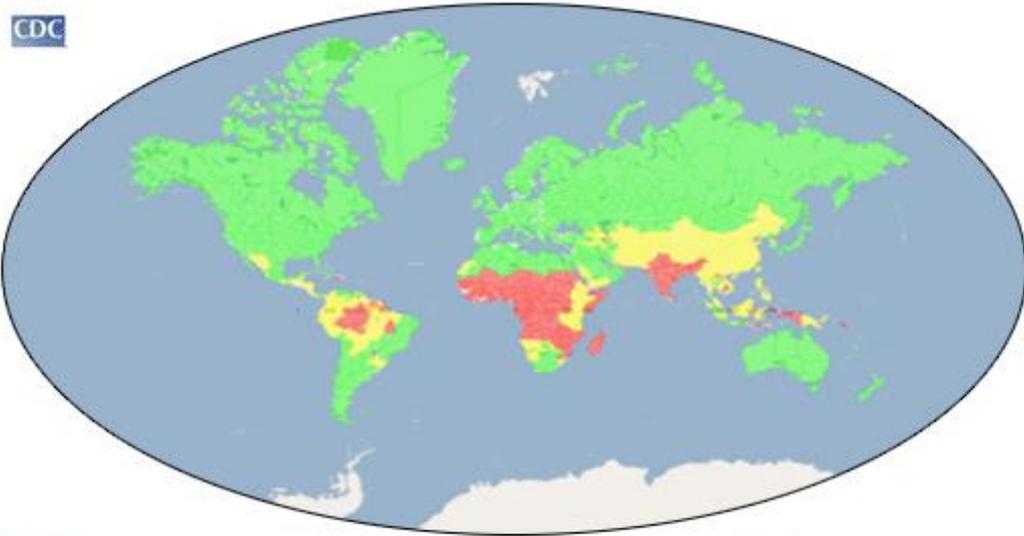


CHEMIOTERAPIA DELLA MALARIA



Malaria transmission occurs throughout
 Malaria transmission occurs in some parts
 Malaria transmission is not known to occur

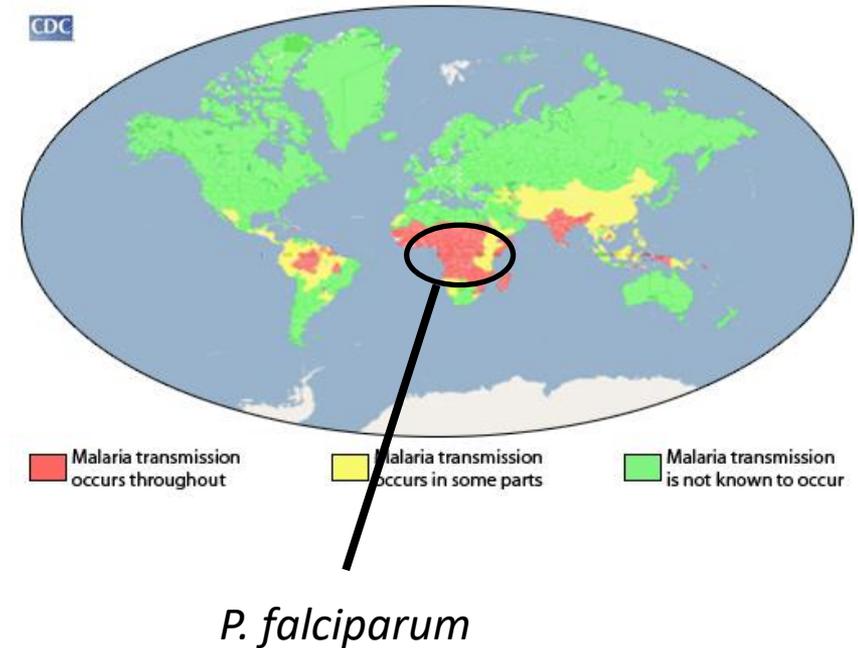


- Malaria is an entirely preventable and treatable mosquito-borne illness. In 2013, 97 countries had ongoing malaria transmission.
- An estimated 3.4 billion people are at risk of malaria, of whom 1.2 billion are at high risk. In high-risk areas, more than one malaria case occurs per 1000 population.
- There were an estimated **207 million cases of malaria in 2012** (uncertainty range: 135 – 287 million) and an estimated **627 000 deaths** (uncertainty range: 473 000 – 789 000). **90% of all malaria deaths occur in sub-Saharan Africa.**
- In 2012, malaria killed an estimated 482 000 **children under five years of age**. That is 1300 children every day, or one child almost every minute.
- Between 2000 and 2012, the scale-up of interventions helped to reduce malaria incidence rates by 25% globally, and by 31% in the WHO African Region.
- The global malaria mortality rate was reduced by 42% during the same period, while the decrease in the WHO African Region was 49%.

