centrocifra.gabinetto@giustiziacert.it

MINISTERO DELLA DIFESA
tdc@postacert.difesa.it

CROCE ROSSA ITALIANA – SEDE
NAZIONALE
comitato.centrale@pec.cri.it

FEDERAZIONE NAZIONALE DEGLI
ORDINI DEI MEDICI E DEGLI
ODONTOIATRI
protocollo@pec.fnomeco.it

FEDERAZIONE DEGLI ORDINI DEI
FARMACISTI ITALIANI
posta@pec.fofi.it

REGIONE VENETO – ASSESSORATO
ALLA SANITÀ
DIREZIONE REGIONALE PREVENZIONE
COORDINAMENTO INTERRREGIONALE
DELLA PREVENZIONE
chiara.ziprani@regione.veneto.it

OGGETTO: Prevenzione e controllo della malaria in Italia

Negli ultimi anni la diffusione della malaria nel mondo è stata notevolmente ridotta grazie all'attuazione di programmi di lotta e controllo promossi dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e, nel mese di aprile 2016, l'Ufficio Regionale Europeo dell'OMS ha comunicato agli Stati Membri l'eradicazione della trasmissione di malaria autoctona sul territorio della Regione Europea. Tuttavia nelle aree tropicali e sub tropicali la malaria rappresenta ancora la più importante malattia trasmessa da vettore. Nell'ultimo rapporto sulla situazione mondiale della malaria, pubblicato sempre dall'OMS, vengono riportati 95 paesi ancora con endemia malarica, circa 214 milioni di casi e 438 mila decessi (World Malaria Report, dicembre 2015).

Nei paesi non endemici la malaria continua ad essere la più importante malattia d'importazione, legata al numero crescente sia di viaggiatori internazionali sia di flussi migratori provenienti da aree endemiche. Questa malattia rappresenta dunque la principale fonte di preoccupazione da un punto di vista sanitario per le persone che si recano in paesi tropicali e sub tropicali. Così come fonte di preoccupazione continuano ad essere i casi importati poiché in zone non più endemiche possono rappresentare serbatoi di infezione per vettori competenti presenti sul territorio e permettere il riattivarsi di una trasmissione locale, come avvenuto negli ultimi anni in Grecia.

La malaria è una malattia causata da protozoi del genere *Plasmodium*; le specie responsabili dell'infezione nell'uomo, trasmesse dalla puntura di alcune specie di zanzare appartenenti al genere *Anopheles*, sono: *P. falciparum* e *P. vivax*, le specie più diffuse che causano quindi il maggior numero di casi, seguite da *P. ovale* e *P. malariae*. *P. falciparum* è la specie che presenta maggiore morbosità e mortalità.

Alle quattro specie plasmodiali sopra menzionate, in vaste aree del Sud Est Asiatico si deve aggiungere il *P. knowlesi*, specie che infetta generalmente altri primati, ma che sempre più frequentemente è stata riscontrata anche nell'uomo, causando una forma di malaria piuttosto grave.

1. SORVEGLIANZA IN ITALIA

All'inizio della seconda guerra mondiale la malaria era ancora presente su buona parte del nostro territorio, in particolare al centro sud, nelle isole maggiori e lungo le fasce costiere delle regioni nordorientali, con propaggini di ipoendemia nella Pianura Padana. I vettori provati erano le specie: *Anopheles labranchiae*, *Anopheles sacharovi* (appartenenti al complesso *maculipennis*) e *Anopheles superpictus*. La trasmissione della malaria fu praticamente interrotta a conclusione della Campagna di Lotta Antimalarica (1947-51), casi sporadici, dovuti a *Plasmodium vivax*, si verificarono in Sicilia fino agli inizi degli anni '60. Nel 1970 l'OMS include l'Italia tra i paesi indenni da malaria, tuttavia nel nostro paese per questa malattia resta in vigore la notifica obbligatoria.

Il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità mantengono attivo un sistema di sorveglianza che prevede una continua valutazione della situazione epidemiologica sia tramite l'elaborazione annuale della casistica sia attraverso il controllo dell'anofelismo residuo. L'Istituto Superiore di Sanità ha anche l'incarico di conferma microscopica di diagnosi dei casi notificati.

