

APPUNTI DI TERAPIA

Ritorno dell'efficacia della cloroquina nella prevenzione e nella cura della malaria nel Malawi

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La malaria continua a essere il principale killer dei bambini nei Paesi più poveri; 60 anni dopo che la cloroquina è stata impiegata in un programma mondiale per sconfiggere la malaria, il *Plasmodium falciparum* continua a imperversare

nella maggior parte dell'Africa sub-Sahariana. Responsabile di tutto questo è anche la comparsa della resistenza alla cloroquina che, per la prima volta, si è manifestata alla fine degli anni '50 nell'Asia Sud-orientale e nel Sud America; dalla fine degli anni '70 i ceppi resistenti si sono aperti la strada nel continente Africano, dove contribuiscono largamente ad aumentare la trasmissione della malaria e le morti.

Nel 1993 il Malawi, uno Stato dell'Africa Orientale, senza sbocchi al mare, confinante a Sud e a Est con il Mozambico, a nord con la Tanzania e a Ovest con lo Zambia (vedi *Figura 1*), abitato da oltre 12 milioni di persone (2003), in seguito all'elevata percentuale di insuccessi dopo il trattamento con cloroquina, ha sostituito la cloroquina stessa con l'associazione sulfadoxina + pirimetamina (Fansidar) per il trattamento della malaria dovuta al *falciparum*.



Figura 1. Lo stato del Malawi nell'Africa orientale

E' stato suggerito più volte che, riducendo l'uso della cloroquina in una regione, sarebbe potuta riemergere la cloroquina-sensibilità del *Plasmodium falciparum*, in modo tale da permettere la reintroduzione di questo farmaco sicuro, efficace e di basso prezzo. Dopo la riduzione del suo uso in Asia e in Africa occidentale, è stato osservato un ritorno della sensibilità alla cloroquina, che si accompagna a una riduzione della concentrazione efficace, necessaria per inibire la crescita del parassita in vitro; nonostante numerose ricerche, studi sul ritorno alla sua efficacia nel trattamento della malaria da *Plasmodium falciparum* non erano stati ancora eseguiti.

Una mutazione puntiforme nel gene (PfCRT), responsabile della resistenza alla cloroquina, si associa alla cloroquina-resistenza del *Plasmodium falciparum*. In precedenza, MK Laufer e collaboratori hanno misurato la prevalenza di questo marker molecolare della cloroquina-resistenza, a Blantyre, una città di oltre 600.000 abitanti (2003), situata nella parte Meridionale del Malawi: la misurazione venne eseguita prima, durante e dopo la sospensione della cloroquina nell'uso corrente. Dal 1992 al 2000, la prevalenza di questo marker della resistenza progressivamente diminuì, scomparendo completamente nel 2001. In contrasto nei Paesi vicini, nei quali la cloroquina continuava a essere usata, più del 90% delle infezioni da *Plasmodium falciparum* risultavano causate da parassiti cloroquina-resistenti.

Per determinare se la cloroquina può di nuovo essere usata, in modo sicuro ed efficace, nel trattare i bambini del Malawi, affetti da malaria non complicata, è stato condotto uno studio clinico sulla cloroquina, in confronto a una terapia antimalarica standard (Laufer MK, Thesing PC, Eddington ND et al. Return of chloroquine antimalarial efficacy in Malawi. N Engl J Med 2006;355:1959-66).

Lo studio ha compreso 210 bambini con malaria non complicata da *Plasmodium falciparum*, trattati nella città di Blantyre, Malawi. I bambini avevano da 6 mesi a 12 anni di età con sintomi di malaria, dovuta a una monoinfezione da *Plasmodium falciparum*, con una parassitemia nel sangue periferico da 2.000 a 200.000 parassiti per millimetro cubico.

I 210 bambini, fra i due e i tre anni di età vennero suddivisi in due bracci:

- 105 ricevettero la cloroquina solfato (Navaquina sciroppo), alla dose di 10 mg di cloroquina base per chilo di peso ai giorni 0 e 1, e alla dose di 5 mg/kg al giorno 2. Novantatre dei 105 ricevettero la cloroquina per 3 giorni e 81 completarono lo studio; 80 furono inclusi nella analisi.
- 105 ricevettero la combinazione sulfadoxina + pirimetamina (Fansidar compresse), alla dose di 1,25 mg di sulfadoxina per chilo di peso e di 25 mg di pirimetamina per chilo al giorno 0. Ben 103 dei 105 ricevettero la dose di Fansidar:

87 seguirono lo studio fino alla fine e furono inclusi nella analisi.