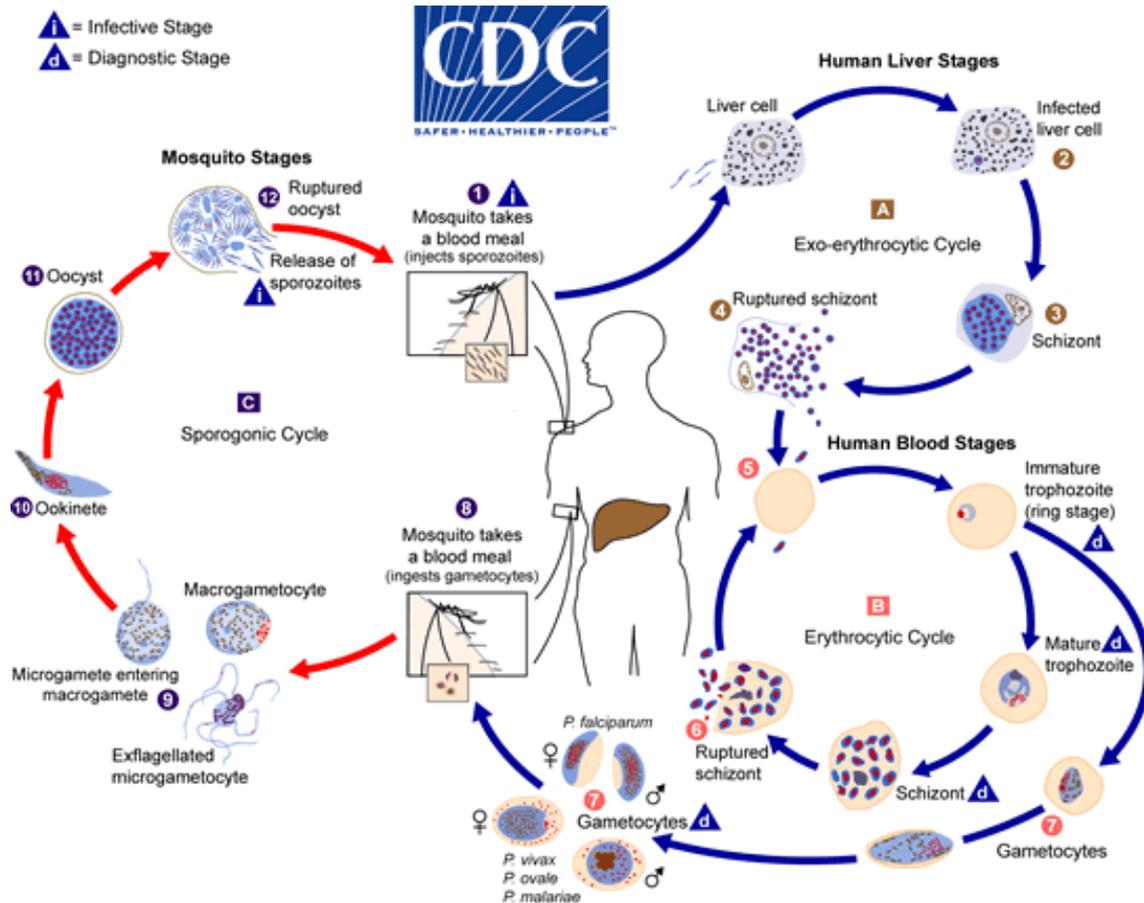
(data from WHO, 2013)

PLASMODIUM

- 1) ***P. falciparum*** – Africa, forma più grave malattia
- 2) ***P. vivax*** – Asia, America
- 3) *P. ovale*
- 4) *P. malariae*
- 5) *P. knowlesi*



PLASMODIUM



Periodo asintomatico
 Dura circa 1 settimana
P. Vivax può sostenere un'infezione quiescente degli epatociti (ipnozoiti) e rimanere latente per mesi / pochi anni

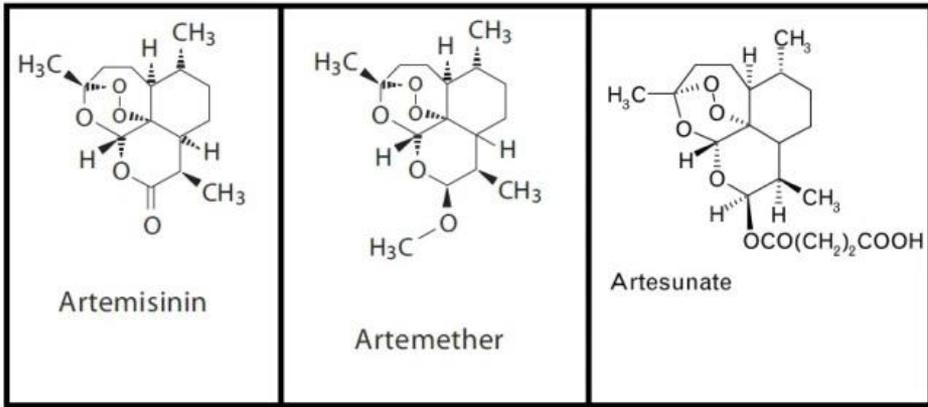
Manifestazioni cliniche

The malaria parasite life cycle involves two hosts. During a blood meal, a malaria-infected female **Anopheles mosquito inoculates sporozoites** into the human host. Sporozoites infect liver cells and mature into **schizonts**, which rupture and release **merozoites**. After this initial replication in the liver (exo-erythrocytic schizogony), the parasites undergo **asexual multiplication in the erythrocytes**. Merozoites infect red blood cells. The ring stage **trophozoites** mature into **schizonts, which rupture releasing merozoites**. Some parasites differentiate into sexual erythrocytic stages (gametocytes). Blood stage parasites are responsible for the clinical manifestations of the disease. The gametocytes, male (microgametocytes) and female (macrogametocytes), are ingested by an *Anopheles* mosquito during a blood meal. The parasites' multiplication in the mosquito is known as the sporogonic cycle. While in the mosquito's stomach, the microgametes penetrate the macrogametes generating zygotes. The zygotes in turn become motile and elongated (ookinetes) which invade the midgut wall of the mosquito where they develop into oocysts. The oocysts grow, rupture, and release sporozoites, which make their way to the mosquito's salivary glands. Inoculation of the sporozoites into a new human host perpetuates the malaria life cycle.

