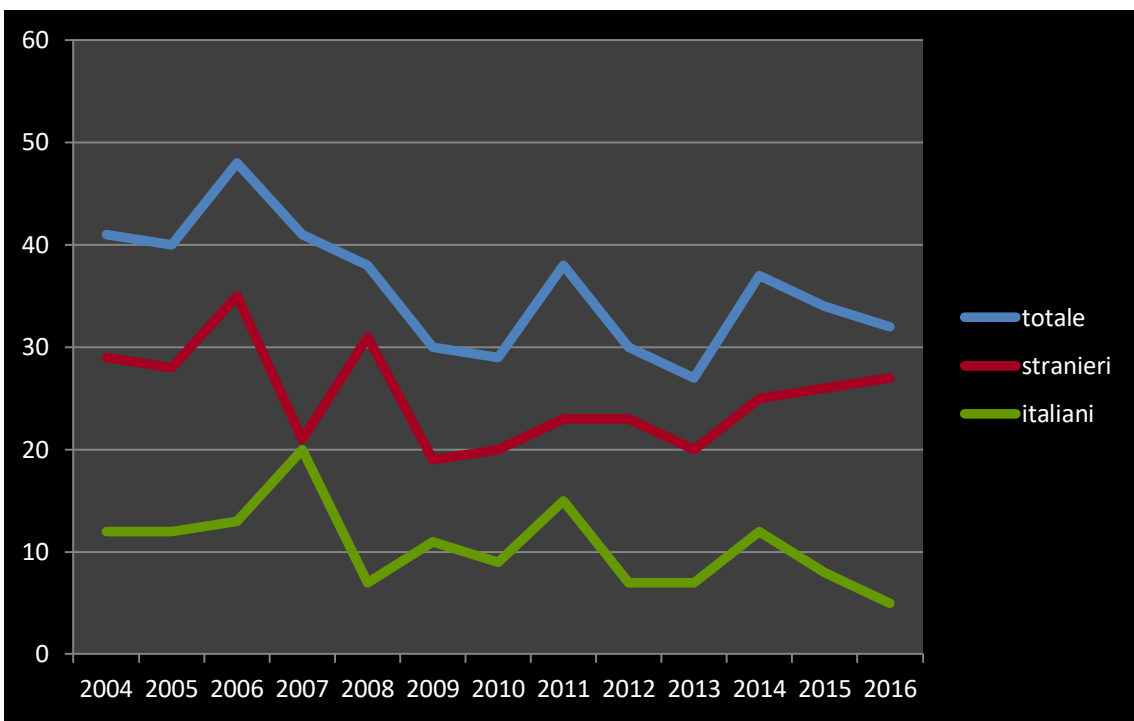


- Il viaggiatore VFR
 - No consulenza pre-viaggio
 - Lunga durata soggiorno
 - Sistemazione diversa