1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI RECENTI

Nel corso degli anni, anche in Italia, come in Europa, la malaria è diventata la malattia tropicale più frequentemente importata. Dati epidemiologici recenti, relativi al periodo 2011-2015, mostrano 3.633 casi di malaria notificati, di cui 89% con diagnosi confermata. La quasi totalità dei casi sono di importazione, i casi autoctoni riportati sono stati sette: due indotti (*P. falciparum* e *P. malariae*), tre criptici (1 di *P. falciparum* e 2 di *P. malariae*), uno sospetto da bagaglio (*P. falciparum*), uno sospetto introdotto (*P. vivax*), cioè trasmesso da vettori indigeni (Allegato 1). Il 70% dei casi si sono verificati nel genere maschile e il 45% nella fascia di età 24-44 anni. Tra i cittadini italiani si sono riscontrati il 20% dei casi di cui il 41% in viaggio per lavoro, il 22% per turismo, il 21 % per volontariato/missione religiosa. Gli stranieri rappresentano l'80%, per quanto

riguarda questi ultimi l'81% dei casi sono da registrarsi tra immigrati regolarmente residenti in Italia e tornati nel paese di origine in visita a parenti ed amici, definiti in letteratura come Visiting Relatives and Friends e indicati con l'acronimo VRFs, il 13% tra immigrati al primo ingresso.

La specie di plasmodio predominante è risultata *P. falciparum*, con l'82% dei casi segnalati, seguita da *P. vivax* (12%), *P. ovale* (4%), *P. malariae* (2%); rare le infezioni miste (0,4%). Il 92% dei casi sono originati dal continente africano (soprattutto da paesi dell'Africa occidentale), il 7% da quello asiatico, lo 0,6% da paesi dell'America centro meridionale e lo 0,1% dall'Oceania (Papua-Nuova Guinea); in questi ultimi tre continenti predomina il *P. vivax*. I decessi sono stati in totale quattro, dovuti ad infezioni da *P. falciparum* acquisite in Africa.

1.2 OBIETTIVI DELLA SORVEGLIANZA E ATTUALI CRITICITÀ DEL SUO FUNZIONAMENTO

La Figura 1 mostra la distribuzione percentuale 2011-2015 dei casi di malaria per regione di notifica in cui si evidenzia che la maggior parte dei casi sono notificati nelle regioni del centro-nord. Tuttavia relativamente allo stesso periodo, una recente analisi effettuata dal Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità che ha messo a confronto i dati di notifica con quelli di ospedalizzazione disponibili sul Nuovo Sistema Informativo Sanitario del Ministero della Salute (NSIS) in cui è riportata la diagnosi di malaria (codice ICD9-CM: 084), ha evidenziato che le notifiche per alcune regioni, in particolare del centro-sud, potrebbero essere sottostimate. Questo è anche suggerito dalle frequenti richieste da parte di Presidi Ospedalieri all'Istituto Superiore di Sanità, per la conferma di diagnosi microscopica di casi per i quali non è poi stata mai inviata la relativa scheda di notifica. Al problema della sotto-notifica si aggiunge anche il problema della tempestività in quanto non è raro che alcune notifiche siano inviate al Ministero della Salute anche oltre 6 mesi dalla diagnosi effettuata dal Presidio Ospedaliero. Quindi, una maggiore sensibilizzazione dei Servizi Sanitari Locali circa la segnalazione dei casi permetterebbe di avere un sistema di sorveglianza più affidabile ed efficace.

Vale la pena di sottolineare, infatti, che l'aggiornamento della situazione epidemiologica della malaria nel nostro paese è un fattore essenziale per fornire informazioni adeguate per la prevenzione di questa malattia ai viaggiatori diretti verso paesi tropicali e sub-tropicali e per orientare e ottimizzare misure di controllo in caso di eventi autoctoni introdotti (Allegato 2), considerando che il principale vettore indigeno, *Anopheles labranchiae*, è ancora presente sul territorio nazionale e, nel periodo giugno-ottobre, in alcune aree può raggiungere anche densità elevate.

2. MISURE DI PREVENZIONE PER I VIAGGIATORI DIRETTI IN AREE AD ENDEMIAMALARICA

2.1 PROFILASSI COMPORTAMENTALE

L'adozione di misure di protezione personale che comprendono l'impiego di zanzariere, repellenti cutanei ed ambientali ed indumenti adatti, da sole garantiscono un certo grado di protezione riducendo il rischio di contrarre la malaria.