Stadi dello sviluppo dei parassiti malarici colpiti dai farmaci anti malarici

	Stadi Epatici		Stadi ematici		
	Primario	Ipnozoita	Aessuato	Gametocita	
Artemisinine	-	-	+	+	} <u>trattamento</u>
Chinina / Chinidina	-	-	+	+/-	
Cloroquina	-	-	+	+/-	
Primachina	+	+	-	+	} <u>recidive</u>
Atavaquone / Proguanile	+	-	+	+/-	} <u>profilassi</u>
Pirimetamina	-	-	+	-	
Sulfadoxina	-	-	+	-	
Tetracicline	-	-	+	-	

ARTEMISININE



- Attivi nelle fase eritrocitaria / bassa attività gametocita
- Molto **potenti** e ad azione **rapida**
- Inducono la risoluzione della febbre più velocemente di qualsiasi altro farmaco (6 – 8 giorni)
- Non viene usata per la profilassi
- Malaria grave da *p. falciparum*
- **ACT: artemisinin-based combination therapy – trattamento standard**

- Sicuri in adulti, in bambini > 5 Kg, non in gravidanza

- FARMACOCINETICA: formulazioni per via orale, i.m., e.v., rettale. Biodisponibilità dopo dose orale 30%. Rapido assorbimento, rapido metabolismo ed eliminazione ($t_{1/2}$ 1-2 ore). Induttori del loro metabolismo – utilizzo ripetuto ne aumenta eliminazione

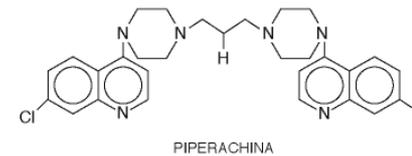
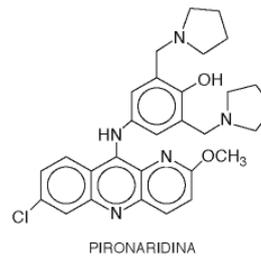
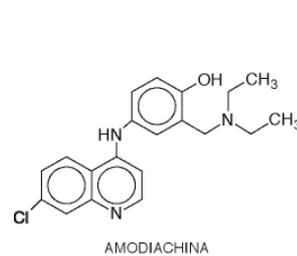
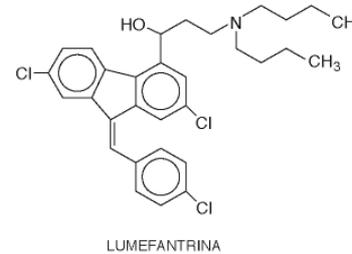
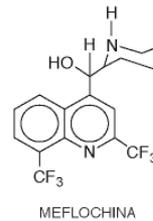
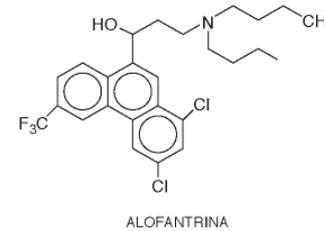
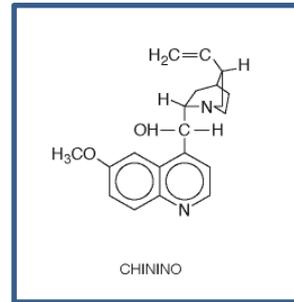
ACT: artemisinin-based combination therapy

- Artesunato - meflochina
- Artesunato - amodiachina
- Artesunato – sulfoxadina - pirimetamina
- Diidroartemisinina - piperachina

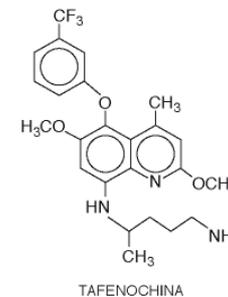
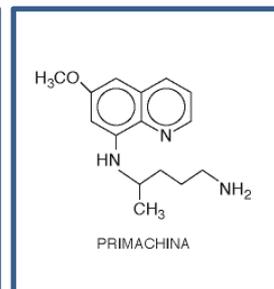
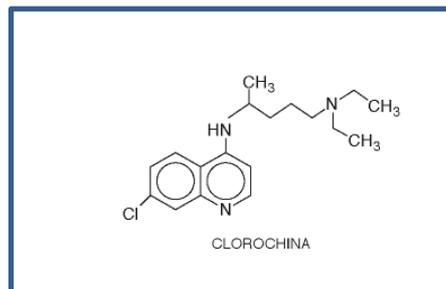
CHINOLINE E COMPOSTI CORRELATI

La chinina è il principale alcaloide della corteccia dell'albero della china. La chinidina è il suo enantiomero attivo.

Chinina e chinidina sono ancora fondamentali nel trattamento della malaria da *P. falciparum*