Casi di malaria

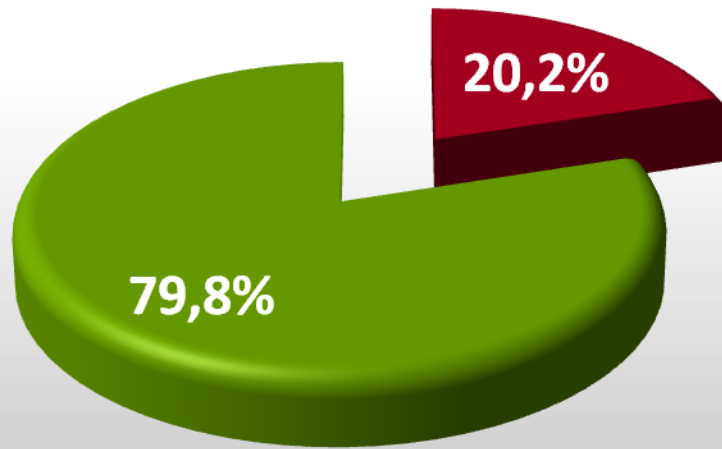
Torino 2004-16



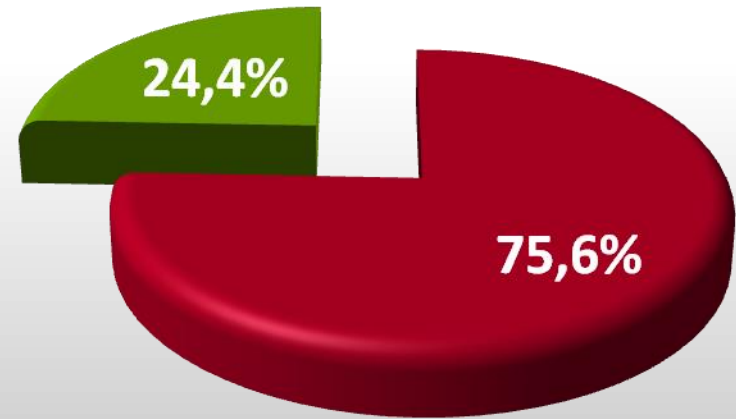
VFRs vs. italiani

Torino 2012-2016

Consulenze pre-viaggio



Casi di malaria



■ stranieri

■ italiani



Attitudine alla profilassi nel VFR

☀ A: +++

- ☀ Conoscono bene la malaria *(Behrens, Malar J 2013)*
- ☀ Non la percepiscono come un grave rischio *(Neave, Malar J 2014)*
- ☀ La curano sul posto con pratiche/farmaci locali (contesto, famiglia, ambiente) *(Scolari, J Travel Med 2002)*
(Neave, Malar J 2014)
- ☀ Studio UK: Ridotta gravità per immunità ma anche migliore conoscenza *(Checkley, BMJ 2012)*

☀ B: +/-

- ☀ Conoscono il significato
- ☀ Affidano ai loro ospiti la sistemazione
- ☀ Non amano le zanzariere al letto *(Neave, Malar J 2014)*

☀ C: -

- ☀ Pochi dati sull'uso *(Wieten, Malar J 2013)*
 - ☀ Tra i casi di malaria: 7-30% *(Behrens, Malar J 2013)*
 - ☀ Tra viaggiatori in partenza: 50-80% *(Smith, BMJ 2008)*
(Van Genderen, Malar J 2012)
- ☀ Problema costo +/- *(Neave, Malar J 2013)*
- ☀ Partenze last-minute *(Pistone, TransRSocTMH 2007)*
- ☀ Coscienza di immunità. *(Joshi, Ethn Healt 2010)*



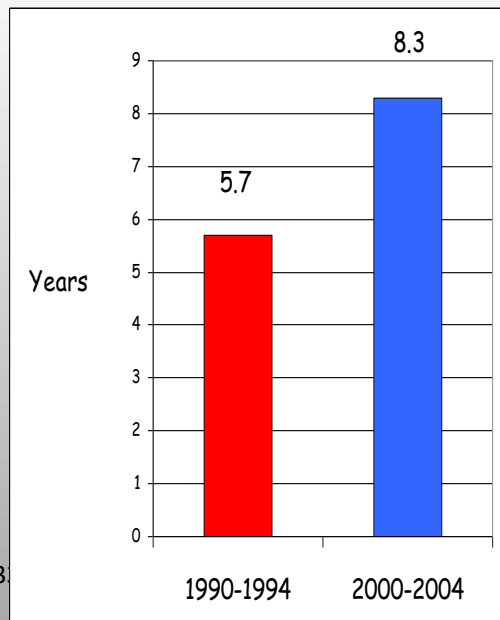
La malaria nel VFR

- ✿ Progressivo aumento della proporzione di casi
- ✿ Prevalente *P.falciparum* (>80%) e Africa (>90%) [UK, F, I]
- ✿ Mortalità
 - ✿ 3% nei turisti *(Checkley, BMJ 2012)*
 - ✿ 0.32% nei VFR