Le abitudini notturne delle zanzare anofele aumentano il rischio di contrarre questa malattia particolarmente nel periodo che va dal tramonto all'alba, pertanto, per difendersi dalle loro punture si consiglia di:

- evitare, se possibile, di soggiornare all'aperto nelle ore in cui le zanzare anofele sono attive;
- indossare abiti di colore chiaro (i colori scuri e quelli accesi attirano gli insetti), con maniche lunghe e pantaloni lunghi che coprano la maggior parte del corpo;
- applicare sulla cute esposta repellenti per insetti a base di DEET (N,N-diethyl-n-toluamide), o di KBR (Icaridina), ripetendo, se necessario, ad esempio in caso di sudorazione intensa, l'applicazione come da etichetta (i repellenti di origine naturale, poi amplificati industrialmente, come il PMD (Citrodio) o l'AMP (IR3535), possono rappresentare una valida alternativa ai precedenti in zone di basso rischio);
- alloggiare preferibilmente in edifici ben costruiti e in buono stato di conservazione e che offrano sufficienti garanzie dal punto di vista igienico-sanitario;
- dormire preferibilmente in stanze dotate di condizionatore d'aria ovvero, in mancanza di questo, di zanzariere alle finestre, verificando che queste siano in buono stato e ben chiuse.
- Se si trascorre la notte in ambienti privi delle suddette protezioni, si consiglia l'uso di zanzariere da letto, rimboccandone i margini sotto il materasso e controllando che nessuna zanzara sia rimasta imprigionata all'interno. Qualora necessario risulta molto utile impregnare le zanzariere con insetticidi a base di piretroidi.
- In assenza di zanzariere e d'impianti di aria condizionata nella struttura abitativa, spruzzare insetticidi a base di piretro o di suoi derivati nelle stanze di soggiorno e nelle stanze da letto, oppure usare diffusori di insetticida (operanti a corrente elettrica o a batterie, a piastrelle o liquidi) che contengano derivati del piretro (ricordarsi di areare bene i locali prima di soggiornarvi). Nel caso si soggiornasse all'aperto dopo il tramonto, come ad esempio in verande, sotto porticati, in terrazze o giardini, possono essere utilizzate le spirali antizanzare (i cui combustibili emettono fumi che possono risultare tossici al chiuso) o altri presidi a fiamma libera, tenendo conto che tutti questi formulati tengono lontane le zanzare solo in un'area di pochi metri quadrati.

Tabella 1. Rischio di malaria e tipo di prevenzione (da: International travel and health, OMS, <http://www.who.int/ith/en/>, ultimo aggiornamento 2016).

TIPOLOGIA	RISCHIO MALARIA	TIPO DI PREVENZIONE
TIPO A	Rischio molto limitato di trasmissione	Solo protezione dalle punture di zanzare
TIPO B	Rischio di trasmissione da <i>P. vivax</i> soltanto	Protezione dalle punture di zanzare + chemioprolissi con cloroquina o con doxiciclina o atovaquone-proguanile o meflochina (scegliere sulla base della sensibilità del parassita, degli effetti collaterali e delle controindicazioni) ^{a)}
TIPO C	Rischio di trasmissione da <i>P. falciparum</i> con resistenza alla cloroquina e sulfadossina-pirimetamina	Protezione dalle punture di zanzare + chemioprolissi con: atovaquone-proguanil o doxiciclina o meflochina (scegliere sulla base della farmacoresistenza, effetti collaterali e controindicazioni) ^{a)}
TIPO D	Rischio di <i>P. falciparum</i> in combinazione con multi resistenza	Protezione dalle punture di zanzare + chemioprolissi con: atovaquone-proguanil o doxiciclina o meflochina (scegliere sulla base della farmacoresistenza, degli effetti collaterali e delle controindicazioni) ^{a,b)}

NOTE

- a) In alternativa, quando viaggiano in aree ricche con basso rischio di infezione da malaria, la prevenzione delle punture di zanzare può essere combinata con trattamento di emergenza stand-by (SBE-T).
- a),b) In alcune aree con malaria multi-resistente, la chemioprolissi con meflochina non è più raccomandata. Al momento sono la Cambogia, la Tanzania e Myanmar sud-orientale.