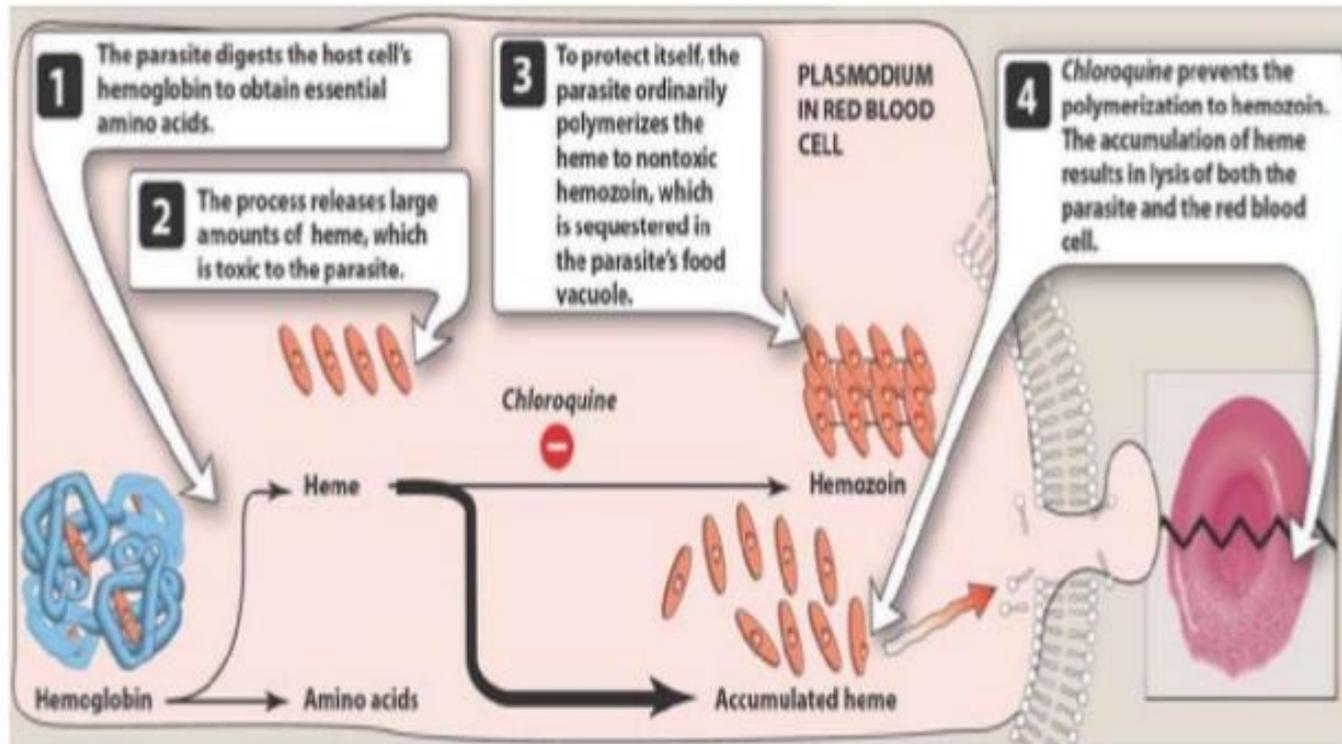
La cloroquina è il derivato più potente, sicuro ed economico



Primachina è attiva contro le forme epatiche latenti di *P. vivax*. Utilizzata per eradicare le recidive.

CHINOLINE E COMPOSTI CORRELATI

MECCANISMO D'AZIONE – BLOCCO DETOSSIFICAZIONE DALL'EME



CHINOLINE E COMPOSTI CORRELATI – chinina e chinidina

- **FARMACOCINETICA:** assorbimento rapido dopo somministrazione orale, picco plasmatico in poche ore. Emivita di circa 11 ore. Chinina e metaboliti non si accumulano nell'organismo.
- **UTILIZZO CLINICO:** sono stati a lungo agenti di prima scelta per il trattamento malaria da *P. falciparum* grave. Il loro utilizzo sta per essere soppiantato da utilizzo della terapia con artemisinine. Nei pazienti con infezione grave si fa una dose di carico iv e poi si prosegue con trattamento orale. Non utilizzata nella profilassi.
- **TOSSICITA' ED EFFETTI COLLATERALI:** farmaci con effetti collaterali molto importanti. Effetti collaterali frequenti alle dose terapeutiche: CINCONISMO (disturbi udito, vista, cefalea, nausea, vomito, ipotensione posturale), IPOGLICEMIA (stimolazione produzione insulina) e IPOTENSIONE. Sono effetti collaterali gravi e potenzialmente letali. Inoltre ci possono essere manifestazioni gastrointestinali e reazioni cutanee.

CHINOLINE E COMPOSTI CORRELATI - cloroquina

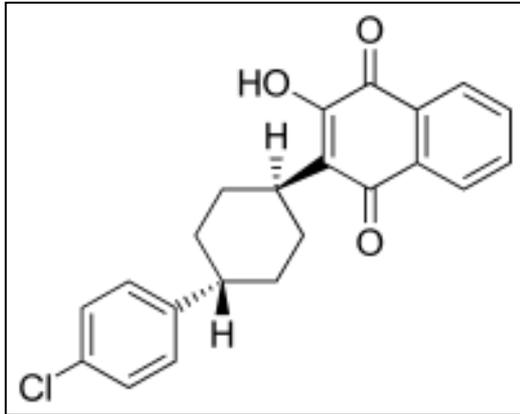
- **FARMACOCINETICA:** somministrazione principalmente orale (esistono preparazioni i.m., s.c.). Farmacocinetica complessa perché il farmaco è ampiamente sequestrato nei tessuti – fegato, milza, rene, polmone. Picco plasmatico dopo 3 – 5 ore da somministrazione, $t_{1/2}$ da giorni a settimane per rilascio farmaco dai depositi. Metaboliti attivi. Eliminazione renale.
- **UTILIZZO CLINICO:** agente di scelta per chemoprolifassi e trattamento forme eritrocitarie *P. vivax* (economica e sicura). Il paziente risponde in 24 – 48 ore, se dopo 48 ore non c'è miglioramento sospettare resistenze e cambiare terapia. Per *P. falciparum* solo nelle aree in cui non si sono riscontrate **resistenze**. Per trattamento *P. falciparum* è stata ampiamente sostituita da ACT. Inattiva contro stadi epatici primari e latenti – associata a primachina -
- **TOSSICITA' ED EFFETTI COLLATERALI:** alle dosi appropriate e per i tempi raccomandati è sicura. Indice terapeutico stretto, dose 30 mg/kg (dose iniziale di carico 10 mg/kg) può essere tossica o fatale (sistema cardiovascolare, ipotensione, vasodilatazione, aritmie, arresto cardiaco, SNC, convulsioni e coma)
- Dosi terapeutiche: disturbi gastrointestinali, disturbi vista, orticaria. Trattamento prolungato: cefalea, offuscamento vista, eruzioni cutanee, retinopatie e ototossicità
- Non somministrare: patologie epatiche gravi, gravi disturbi neurologici, patologie pelle tipo psoriasi

