

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Γ.Λ. Δαϊκος

Ομάδα εργασίας: Ε. Βογιατζάκης
Π. Ιωαννίδης
Σ. Καράμπελα
Λ. Καρνέσης
Ε. Κωνσταντινίδου
Κ. Κωνσταντίνου
Α. Λιονή
Ε. Μαρίνης
Μ. Μπαλάσκα
Α. Παπαβασιλείου
Δ. Παπαβέντσης
Μ. Ψυχογιού

1. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Η φυματίωση προκαλείται από τα μυκοβακτηρίδια του συμπλέγματος *Mycobacterium tuberculosis*, κυρίως το *M. tuberculosis* και λιγότερο συχνά το *M. bovis*. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο, κυρίως όμως εντοπίζεται στους πνεύμονες και χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό κοκκιωμάτων.

1.1. Επιδημιολογία

Η φυματίωση μεταδίδεται αερογενώς και αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα δημόσιας υγείας. Υπολογίζεται ότι το $\frac{1}{3}$ του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί με το *M. tuberculosis*. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), το 2009 καταγράφηκαν 9,4 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης και προκλήθηκαν 2 εκατομμύρια θάνατοι από φυματίωση παγκοσμίως. Η ετήσια επίπτωση της νόσου στη χώρα μας είναι περίπου 6 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους. Υπολογίζεται όμως ότι, λόγω της ανεπαρκούς καταγραφής, η πραγματική επίπτωση της νόσου είναι υπερδιπλάσια της αναφερθείσας. Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η σημαντική αύξηση των περιπτώσεων φυματίωσης στους μετανάστες και η αυξανόμενη συχνότητα και εξάπλωση πολυανθεκτικών (MDR) και υπερανθεκτικών στελεχών (XDR). Το 2011 τα MDR στελέχη στη χώρα μας ήταν 3,6% επί του συνόλου των νέων περιπτώσεων φυματίωσης (πρωτογενής αντοχή), εκ των οποίων το 25% ήταν XDR (Ελληνικά Επιδημιολογικά Δεδομένα, *Mycobacterium tuberculosis*: www.mednet.gr/whonet).

1.2. Εργαστηριακή διάγνωση

Η συμβολή του εργαστηρίου τόσο στη διάγνωση της φυματίωσης όσο και στην επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου είναι πολύ σημαντική. Η ενεργός νόσος διαγιγνώσκεται με συμβατικές μεθόδους (άμεση μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργειες) και με νεότερες μοριακές τεχνικές. Οι οδηγίες για τη συλλογή και μεταφορά των κλινικών δειγμάτων είναι αναρτημένες στον ιστότοπο του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου και Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων (<http://www.sotiria.gr/new/nrcm/>).

1.3. Μικροσκοπική εξέταση

Για τη μικροσκοπική εξέταση χρησιμοποιούνται η χρώση Ziehl-Neelsen ή χρώσεις με φθορίζουσες ουσίες (π.χ. ουραμίνη). Η άμεση μικροσκοπική εξέταση είναι ταχεία μέθοδος ανίχνευσης μυκοβακτηριδίων αλλά έχει χαμηλή ευαισθησία. Για την ανίχνευση βακίλων με την άμεση μικροσκοπική εξέταση απαιτούνται 5.000 έως 10.000 βάκιλοι/ml βιολογικού υλικού, ενώ για να αποβεί θετική η καλλιέργεια απαιτούνται μόνο 10 έως 100 βάκιλοι. Επιπλέον, η άμεση μικροσκοπική εξέταση δεν έχει τη δυνατότητα να διακρίνει το *M. tuberculosis* από άλλα μυκοβακτηρίδια, συνεπώς και η ειδικότητα της μεθόδου είναι χαμηλή.