Tabella 2. Criteri di esclusione temporanea dalla donazione di sangue ed emocomponenti relativamente alla malaria (Decreto del 2 novembre 2015, Allegato III).

13	Malaria	<p>Criteri per l'accettazione per la donazione di emocomponenti cellulari e plasma per uso clinico (*):</p> <p>1. soggetti che hanno vissuto per un periodo di 6 mesi o più (continuativi) in zona endemica in qualsiasi momento della loro vita questi soggetti non possono donare fino a quando non venga effettuato uno specifico test immunologico, con esito negativo, in quanto a rischio di essere diventati portatori asintomatici del parassita malarico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • devono essere sospesi dalle donazioni per almeno 6 mesi dall'ultimo soggiorno, di qualsiasi durata, in zona ad endemia malarica; • possono essere accettati come donatori se risulta negativo un test immunologico per la ricerca di anticorpi anti-malarici, eseguito almeno 6 mesi dopo l'ultima visita in area ad endemia malarica; • se il test risulta ripetutamente reattivo, il donatore è sospeso per 3 anni; successivamente può essere rivalutato, e accettato per la donazione se il test risulta negativo. <p>2. soggetti che hanno sofferto di malaria, soggetti che hanno sofferto di episodi febbrili non diagnosticati compatibili con la diagnosi di malaria, durante un soggiorno in area ad endemia malarica o nei 6 mesi successivi al rientro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • devono essere sospesi dalle donazioni per almeno 6 mesi dalla cessazione dei sintomi e dalla sospensione della terapia; • possono essere accettati come donatori se risulta negativo un test immunologico per la ricerca di anticorpi anti-malarici, eseguito almeno 6 mesi dopo la cessazione dei sintomi e la sospensione della terapia; • se il test risulta ripetutamente reattivo, il donatore è sospeso per 3 anni; successivamente può essere rivalutato, e accettato per la donazione se il test risulta negativo. <p>3. Tutti gli altri soggetti che hanno visitato un'area ad endemia malarica e che non hanno sofferto di episodi febbrili o di altra sintomatologia compatibile con la diagnosi di malaria durante il soggiorno o nei 6 mesi successivi al rientro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • possono essere accettati come donatori se sono passati almeno 6 mesi dall'ultima visita in un'area ad endemia malarica, e se risultano negativi a un test immunologico per la ricerca di anticorpi anti-malarici; • se il test risulta ripetutamente reattivo, il donatore è sospeso per 3 anni; successivamente può essere rivalutato e accettato per la donazione se il test risulta negativo; • se il test non viene effettuato, il soggetto può donare se sono passati almeno 12 mesi dall'ultima visita in un'area ad endemia malarica. <p>(*): I test e i periodi di sospensione possono essere evitati in caso di donazione di solo plasma da avviare alla produzione industriale di farmaci emoderivati.</p>
----	---------	---

5.2 TEMPISTICA DEL FLUSSO INFORMATIVO

La procedura di segnalazione per i casi importati, per i casi di decesso e, come già detto, per i casi di recidiva e recrudescenza va eseguita entro 5 giorni (48 più 72 ore) dalla diagnosi effettuata da parte del Presidio Ospedaliero (Figura 2).

Nell'evenienza di un caso di malaria confermato che si presuma essere autoctono, anche indotto, la procedura di segnalazione va eseguita entro 24 ore dalla diagnosi, per vie brevi (telefono, fax, posta elettronica), al fine di attivare rapidamente l'inchiesta epidemiologica.

(*) Ministero della Salute

Spedire a: Direzione Generale Prevenzione Sanitaria, Ufficio 5 - Prevenzione delle malattie trasmissibili e praffassi internazionale, Viale Giorgio Ribotta, 5, Roma-00144

Contatti presso DGPRE, Ufficio 5: recapiti telefonici 06 5994 3905; fax: 06 5994 3096. Indirizzo di posta elettronica: malinf@sanita.it

(**) Istituto Superiore di Sanità

Spedire a: Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299, 00161-Roma, **specificando nell'intestazione "Notifica per malaria"**.