CHINOLINE E COMPOSTI CORRELATI - cloroquina

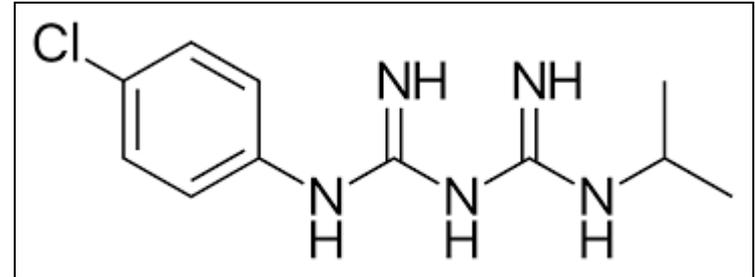


ATOVAQUONE / PROGUANILE

ATOVAQUONE

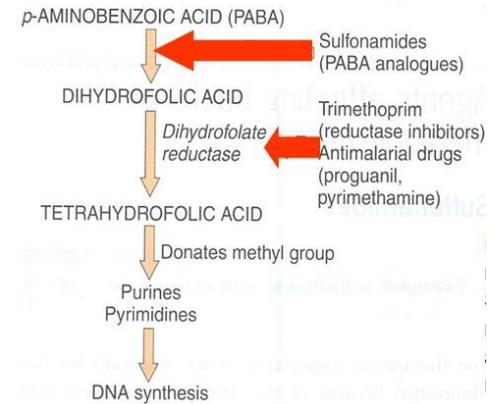


PROGUANILE



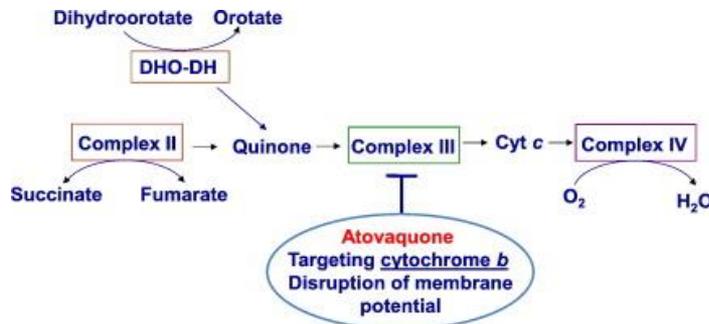
MECCANISMO D'AZIONE – INIBITORE SELETTIVO DELL'ENZIMA DIIDROFOLATO RIDUTTASI

Blocco sintesi purine e pirimidine – blocco sintesi DNA



MECCANISMO D'AZIONE – TOSSICITA' MITOCONDRIALE

Sintesi purine e pirimidine



Attivo sia sugli stadi epatici che sugli stadi eritrocitari asessuati

Non attivo contro stadi latenti P. vivax

ATOVAQUONE / PROGUANILE

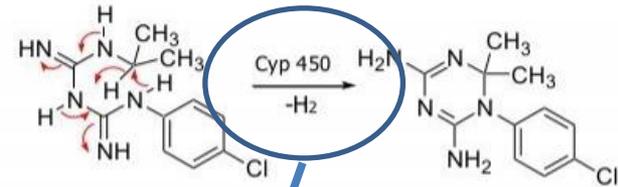
Somministrazione orale

Assorbimento lento, irregolare, variabile –
migliora se preso in associazione a cibi
grassi

Picco plasmatico 8 ore

$T_{1/2}$ 70 ore

Ciclizzazione metabolica di PROGUANIL a CICLOGUANIL



METABOLITA ATTIVO
RESPONSABILE EFFETTO
TERAPEUTICO

METABOLIZZATORI RAPIDI

– dose 200 mg superano
intervallo terapeutico /

METABOLIZZATORI LENTI

– 200 mg non si
raggiunge intervallo
terapeutico

Somministrazione orale

Picco plasmatico 5 ore

$T_{1/2}$ 200 ore

ATOVAQUONE / PROGUANILE

- **Chemoprolifassi** – in adulti e bambini > 11 kg; attivo contro stadi epatici, somministrazione può essere interrotta 1 settimana dopo aver lasciato la zona endemica
- Trattamento malaria semplice da *P. falciparum* e da *P. vivax* cloroquina resistente
- Tossicità – ATOVAQUONE: nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, cefalea, eruzioni cutanee; PROGUANILE: nausea e diarrea occasionali
- *P. falciparum* sviluppa rapidamente resistenza clinica alla monoterapia con atovaquone o proguanile. La resistenza alla loro combinazione non è comune