I farmaci vennero somministrati sotto la diretta osservazione delle infermiere, partecipanti allo studio.

Se il bambino vomitava entro 30 minuti dalla somministrazione, il farmaco veniva dato di nuovo; se esso veniva ancora vomitato il bambino veniva escluso dallo studio. Visite di controllo vennero eseguite dopo 1, 2, 3, 7, 21 e 28 giorni. Venne eseguito un prelievo di sangue per la ricerca del parassita sullo striscio e per la determinazione dell'emoglobina a ogni visita, eccetto quella eseguita al giorno 1.

L'obiettivo primario dello studio fu un'adeguata risposta, clinica e parassitologica, al ventottesimo giorno dalla somministrazione del farmaco.

Venne studiata anche la presenza sul codone 76 del gene PfCRT per la sostituzione della lisina con la treonina.

Un'inefficacia nel trattamento con cloroquina venne osservata in 1 caso su 80 partecipanti, in confronto a 71 casi su 87, assegnati al braccio sulfadoxina + pirimetamina. L'efficacia cumulativa della cloroquina fu del 99% (intervallo di confidenza 95% da 93 a 100), mentre l'efficacia dell'associazione sulfadoxina + pirimetamina fu solo del 21% (IC 95% da 13 a 30). Fra i bambini trattati con cloroquina, il tempo medio per l'allontanamento del parassita dal sangue fu di giorni 2,6 (IC 95% da 2,5 a 2,8), mentre il tempo medio di risoluzione della febbre fu di 10,3 ore (IC 95% da 8,1 a 12,6).

Non vi fu nessun evento avverso inaspettato. Si verificarono:

- Anemia da moderata a grave (< 7 g/dl) in 18 pazienti nel gruppo cloroquina contro 17 nel gruppo trattato con sulfadoxina + pirimetamina
- Prurito in 13 pazienti del gruppo cloroquina contro 1 nell'altro gruppo ($P < 0,001$;
- Mancato effetto del trattamento: 1 caso nel gruppo cloroquina contro 53 nel gruppo sulfadoxina + pirimetamina ($P < 0,001$)
- Gravi eventi avversi: 3 casi nel gruppo cloroquina (vomito insistente in due e adenite cervicale in uno) contro 2 eventi avversi nell'altro gruppo (convulsioni febbrili in un caso e malaria grave nell'altro).

Viene concluso che la cloroquina è di nuovo un trattamento efficace nella cura della malaria, dopo 12 anni da quando era stata bandita nel Malawi.

Nella discussione viene ricordato che la resistenza alla cloroquina non scompare rapidamente e completamente in breve tempo; il ritorno alla sensibilità d'altra parte ricompare anche quando la cloroquina non sia stata abolita completamente nel Paese. Per esempio in Malawi, essa ha continuato a essere venduta nelle farmacie e a essere di rado usata per il trattamento della malaria.

Il tasso di declino della resistenza alla cloroquina può variare anche in rapporto all'intensità della trasmissione della malaria. Nelle parti dell'Africa nelle quali la percentuale di trasmissione è alta, la maggior parte delle infezioni è geneticamente mista, portando all'interno dell'ospite a una competizione fra cloni di parassiti con differenti gradi di aggressività.

Invece quando la percentuale di trasmissione è bassa, come in Asia e nella regione dell'Amazzonia, la maggior parte delle infezioni malariche è caratterizzata da un singolo clone, per cui cloni distinti o genotipi di *Plasmodium falciparum* possono predominare in aree vaste. In questa ultima situazione può mancare una diretta competizione fra parassiti cloroquina-sensibili e cloroquina-resistenti, permettendo ai parassiti resistenti di rimanere presenti nella popolazione, anche dopo la sospensione della cloroquina.

Gli Autori dello studio affermano nella discussione che, nonostante l'efficacia della cloroquina in questo piccolo studio, essa non deve essere usata come monoterapia per la cura della malaria, perché è probabile che la resistenza riemerge rapidamente se la cloroquina venisse introdotta per il trattamento di routine della malattia.