Contatti presso Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità: recapiti telefonici (5 interni) 06.49902301/2303/3108/2373/2309; Fax: 06.49903561. Indirizzo di posta elettronica: sorveglianza.malaria@iss.it

DEFINIZIONE DI CASO

Viene definito caso di malaria un soggetto sintomatico, paucisintomatico o asintomatico nel quale venga riscontrata la presenza di parassiti malarici con le metodiche diagnostiche sotto riportate. Va tenuto presente che, a differenza della precedente normativa viene enfatizzata la possibilità di riscontro di plasmodi malarici in soggetti apparentemente sani nel corso di indagini epidemiologiche, i quali in assenza di opportuno trattamento possono costituire potenziali serbatoi d'infezione.

CRITERI DIAGNOSTICI	
Criterio clinico	<p>il sospetto clinico di malaria deve essere elevato in caso di comparsa di una sindrome febbrile con andamento intermittente, accompagnato da cefalea, mal di schiena, brividi scuotenti, sudorazione profusa, mialgie, nausea, vomito. Vista la possibile evoluzione grave, il sospetto di malaria deve essere considerato un'urgenza medica e deve ricevere una conferma della diagnosi tramite i test di laboratorio entro 24 ore.</p> <p>Si deve anche tener conto che la malaria, soprattutto nelle fasi iniziali, può mostrare sintomi sovrapponibili a quelli di molte altre infezioni causate da batteri, virus o da altri parassiti, ed inoltre che il quadro clinico può presentarsi fortemente atipico in soggetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sottoposti a chemioprophylassi a dosaggi inadeguati o utilizzando farmaci non più efficaci per fenomeni di resistenza; • parzialmente immuni perché originari da aree endemiche; • appartenenti alla fascia di età della prima infanzia. <p>In aggiunta, nel caso di malaria da trasfusione il tempo di comparsa della sintomatologia, normalmente molto breve, e la sua gravità possono dipendere dalla quantità di parassiti trasfusi. In un certo numero di soggetti originari da aree endemiche si possono riscontrare parassiti malarici anche in assenza di sintomatologia in seguito all'acquisizione, dopo ripetute infezioni malariche, di risposta immunitaria nei confronti del plasmodio (immunità adattativa).</p>
Criterio epidemiologico	<p>la diagnosi di malaria dovrebbe essere presa in considerazione per tutti i soggetti originari da zone endemiche o che vi abbiano soggiornato, anche per un breve periodo, negli ultimi 36 mesi.</p>
Criterio di laboratorio	<p>il caso di malaria va sempre confermato in laboratorio con la ricerca diretta dei parassiti in campioni di sangue periferico. La diagnosi emoscopica rappresenta ancora il metodo di elezione per la diagnosi di malaria e sebbene siano disponibili altri metodi diagnostici questi devono affiancare e non sostituire l'esame microscopico, nonostante la definizione di caso del Centro Europeo per il controllo delle malattie (ECDC), successivamente riportata.</p> <p><u>Diagnosi microscopica:</u> la diagnosi viene effettuata su preparati ematici (striscio sottile e goccia spessa) di sangue periferico che nei casi sintomatici va prelevato alcune ore dopo l'accesso febbrile. La presenza di una o più forme di sviluppo del plasmodio (trofozoiti, schizonti, gametociti) all'interno delle emazie è indice di positività. Il risultato dell'esame può definirsi invece negativo quando non sia stato identificato alcun parassita all'osservazione di almeno 100-200 campi microscopici in goccia spessa e 400-800 su striscio sottile (obiettivo 100x ad immersione). Per i casi clinici sospettati di aver contratto la malaria, ma i cui campioni di sangue non mostrano la presenza di parassiti, prima di una diagnosi di esclusione lo striscio va ripetuto ogni 12/24 ore per 3 giorni consecutivi.</p> <p><u>Altri metodi diagnostici:</u> sono da considerarsi ormai di uso comune i test rapidi immuno-cromatografici per la ricerca di antigeni solubili del parassita (RDTs) e l'analisi molecolare che identifica la specie mediante PCR. Questi test possono supportare la diagnosi microscopica ma non sostituirla.</p>
CLASSIFICAZIONE DEL CASO	
Possibile	Caso in cui siano soddisfatti il criterio clinico ed il criterio epidemiologico.
Confermato	Caso che soddisfa anche il criterio di laboratorio (diagnosi microscopica).