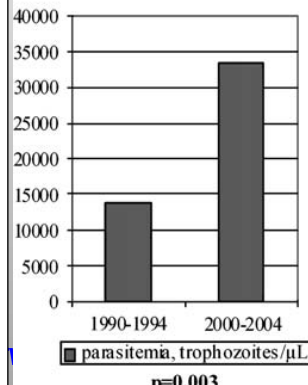
Imported Malaria in Immigrants to Italy: A Changing Pattern Observed in North Eastern Italy

Marta Mascarello, MD, DTM&H,* Federico Gobbi, MD, DTM&H,† Andrea Angheben, MD,† Ercole Concia, MD, PhD,* Stefania Marocco, MD,† Mariella Anselmi, MD,† Geraldo Monteiro, MD,† Andrea Rossanese, MD, PhD,† and Zeno Bisoffi, MD, DTM&H†

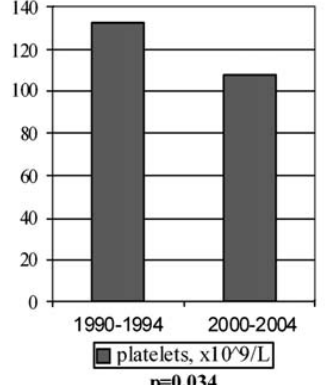
*Department of Infectious Diseases, University of Verona, Verona, Italy; †Centre for Tropical Diseases, S. Cuore Hospital, Negrar (Verona), Italy



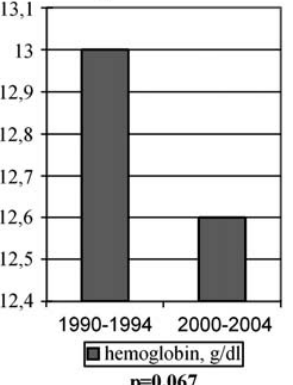
Parasitemia on admission



Platelet count on admission



Hemoglobin on admission



REVIEW

Open Access

Imported malaria among people who travel to visit friends and relatives: is current UK policy effective or does it need a strategic change?

Ron H Behrens^{1*}, Penny E Neave² and Caroline OH Jones^{3,4,5}

the VFR population over the past ten years. The ABCD approach is based primarily on a knowledge deficit hypothesis and the assumption that a didactic knowledge transfer approach, delivering 'correct' and 'appropriately tailored' information to VFRs through primary care providers is the most effective way of changing perceptions and practices. While it may be important to increase awareness among VFRs of the potentially fatal consequences of malaria, a key limitation of this approach is, as many studies have demonstrated, that there is no direct link between knowledge and behaviour since health behaviours are grounded in complex socio-ecological context where there are frequently structural and social barriers constraining actions [25]. In particular, several



Imported malaria among people who travel to visit friends and relatives: is current UK policy effective or does it need a strategic change?

Ron H Behrens^{1*}, Penny E Neave² and Caroline OH Jones^{3,4,5}

Possibili proposte per il VFR

✿ SBT (rischioso in aree oloendemiche)

- ✿ Fattore di rischio per malaria grave *(Saliba, Pathol Biol 2011)*
- ✿ Febbri non malariche, farmaci substandard, rapida evoluzione, non assistenza medica
- ✿ Mancanza di dati pubblicati

✿ Ambulatori community-based per counselling e per RDT+terapia

- ✿ Esempio Londra (GP, walk-in, PS) *(Rossi, Malar J 2012)*

✿ Formazione meno didattica e più soluzione di problemi pratici

✿ Linee guida specifiche

- ✿ Pro
 - ✿ Incontrare specifiche esigenze
- ✿ Contro
 - ✿ Complicazioni per la scelta
 - ✿ SBT è un rischio per il prescrittore
 - ✿ Implica comunicazione più complessa
 - ✿ Coppie miste
 - ✿ Ostilità verso le differenze tra gruppi

**Informazioni
più dettagliate
sono
necessarie**

