

Gestione clinica della malaria nel paziente HIV positivo.

Clinical management of malaria in HIV positive patients.

Francesca Iannuzzi¹, Luca Bisi¹, Paolo Bonfanti^{1,2}

¹Struttura Complessa di Malattie Infettive, Ospedale San Gerardo, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Monza; ²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Autore per la corrispondenza:

Francesca Iannuzzi
Struttura Complessa di Malattie Infettive
ASST di Monza, Ospedale San Gerardo
Via Pergolesi 33, Monza

f.iannuzzi@asst-monza.it

Keywords:
Malaria; HIV, Interazioni farmacologiche

Conflitto di interessi:
nessuno

JHA 2021; 6(4): 80-85

DOI: 10.19198/JHA31525

Riassunto

Vi è un'estesa sovrapposizione geografica tra malaria e infezione da HIV nell'Africa Sub-Sahariana e, in minor misura, nel Sud-Est Asiatico. In Europa e Nord America i casi di malaria nei pazienti HIV positivi sono limitati ai viaggiatori in aree malariche senza idonea profilassi.

La co-infezione malaria-HIV (CMH) comporta un aumento della viremia e una riduzione del numero dei linfociti CD4+, l'incremento della parassitemia e della frequenza di gametocitemia persistente, più frequenti complicanze da malaria grave e mortalità più elevata. La CMH in gravidanza aumenta il rischio di complicanze perinatali (parto pre-termine, aumentata mortalità neonatale, anemia grave).

Nella scelta del trattamento antimalarico è necessario tenere in considerazione le numerose interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale. In generale gli inibitori delle proteasi e gli NNRTI sono i farmaci con il maggior numero di interazioni farmacologiche con le terapie di combinazione a base di derivati dell'artemisinina. L'allungamento del tratto QT è l'evento avverso più frequente e che richiede un monitoraggio ECG più attento nei pazienti in trattamento antiretrovirale.

Il paziente con infezione da HIV necessita pertanto un attento monitoraggio degli effetti collaterali in corso di terapia e rivalutazione nelle settimane successive per assicurarsi l'efficacia del trattamento antimalarico.

Abstract

There is extensive geographical overlap between malaria and HIV infection in Sub-Saharan Africa and, to a lesser extent, Southeast Asia. In Europe and North America, malaria cases in HIV-positive patients are limited to travellers in malarial areas without appropriate prophylaxis.

Malaria-HIV co-infection (MHC) results in increased viremia and reduced CD4+ counts, increased parasitaemia and frequency of persistent gametocytaemia, more frequent severe malaria complications and higher mortality. MHC in pregnancy increases the risk of perinatal complications (pre-term delivery, increased neonatal mortality, severe anaemia).

Numerous drug interactions with antiretroviral therapy must be considered when choosing antimalarial treatment. In general, protease inhibitors and NNRTIs are the antiretrovirals with the highest number of drug interactions with artemisinin-based combination therapies. QT prolongation is the most frequent adverse event, requiring closer ECG monitoring in patients on antiretroviral therapy.

MHC patients therefore need careful monitoring of side effects during therapy and closer follow-up to ensure successful antimalarial treatment.

Background

Nel 2019, secondo l'ultimo World Malaria Report della WHO (1), si sono registrati 228 milioni di casi di malaria, gravati da 405.000 morti. Il 93% dei casi di malaria e il 94% delle morti si è registrata in Africa, in particolare nella regione Sub-Sahariana, ove la WHO stima vi siano circa 25,4 milioni di persone affette da HIV (2). Entrambe le patologie colpiscono la parte più povera della popolazione, resa vulnerabile dalla mancanza di accesso ai servizi e alle informazioni sanitarie.

In Europa e Nord America i casi di malaria nei pazienti HIV positivi sono limitati ai viaggiatori in aree malariche, per ricongiungimento con i familiari o per turismo, senza idonea profilassi.