PROFILASSI

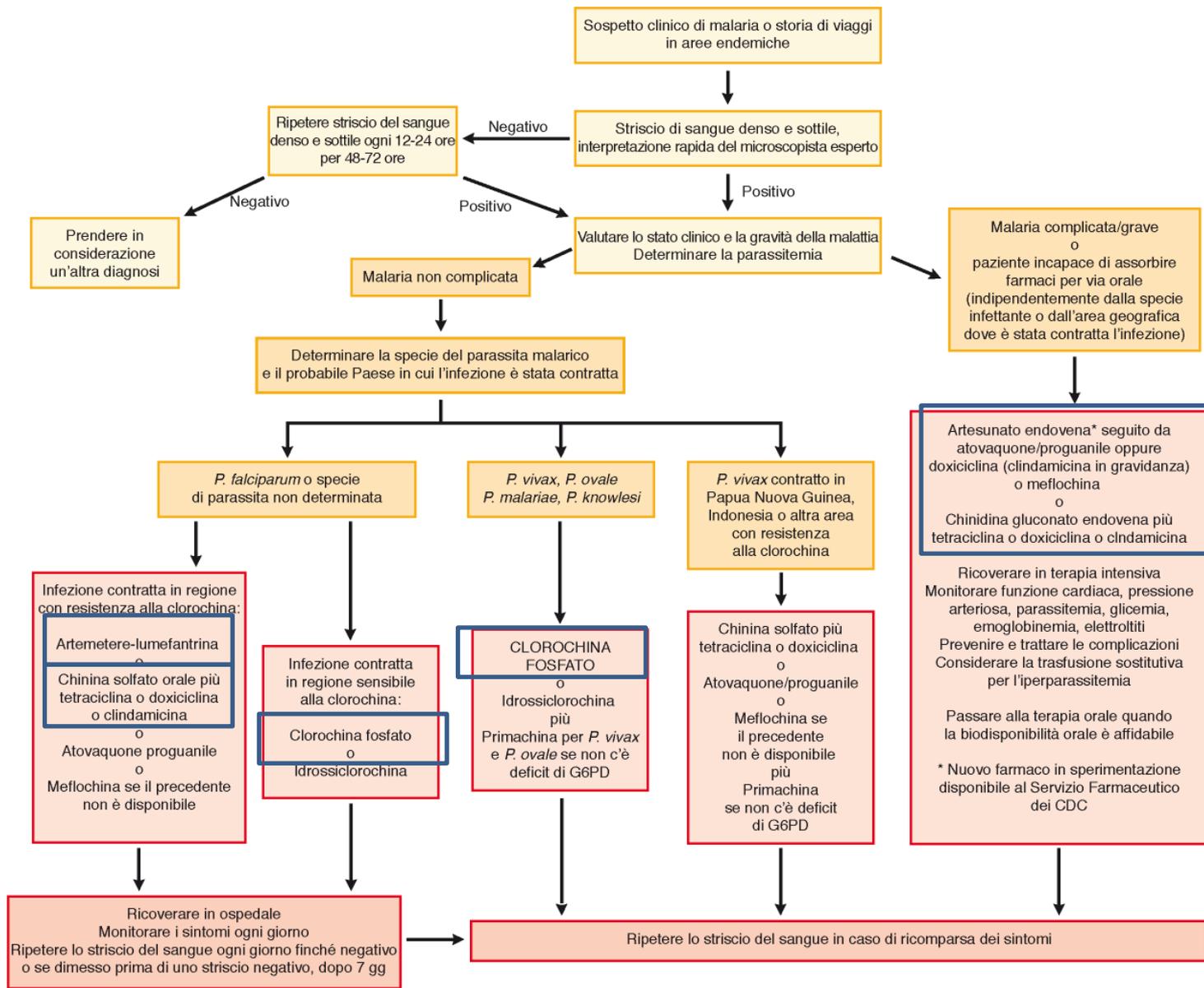
- **PROFILASSI COMPORTAMENTALE**

- **Cloroquina** – prima scelta per aree con *P. vivax* o con *P. falciparum* sensibile (eccezione)

- **Atavaquone – proguanile**

- Profilassi dovrebbe cominciare prima che il viaggiatore parta, per raggiungere livelli plasmatici adeguati e per identificare eventuali reazioni avverse e cambiare regime
- La durata dipende dallo spettro d'azione del farmaco: una settimana dopo il ritorno per farmaci attivi anche contro forme epatiche, due settimane per farmaci attivi solo contro forme eritrocitarie