Per mantenere la sensibilità alla cloroquina è necessario usarla insieme ad altri anti-malarici, come viene fatto, per esempio, per la tubercolosi, con la somministrazione di 3 o 4 farmaci antimicotici; la cloroquina è infatti un farmaco antimalarico prezioso perché costa poco, agisce rapidamente e per lungo tempo; essa è inoltre sicura in tutti i gruppi di età, comprese le donne in stato di gravidanza. Essa è infine un eccellente farmaco per i viaggiatori e può essere considerata come un candidato ideale per il trattamento preventivo intermittente, come viene suggerito per le donne in gravidanza, per i lattanti e per i bambini.

Se l'uso della cloroquina viene sospeso in altri Paesi dell'Africa, come è stato sospeso in Malawi, può essere possibile includerla come componente di una nuova generazione di terapia combinata in un futuro non troppo lontano.

COMMENTO ALLA PUBBLICAZIONE DEL DOTTOR NJ WHITE

Nelle parti più ricche del mondo, la morte di un bambino per una malattia infettiva è una rara tragedia, afferma Nicholas J White nel commento alla pubblicazione precedente (White NJ. Malaria. Time to act. *N Engl J Med* 2006;355:1956-7), ma nei Paesi poveri essa è un evento comune: nell'Africa subsahariana la maggior parte delle famiglie ha perduto almeno un bambino per una malattia infettiva trattabile. Negli ultimi anni sono stati fatti enormi progressi in numerose malattie (polmonite, diarree acute, morbillo e tetano), ma rimangono due malattie, grandi come montagne, la malaria e l'AIDS, che risultano costantemente in aumento. Viene calcolato che un milione di bambini muoia ogni anno per la malaria da *falciparum*, nonostante che la malaria sia una malattia prevenibile e trattabile. La ragione dell'insuccesso nella lotta contro la malaria risiede nella comparsa di resistenza verso tutti i farmaci usati nella prevenzione e nella cura di questa malattia.

La cloroquina, un farmaco di facile somministrazione, efficace anche a piccole dosi, con pochi effetti collaterali, ha il grande vantaggio di costare poco: bastano 10 centesimi di dollaro per un trattamento completo (circa 7 centesimi di euro, corrispondenti a circa 140 vecchie lire). La cloroquina ha infine il vantaggio di legarsi largamente ai tessuti e di essere eliminata lentamente (ha una metà vita di circa un mese), per

cui quando essa venne usata largamente negli anni '50, gran parte della popolazione ne aveva maggiori o minori quantità nel proprio sangue. La pressione selettiva della cloroquina sui parassiti della malaria fu enorme e purtroppo puntualmente comparve la resistenza del *Plasmodium falciparum* alla fine degli anni 50.

Gli effetti benefici della cloroquina durarono una trentina di anni. Sfortunatamente il suo successore (il Fansidar = sulfadoxina + pirimetamina) ha presentato alti gradi di resistenza solo dopo 5 anni di largo uso, per cui nella presente ricerca la sua efficacia è stata solo del 21%.

La combinazione, basata sull'artemisina, è considerata al giorno d'oggi la migliore terapia per la malaria da *Plasmodium falciparum*. Questo trattamento è efficace, rapido e presenta pochi effetti collaterali. Quando l'artemisina viene associata ad altri farmaci, che siano chimicamente diversi e abbiano punti di attacco diversi (e quindi posseggano diversi meccanismi potenziali di resistenza) si manifesta un evidente ritardo nella comparsa della resistenza. Ma i nuovi farmaci sono costosi, specialmente quando vengano associati: il costo per un trattamento va da \$ 0,5 a \$ 2,5 (a volte anche di più quando acquistati privatamente); questa spesa può non sembrare elevata quando si tratta di salvare la vita di un bambino, ma diviene insostenibile per i Paesi poveri, che poi sono quelli più spesso colpiti dalla malaria.

Nel 2005 la maggior parte dei Paesi, nei quali la malaria è endemica, adottarono una politica di trattamento, basata su queste terapie combinate, ma a oggi solo una piccola parte della popolazione riceve questi farmaci.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Il ritorno della sensibilità alla cloroquina in un Paese, il Malawi, che l'aveva bandita da oltre 10 anni, è una notizia di grande importanza.