I bambini e le donne gravide sono a maggior rischio di morbilità e morte da malaria e le donne in età fertile rappresentano in Africa sub-sahariana il gruppo più a rischio di contrarre l'infezione da HIV. Si stima che ogni anno circa un milione di gravidanze in Africa sub-sahariana siano complicate dalla co-infezione malaria-HIV (3). La co-infezione in gra-

vidanza espone al rischio di basso peso alla nascita, parto pretermine, più elevata mortalità neonatale, infezione malarica placentare, anemia severa e aumentato rischio di trasmissione verticale di HIV (4). Vi sono numerose aspetti patogenetici e clinici che legano l'infezione da malaria e la malattia da HIV:

- La malaria nei soggetti HIV-positivi determina un incremento della viremia e una riduzione della conta dei linfociti CD4+, inducendo potenzialmente a un peggioramento della salute del singolo e incrementando la possibilità di trasmissione di HIV nella popolazione (5).
- I soggetti HIV-positivi con malaria hanno parassitemie più elevate rispetto ai soggetti senza infezione da HIV (6).
- i soggetti HIV positivi con malaria asintomatica albergano più frequentemente gametociti di plasmodio rispetto agli HIV negativi, rappresentando quindi una fonte di trasmissione di malaria nelle regioni endemiche (7).
- Nella co-infezione malaria/HIV si osservano più frequentemente, rispetto alla popolazione sieronegativa, le complicanze dell'infezione malarica: anemia grave (nel 25% dei casi), malaria cerebrale (nel 14,4% dei casi), coma, convulsioni e insufficienza renale acuta (6).
- Vi è una relazione tra la gravità dell'immunosoppressione e la gravità della malaria. Il rischio di avere una malaria grave è sei volte più alto nei pazienti con conta di CD4+ inferiore a 200/ml rispetto ai pazienti con più di 500/ml (8).
- I pazienti HIV positivi sono più soggetti alla recrudescenza della malaria (9).
- La mortalità da malaria grave nei pazienti co-infetti è più elevata rispetto ai pazienti senza l'infezione da HIV (10) (11).

Gestione del paziente HIV positivo con malaria

Nel luglio 2021 la WHO ha pubblicato le nuove linee guida per la gestione della malaria (12) senza franche modifiche rispetto alle indicazioni del 2015 per i pazienti con infezione da HIV. Vi sono infatti studi limitati su come l'infezione da HIV modifichi la risposta terapeutica al trattamento con i derivati dell'artemisinina (ACT, artemisinin-based combination therapy). Alcuni studi hanno suggerito che l'immunosoppressione stessa da HIV sia responsabile di una risposta inadeguata ai trattamenti anti-malarici (13), ma al momento non vi sono evidenze

sufficienti per modificare le indicazioni al trattamento o i dosaggi dei farmaci.

Le indicazioni della WHO hanno pertanto il livello di evidenza di "Good practice statement":

- nei soggetti con HIV/AIDS e malaria non complicata evitare la somministrazione di artesunate + sulfadoxina/pirimetamina se contemporaneamente sono in trattamento profilattico con cotrimoxazolo
- evitare la somministrazione di artesunate+ amiodaquina nei pazienti in trattamento con efavirenz o zidovudina.

La somministrazione contemporanea di sulfadoxina/pirimetamina e cotrimoxazolo è gravata da effetti da tossicità da sulfamidici.

Gli effetti collaterali del trattamento con artesunate e amodiaquina, che includono neutropenia, malessere e anoressia sono risultati più frequenti nei pazienti che assumono terapia antiretrovirale. Amiodaquina ed efavirenz sono associati a importante incremento delle transaminasi, mentre l'associazione con zidovudina incrementa il rischio di tossicità midollare.

Poiché i pazienti HIV-positivi sono più a rischio di complicanze e malaria grave, WHO consiglia, nel caso in cui si sospetti la malaria e non vi sia la possibilità di diagnosi microbiologica, di iniziare un trattamento antimalarico empirico.

I pazienti con coinfezione HIV e TB in trattamento con rifampicina sono esposti a una diminuzione della dose di artemeter, diidroartemisinina e lumefantrina rispettivamente di nove, sei e tre volte. Inoltre, la concomitante somministrazione di rifampicina e chinino è associata a una significativa riduzione dell'esposizione al chinino e un tasso di recrudescenza aumentato di cinque volte. Similmente la somministrazione contemporanea di rifampicina e meflochina riduce di tre volte l'esposizione alla meflochina. Tuttavia, WHO ritiene che non vi siano sufficienti evidenze per incrementare il dosaggio pro chilo di questi farmaci. I pazienti rimangono quindi a maggior rischio di recrudescenza dell'infezione malarica e devono essere attentamente monitorati.

Le linee guida EACS per la gestione dell'infezione da HIV pubblicate nell'ottobre 2021 (14) non pongono indicazioni specifiche per la gestione della malaria in HIV, ma riassumono le interazioni farmacologiche tra HAART e trattamenti antimalarici da tenere in considerazione.