TERAPIA



RESISTENZA

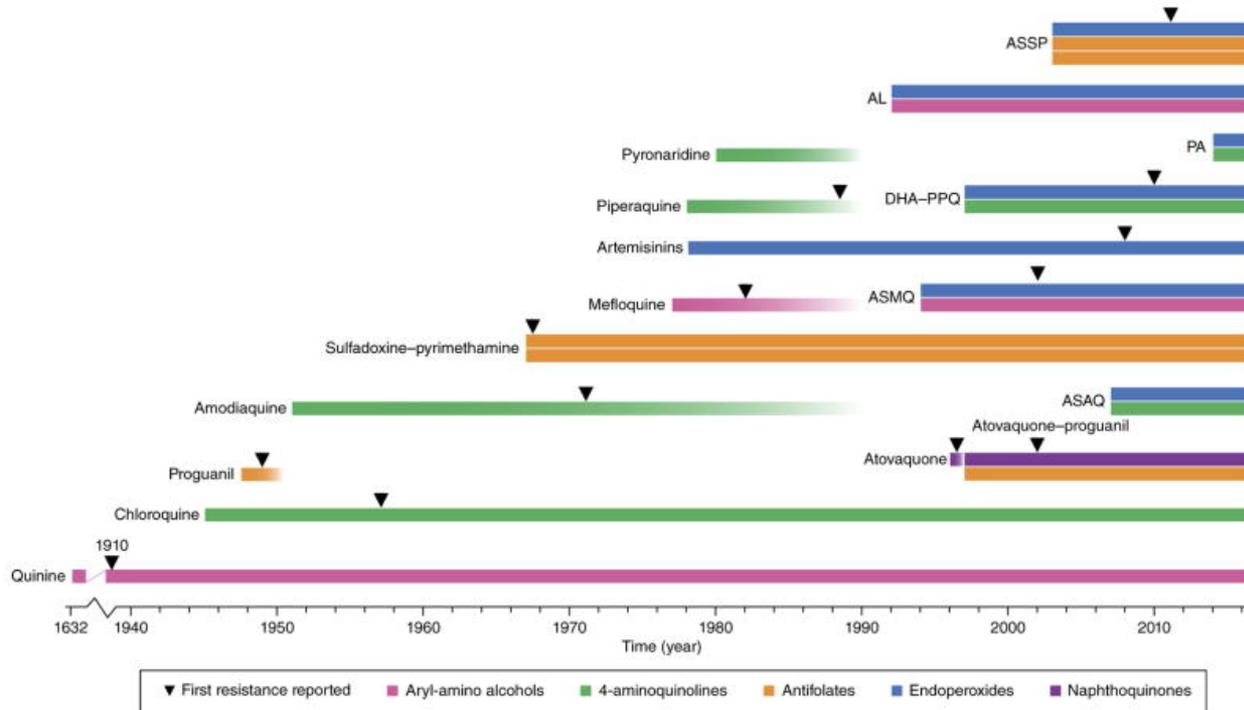


Figure 3 History of the introduction of the principal antimalarials and of the first emergence of resistance in the field. Single bars refer to monotherapies; double- and triple-bar boxes denote combination therapies. Colors refer to the chemical classes to which the antimalarials belong. Quinine, first imported into Europe in the 1630s to treat malaria, encountered partial resistance in the early twentieth century, and later, was replaced by chloroquine (CQ), a former gold standard used massively until resistance appeared a decade later. Resistance to proguanil was detected within a year of clinical use. The replacement drug sulfadoxine-pyrimethamine (SP) quickly encountered resistance, and today is used primarily for intermittent preventive treatment during pregnancy and for seasonal malaria chemoprevention in combination with AQ (SPAQ, not shown) and as first-line treatment in combination with artesunate (ASSP) in some SP-sensitive areas¹⁵⁵. Artemisinins (ARTs) were first used in monotherapy (and injectable artesunate is still used for severe malaria), although their short half-life in plasma and issues of resistance led to the development of artemisinin-based combination therapies (ACTs) for uncomplicated malaria. Several ACT partner drugs (such as amodiaquine and mefloquine) had been used as monotherapies and remained in use as single agents long after resistance was first found. Piperaquine and pyronaridine were introduced in China as a replacement of CQ ~40 years ago^{47,156,157}. Resistance to piperaquine monotherapy was reported there in the late 1980s¹⁵⁷. ART resistance (as manifested by delayed parasite clearance following treatment with an artesunate monotherapy or with an ACT) was first reported in 2008 (ref. 10) but was already present several years earlier in western Cambodia²³. Treatment failure owing to resistance to one or both components of an ACT has been documented first for ASMQ and, more recently, for DHA-PPQ^{36,39,40,47,158}. The WHO has recently reported AL treatment failures in Laos. Atovaquone-proguanil (Malarone) is currently prescribed as a prophylactic agent for travelers to malaria-endemic areas. AL, artemether + lumefantrine; ASMQ, artesunate + mefloquine; ASAQ, artesunate + amodiaquine; DHA-PPQ, dihydroartemisinin + piperaquine; PA, artesunate + pyronaridine; ASSP, artesunate + SP.

ALTRE INFEZIONI PROTOZOARIE

AMEBIASI
GIARDIASI
TRICOMONIASI

Trattamento: antibiotici nitroimidazolici -
metronidazolo

TOXOPLASMOSI

Generalmente non richiede
trattamento

In gravidanza: spiramicina oppure
pirimetamina / sulfadiazina

TRIPANOSOMIASI
(malattia del sonno)

Trattamento: **eflornitina** (inibitore
proliferazione cellulare mediante blocco
metabolismo poliamine)

LEISHMANIOSI

Trattamento: amfotericina B

CHEMIOTERAPIA DELLE ELMINTIASI

NEMATODI

- 1) **ELMINTI TRASMESSI ATTRAVERSO IL TERRENO (STH)** – ascaridi, anchilostomi, tricocefali, ossiuri, strongiloidi, trichinella
- 2) **FILARIDI** – trasmessi da zanzara, filariosi linfatica, oncocercosi



CESTODI

Taenia sginata, taenia solium, tenia dei pesci, tenia nana



TREMATODI

Schistosomi



Infezioni (percentuali della popolazione mondiale)