Essa ci conferma due convincimenti vecchi di decenni:

- La comparsa della resistenza a un farmaco è legata alla diffusione del suo uso e alla lunghezza del tempo durante il quale questo largo uso è stato presente;
- La riduzione nell'uso di un farmaco, verso il quale si era manifestata resistenza, per un sufficiente periodo di tempo, può portare alla ricomparsa della primordiale sensibilità.

Il fenomeno della resistenza è molto diffuso in natura: esso interessa tutti gli esseri viventi: esiste una resistenza dei virus (del virus dell'*Herpes simplex* all'aciclovir, del virus influenzale all'oseltamivir), dei batteri (alla penicillina G dello *Streptococcus pneumoniae*), dei protozoi (del *Plasmodium falciparum* alla cloroquina), degli insetti (del pidocchio alla permetrina). La resistenza rappresenta quindi un fenomeno naturale frequente, strettamente legato alla selezione naturale, secondo le classiche leggi di Darwin.

Normalmente si dice che "la resistenza viene acquisita dopo l'uso di un farmaco", ma è bene ricordare che questa affermazione non corrisponde con esattezza alla verità: il fatto è che il farmaco, verso il quale la grandissima parte, per esempio, dei batteri è sensibile, non induce direttamente la resistenza, ma

riesce a mettere in evidenza la presenza di batteri, già spontaneamente resistenti (si calcola che possieda una resistenza spontanea un batterio su un miliardo di batteri, in seguito alla comparsa di una mutazione del proprio patrimonio genetico), eliminando tutti quelli sensibili. In condizioni normali, cioè al di fuori del contatto con l'antibiotico, la cellula batterica resistente ha poche probabilità di moltiplicarsi e di crescere, affogata come è dalla grande massa dei batteri sensibili. Ma quando essa si trova da sola in un terreno (come il nostro organismo), dal quale siano stati allontanati tutti i suoi fratelli sensibili, allora essa ha, diciamo finalmente, la possibilità di crescere e di moltiplicarsi. L'antibiotico cioè è un potentissimo fattore di selezione che mette in evidenza una situazione pre-esistente, che non aveva alcuna probabilità di manifestarsi se non in presenza del fattore selettivo.

Per limitare la comparsa di **resistenza** è quindi necessario:

- Usare il farmaco (antibiotico o altro) il più di rado possibile, impiegandolo solo quando abbiamo la certezza che il suo uso sia precipuamente indicato e che il suo non uso non comporti dei rischi reali per il paziente; uso giudizioso dell'antibiotico
- E' necessario ricordare che il farmaco (antibiotico) deve essere somministrato per brevi periodi di tempo (il meno a lungo possibile) e a dose piena. Piccole dosi, per lunghi periodi sono risultate facili induttrici di resistenza.
- Quando sia necessario un trattamento prolungato nel tempo (tubercolosi) o quando la pressione infettivologica sia duratura ed elevata per cui sia indicata una profilassi per lunghi periodi (malaria), per difendersi dalla comparsa di resistenza, è necessario ricorrere all'associazione di farmaci diversi: più farmaci si associano e minore è la probabilità che si manifesti una resistenza (vedi 4 farmaci nel trattamento della tubercolosi e 2 o 3 farmaci nella cura e nella prevenzione della malaria).

Voglio tornare sull'ultimo punto, che necessita di una spiegazione. E' già stato detto che un batterio su un miliardo spontaneamente presenta quelle caratteristiche metaboliche che lo rendono resistente a un antibiotico, ma se vengono usati contemporaneamente due antibiotici con punti di attacco diversi, le probabilità che siano presenti batteri con una doppia resistenza sono di un batterio su un miliardo per un miliardo di batteri (109 per 109 = 1018), evenienza eccezionalissima, che diventa ancor più eccezionale se vengono usati contemporaneamente 3 o 4 farmaci.

Tutto questo per dire che, una volta di più, l'avvenire delle malattie infettive (ma anche di molte altre malattie) è ancora nelle nostre mani: tutto dipende dalle conoscenze e dalle loro applicazioni.

Ecco perché quanto avviene nel Malawi ci deve interessare: in primo luogo perché si tratta di salvare delle vite umane, ma anche perché, approfittando dell'esperienza di altri, è possibile migliorare le condizioni di vita anche delle nostre popolazioni.