Tabella 1. Interazione tra i principali antiretrovirali e i trattamenti antimalarici. Fonte dei dati www.hiv-druginteractions.org

	Artemisinina	Lumefantrina	Amodiaquina	Meflochina	Piperachina	Sulfadoxina/ Pirimetamina	Atovaquone	Proguanil	Chinino	Primachina	Cloroquina	Doxiciclina
Abacavir												
Atazanavir/ritonavir	↑	↑ a	↑	↑ a	↑ a		↓	↓d	↑ a	= a	↑ a	
Atazanavir/cobicistat	↑	↑ a	↑	↑ a	↑ a				↑ a	= a	↑ a	
Bictegravir/Emtricitabina /tenofovir alafenamide	↓				↑	=					↑	
Cabotegravir												
Cabotegravir/rilpivirina	↓	= a		= a	= a				= a	= a	= a	
Darunavir/cobicistat	↑	↑		↑	↑ a				↑		↑	
Darunavir/cobicistat/em tricitabina/tenofovir alafenamide	↑	↑		↑	↑ a	=			↑		↑	
Darunavir/ritonavir	↑	↑	↑	↑	↑ a		↓ d	↓d	↑		↑	
Dolutegravir/abacavir/la mivudina						=						
Dolutegravir						=						
Dolutegravir/lamivudina						=						
Dolutegravir/rilpivirina	↓	= a		= a	↑ a				= a	= a	= a	
Doravirina	↓				↑							
Doravirina/lamivudina/t enofovir- DF	↓				↑	=						
Efavirenz	↓	↓	↑ c	↓	↓		↓ d	↓d	↓	= b	↑↓	↓
Elvitegravir/Cobicistat/E mtricitabina/tenofovir alafenamide	↑	↑		↑	↑ a	=			↑		↑	
Elvitegravir/Cobicistat/E mtricitabina/tenofovir- DF	↑	↑		↑	↑ a	=			↑		↑	
Emtricitabina/tenofovir alafenamide						=						
Emtricitabina/tenofovir- DF						=						
Etravirina	↓↓	↓	↓	↓	↓		↓ d	↓d	↓	= b	↓	↓
Fostemsavir	↓	= a		= a	= a				= a	= a	= a	
Ibalizumab												
Lamivudina						=						
Lopinavir/ritonavir	↑	↑ a	↑	↓	↑ a		↓ d	↓d	↑ a	= a	↑ a	
Maraviroc	↓								↑			
Nevirapina	↓↓	↓	↓ c	↓	↓		↓ d	↓d	↓	= b	↓	↓
Raltegravir												
Rilpivirina/Emtricitabina /tenofovir alafenamide	↓	↓		= a	↑ a	=			= a	= a	= a	
Rilpivirina/Emtricitabina /tenofovir- DF	↓	↓		= a	↑ a	=			= a	= a	= a	
Rilpivirina	↓	↓		= a	↑ a				= a	= a	= a	
Ritonavir	↑		↑	↓	↓		↓	↓d	↑			
Zidovudina			= b			= b	↑ b			= b		

Non interazioni farmacologiche attese
Potenziali deboli interazioni farmacologiche
Potenziali interazioni farmacologiche
Farmaci da non co-somministrare

a: rischio di allungamento del QT
 b: potenziale tossicità midollare
 c: tossicità epatica
 d: consigliata assunzione con pasto grasso per incrementare l'assorbimento

↑ Potenziale esposizione più elevata al farmaco antimalarico
 ↓ Potenziale esposizione inferiore al farmaco antimalarico
 = non effetti significati sull'esposizione all'antimalarico o all'antiretrovirale
 ↓↓ Potenziale esposizione ridotta all'antiretrovirale
 ↑↑ Potenziale esposizione più elevata all'antiretrovirale

Non vi è menzione della malaria nelle Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus, aggiornate al 2020 dalla IDSA (15).

Trattamento della malaria non complicata da P. falciparum

Il trattamento indicato da WHO per la malaria non complicata nei pazienti HIV-positivi è lo stesso indicato per la popolazione generale, con le accortezze indicate sopra.

Vengono quindi fortemente raccomandati per il trattamento della malaria non complicata da P.falciparum gli ACTs:

- artemeter + lumefantrina,
- artesunate + amodiaquina,
- artesunate + meflochina,
- diidroartemisinina + piperachina,
- artesunate + sulfadoxina/pirimetamina.