0 10 20 30

Trichinella

Strongiloidi

Cestodi

Schistosomi

Ossiuri

Filaria

Tricocefali

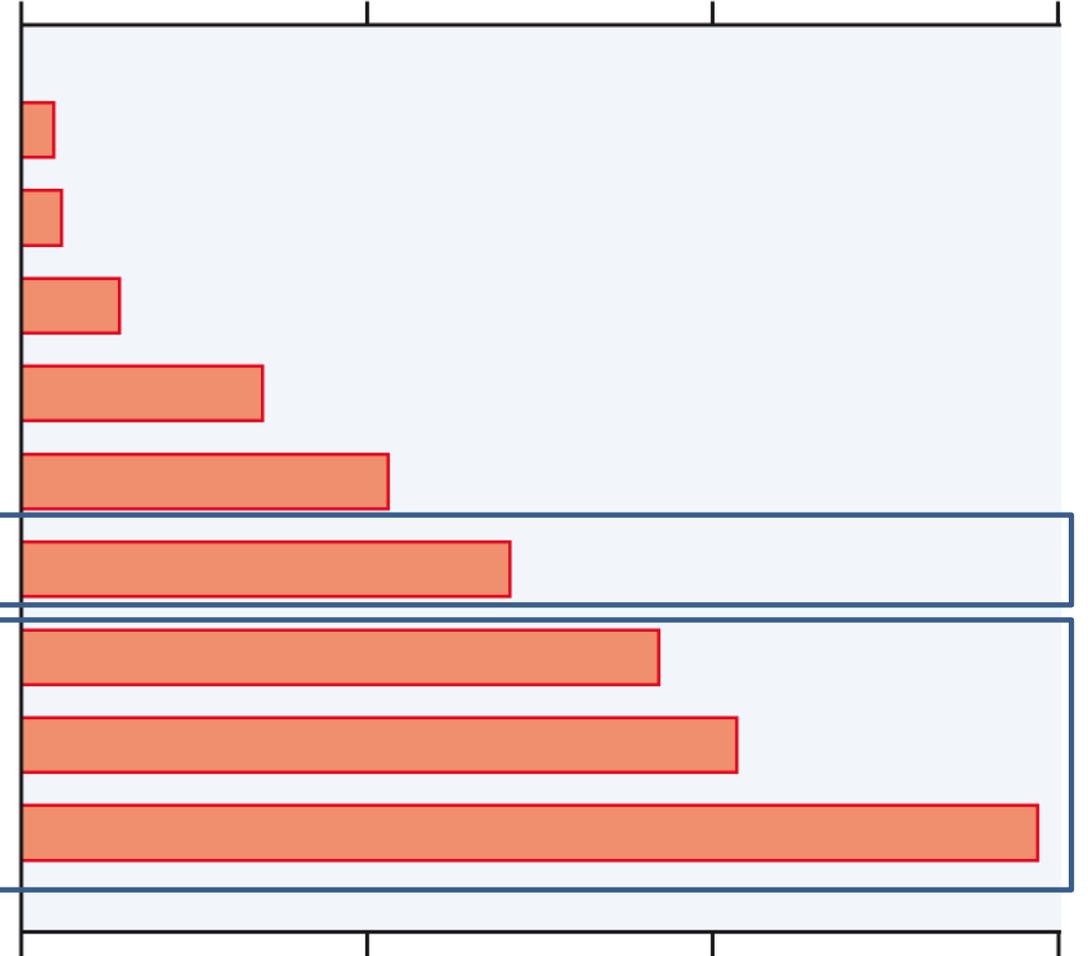
Anchilostomi

Ascaridi

0 0.6 1.2 1.8

Numero di infezioni
(miliardi)

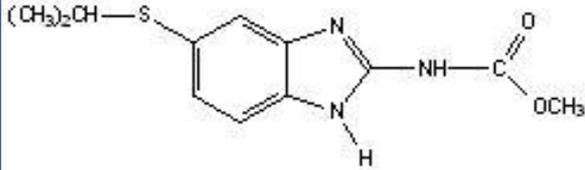
Programmi OMS per
eliminare STH da bambini
in età scolare e LF da adulti
– somministrazioni
periodiche di antelmintici



FARMACI ANTIELMINTICI

- 1) BENZIMIDAZOLI
- 2) DIETILCARBAMAZINA (DEC)
- 3) IVERMECTINA
- 4) PIRANTEL PAMOATO

BENZIMIDAZOLI



ALBENDAZOLO

Antelmintico maggiormente utilizzato

Attivo contro nematodi e cestodi intestinali [**farmaco utilizzato nei programmi OMS di controllo STH nei bambini**]. Metabolita attivo (albendazolo solfossido) che viene assorbito ed è attivo contro infezioni sistemiche. Non attivo contro trematodi. Contro le filariosi somministrato in associazione con DEC o ivermectina.

MECCANISMO D'AZIONE: inibizione della polimerizzazione dei microtuboli dei nematodi mediante legame ai microtuboli della β -tubulina (maggior affinità β -tubulina dei parassiti)

DOSAGGIO: dose singola da 400 mg, trattamento prolungato per 3 gg se infezione grave

EFFETTI COLLATERALI: farmaco con profilo di sicurezza molto buono. Ben tollerato, nell'1% dei casi può dare lievi sintomi gastrointestinali (dolore, diarrea, nausea, vomito). Se è necessario un utilizzo protratto può esserci lieve e transitoria disfunzione epatica

Teratogeno e embriotossico nell'animale. Sicurezza non testata in bambini minori di 2 anni

DIETILCARBAMAZINA

MECCANISMO D'AZIONE: innesca l'apoptosi nel parassita

UTILIZZO: farmaco di prima scelta nel trattamento della **filariosi linfatica** - trattamento ciclo di 12 giorni; programmi di controllo DEC aggiunta al sale o somministrata 1 volta all'anno in associazione a albendazolo o ivermectina

EFFETTI COLLATERALI: effetti collaterali principali sono dovuti alla reazione dell'ospite alla distruzione del parassita (febbre, ingrossamento linfonodi, scarsi, eruzioni cutanee,...). Per ridurre questi effetti il paziente può essere pretrattato con glucocorticoidi e antistaminici. Causa lesioni oculari nei pazienti con oncocercosi.

IVERMECTINA*

MECCANISMO D'AZIONE: immobilizza gli organismi colpiti con paralisi tonica dei muscoli. Attiva dei canali per il cloro attivati dal glutamato che sono presenti solo negli invertebrati. Questi canali sono presenti nei nematodi ma non nei trematodi e nei cestodi.

UTILIZZO: trattamento delle filariosi; farmaco di elezione per trattamento e programmi di controllo dell'**oncocercosi**

EFETTI COLLATERALI: effetti collaterali principali sono dovuti alla reazione dell'ospite alla distruzione del parassita (febbre, ingrossamento linfonodi, scessi, eruzioni cutanee,...). Per ridurre questi effetti il paziente può essere pretrattato con glucocorticoidi e antistaminici. Non causa lesioni oculari nei pazienti con oncocercosi. Non somministrata in bambini minori di 5 anni e in gravidanza

PIRANTEL PAMOATO

MECCANISMO D'AZIONE: bloccante neuromuscolare

UTILIZZO: trattamento ossiuri – due dosi a distanza di due settimane / igiene per tutta la famiglia

EFETTI COLLATERALI: non viene assorbito, farmaco ben tollerato. Può dare sintomi gastrointestinali lievi e transitori.