Il trattamento per os è della durata di tre giorni, non vi sono evidenze che trattamenti più lunghi nei

pazienti HIV positivi migliorino l'outcome. È necessario però tenere conto delle crescenti resistenze agli ACTs nel sud-est asiatico. In tal caso la scelta dell'antimalarico andrà fatta in base alla conoscenza delle resistenze locali. Ad esempio, sono segnalate resistenze a meflochina e artesunate in Cambogia e nella parte orientale della Thailandia e Myanmar. La lumefantrina condivide alcune cross-resistenze con la meflochina ed è segnalata resistenza a piperachina in Cambogia.

L'ATCs di riferimento in Europa è diidroartemisina + piperachina. Tale combinazione è stata scelta poiché nei trial clinici ha mostrato un tasso di fallimento terapeutico inferiore al 5%, ha una emivita più lunga di artemeter/lumefantrina e rispetto a questa, nei trial clinici, si sono verificati un minor numero di re-infezioni nelle successive 9 settimane. Inoltre, non vi sono differenze significative rispetto a artemeter/lumefantrina in termini di allungamento del tratto QT o di comparsa di aritmie cardiache (16).

Le interazioni farmacologiche più significative sono con gli inibitori delle proteasi poiché si assiste nella maggior parte dei casi a un incremento dell'esposizione all'antimalarico con conseguente potenziale incremento degli effetti collaterali. La somministrazione con gli NNRTI induce invece una riduzione di esposizione agli antimalarici con possibile rischio di fallimento terapeutico. Non vi sono interazioni significative con i backbone e gli inibitori delle integrasi.

Attenzione andrà posta nei pazienti che assumeranno i farmaci long-acting cabotegravir e rilpivirina per possibile la riduzione dell'esposizione a cabotegravir.

Infine, bisogna prestare particolare attenzione al monitoraggio dell'ECG nei pazienti che assumono piperachina con i PI, NNRTI, fostemsavir o elvitegravir/cobicistat per il noto effetto sull'allungamento del QT.

Le formulazioni contenute bictegravir o dolutegravir con TDF, TAF, 3TC o ABC sono quelle con il profilo di interazioni più favorevoli e minor impatto sull'aspetto di conduzione cardiaca.

La figura 1 mostra le interazioni farmacologiche tra antimalarici e i principali antiretrovirali.

Il trattamento più utilizzato nell'Africa Sub Sahariana è artemeter/lumefantrina. Nei bambini HIV positivi in trattamento con lopinavir/ritonavir si è assistito a un ridotto rischio di recrudescenza della

malaria rispetto ai bambini che assumono NNRTI per una incrementata esposizione della lumefantrina indotta da lopinavir/ritonavir, senza effetti collaterali significativi (12).

Invece nei pazienti pediatrici e adulti in trattamento con efavirenz si è assistito a un decremento da due a quattro volte dell'esposizione a lumefantrina con tassi elevati di recrudescenza dell'infezione malaria. WHO suggerisce uno stretto monitoraggio dei pazienti senza tuttavia indicare un aumento dei dosaggi di artemeter/lumefantrina.

Trattamento della malaria non complicata da *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. Knowlesi*

Gli ACTs sono il trattamento di prima scelta anche per la malaria non complicata da plasmodi non falciparum.

La cloroquina è indicata nel trattamento della malaria da *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. Knowlesi* solo nelle aree in cui non vi è nota resistenza. Il trattamento effettuato sia con ACTs sia con cloroquina dovrà essere seguito dalla somministrazione di primachina, previo dosaggio della G6PD.

La co-somministrazione di cloroquina con PI, rilpivirina, fostemsavir e cabotegravir andrà monitorata per possibile allungamento del tratto QT. Non vi sono interazioni significative che incrementano e decrementano l'esposizione all'antimalarico o agli antiretrovirali.

Durante la somministrazione di primachina particolare attenzione andrà prestata ai pazienti che assumono atazanavir e lopinavir/ritonavir per rischio di allungamento del tratto QT, efavirenz, etravirina, nevirapina e zidovudina per potenziale incremento dei metaboliti emotossici.

Trattamento della malaria grave

Il trattamento della malaria grave si basa sull'utilizzo di artesunate e.v. oppure, quando non disponibile idoneo accesso venoso, sulla somministrazione di artemeter intramuscolo. Nel paziente HIV-positivo gli inibitori delle proteasi possono indurre un incremento delle esposizioni ad artesunate, mentre gli NNRTI possono diminuirlo. Il trattamento parenterale dovrà poi essere seguito da un ciclo di trattamento con ACTs appena il paziente sarà in grado di deglutire.

Il trattamento con chinino andrà riservato solo nei casi di indisponibilità di artesunate o artemeter. Il concomitante trattamento con lopinavir/ritonavir

riduce la AUC del chinino del 56%, tuttavia non vi sono indicazioni per l'incremento di dosaggio dell'antimalarico. È necessario il monitoraggio dell'ECG per rischio di allungamento del QT se il chinino viene somministrato nei pazienti che assumono atazanivir, rilpivirina, fostemsavir o cabotegravir.

Profilassi antimalarica nei viaggiatori internazionali

Le profilassi farmacologiche possibili per i viaggiatori in zone endemiche sono con meflochina, cloroquina + proguanil (solo per le zone con attestata sensibilità alla cloroquina), doxiciclina e atovaquone/proguanil.

Doxiciclina è il farmaco con il profilo di interazioni farmacologiche più favorevole nel paziente in trattamento con antiretrovirali. Se si optasse per la profilassi con atovaquone/proguanil è necessario tener presente che lopinavir/ritonavir, efavirenz e etravirina riducono significativamente l'esposizione sia di atovaquone sia di proguanil con rischio di fallimento nella profilassi.

Infine, il trattamento profilattico con meflochina

richiede il monitoraggio dell'ECG nei pazienti che assumono inibitori delle proteasi, rilpivirina, fostemsavir o cabotegravir.

Conclusioni

La malaria va sempre sospettata in tutti i pazienti HIV-positivi con sintomatologia compatibile che hanno viaggiato in aree endemiche. È di fondamentale importanza nell'iter diagnostico prendere in considerazione la malaria da *P.vivax* e *P.ovale* nei pazienti originari da paesi endemici, o nei viaggiatori che non hanno effettuato la profilassi e che possono riattivare l'infezione anche a distanza di anni.

La malaria nel paziente HIV-positivo è gravata da maggior morbilità e mortalità rispetto alla popolazione generale. Ne consegue la necessità di diagnosi e trattamento tempestivo.

Le numerose interazioni farmacologiche impongono uno stretto monitoraggio dei pazienti in corso di trattamento e una sorveglianza attiva delle possibili recrudescenze, vista la più alta frequenza di tale evento nel paziente HIV-positivo. ■

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. World Malaria Report 2019. <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>. [Online]
2. WHO 2020. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/key-facts-hiv-2020.pdf?sfvrsn=582c3f6e_13. [Online]
3. González R, Ataíde R, Nanihe D, Menéndez C, Mayor A. *HIV and malaria interactions: where do we stand? Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10:153–165.
4. Brentlinger PE, Behrens CB, Micek MA. *Challenges in the concurrent management of malaria and HIV in pregnancy in sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis.* 2006; 6:100–111.
5. Abu-Raddad LJ, Patnaik P, Kublin JG. *Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa. Science.* 2006; 314: 1603–1606.
6. Mahittikorn A., Kotepui KU., De Jesus Milanez G., Ramirez Masangkay F., Kotepui M. *A meta analysis on the prevalence and characteristics of severe malaria in patients with Plasmodium spp. and HIV co-infection. Nature portfolio.* 2021; 11: 16655.
7. Stiffler, D. M., Oyieko, J., Kifude, C. M., Rockabrand, D. M., Luckhart, S., Stewart, A. *HIV-1 infection is associated with increased prevalence and abundance of Plasmodium falciparum gametocyte-specific transcripts in asymptomatic adults in western Kenya. Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 600106.
8. Whitworth, J., Morgan, D., Quigley, M., Smith, A., Mayanja, B., Eotu, H., et al. *Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. Lancet.* 2000; 356: 1051–1056.
9. Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, et al. *HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya. J Infect Dis.* 2006; 194: 1519–1528.
10. Hendriksen, I. C. et al. *Diagnosis, clinical presentation, and in-hospital mortality of severe malaria in HIV-coinfected children and adults in Mozambique. Clin. Infect. Dis.* 2012; 55: 1144–1153.
11. Berg A, Patel S, Aukrust P, et al. *Increased severity and mortality in adults co-infected with malaria and HIV in Maputo, Mozambique: a prospective cross-sectional study. PLoS One* 2014; 9: e88257.
12. WHO. WHO guideline for malaria. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>. [Online] July 2021.
13. van Geertruyden JP, Mulenga M, Mwananyanda L, et al. *HIV-1 immune suppression and antimalarial treatment outcome in Zambian adults with uncomplicated malaria. J Infect Dis.* 2006; 194: 917–925.
14. EACS. EACS guidelines 2021. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>. [Online] October 2021.

15. IDSA. *Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/primary-care-management-of-people-with-hiv/>. [Online] November 2020.

16. Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D. *Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 1: 1465-1858.