1.4. Καλλιέργειες

Επί υποψίας φυματίωσης τα κλινικά δείγματα πρέπει να καλλιεργούνται σε στερεά (Lowenstein-Jensen) και σε υγρά θρεπτικά υλικά. Η καλλιέργεια επιτρέπει την ακριβή ταυτοποίηση του είδους του μυκοβακτηριδίου και παρέχει τη δυνατότητα προσδιορισμού της ευαισθησίας του μυκοβακτηριδίου στα αντιφυματικά φάρμακα. Για την ταχύτερη ανίχνευση των μυκοβακτηριδίων χρησιμοποιούνται συστήματα καλλιέργειών με **υγρά θρεπτικά** υλικά (BACTEC 460 και MGIT 960), που δίδουν αποτέλεσμα στον μισό χρόνο από ό,τι οι συμβατικές καλλιέργειες. Όταν συνδυάζονται με ταχεία ανοσοχρωματογραφική ανίχνευση (Capilia TB-neo ή BD MGIT Tbc ID) ή DNA probes, η απάντηση δίδεται σε 2-3 εβδομάδες. Επιπλέον, το MGIT 960 δίνει τη δυνατότητα ελέγχου ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

1.5. Μοριακές μέθοδοι

Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί μοριακές μέθοδοι για την ανίχνευση και την ταυτοποίηση του *M. tuberculosis* σε κλινικά δείγματα. Οι μέθοδοι αυτές ελαττώνουν σημαντικά τον χρόνο διάγνωσης. Οι μοριακές τεχνικές που έχουν αξιολογηθεί στα κλινικά εργαστήρια είναι: 1) **Amplificor *Mycobacterium tuberculosis* Test (Amplificor MTB, Roche)**, 2) **Amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct Test (AMTD, Gen-Probe)**, 3) **BD ProbeTec, Becton Dickinson**, 4) **GenoType *Mycobacteria* Direct** (Hain Lifescience), 5) **Innolipa RIF/TB** (Innogenetics), 6) **Real-time PCR** και 7) **Gene Xpert MTB/RIF** (Cepheid). Οι τελευταίες οδηγίες του Centers for Disease Control and Prevention (CDC) για την ορθή χρήση και αξιολόγηση των μοριακών μεθόδων στη διάγνωση της ενεργού φυματίωσης, έχουν ενσωματωθεί στις συστάσεις του Τμήματος Μοριακής Διάγνωσης του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου - Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων του Γ.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία» (<http://www.sotiria.gr/new/nrcm/>).

Η ταυτοποίηση των μυκοβακτηριδίων που έχουν αναπτυχθεί στην καλλιέργεια βασίζεται στον χρόνο ανάπτυξης, τα βιοχημικά χαρακτηριστικά και την ανάλυση των λιπιδίων του τοιχώματος με χρωματογραφία. Οι

εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι ταυτοποίησης των μυκοβακτηριδίων έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Για την ταχεία ταυτοποίηση χρησιμοποιούνται μοριακές τεχνικές, όπως το **Accuprobe** (GenProbe), το **INNO LiPA MYCOBACTERIA** (Innogenetics) και τα **GenoType MTBC** και **Genotype CM/AS** (Hain Lifescience), τεχνικές υβριδισμού σε ταινία. Με τις συμβατικές μεθόδους ελέγχου της ευαισθησίας στα αντιφυματικά σε στερεά θρεπτικά υλικά, το αποτέλεσμα δίδεται σε 3-4 εβδομάδες μετά την απομόνωση του βακίλου. Με τη χρησιμοποίηση των συστημάτων ταχείας ανίχνευσης σε υγρά θρεπτικά υλικά, μπορούμε να έχουμε αποτελέσματα σε <5 ημέρες. Ταχεία ανίχνευση της αντοχής -σε ώρες- γίνεται με μοριακές μεθόδους που έχουν επίσης υιοθετηθεί από τον Π.Ο.Υ., όπως για τη ριφαμπικίνη (**INNO-LiPA RIF/TB assay**, Innogenetics) στο κλινικό δείγμα, ή την ταυτόχρονη ανίχνευση της αντοχής στη ριφαμπικίνη και την ισονιαζίδη (**GenoType MTBDRplus**, Hain), τις κινολόνες, τα ενέσιμα φάρμακα και την εθαμβουτόλη (**Genotype MTBDRsl**) σε κλινικά δείγματα ή στελέχη που έχουν απομονωθεί από καλλιέργεια.

1.6. Θεραπεία

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. τα αντιφυματικά φάρμακα ταξινομούνται σε πέντε ομάδες ως ακολούθως: **Πρώτη ομάδα** (πρωτεύοντα από του στόματος): Ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδα και εθαμβουτόλη). **Δεύτερη ομάδα** (ενέσιμα): Στρεπτομυκίνη, αμικασίνη, καναμυκίνη και καπρεομυκίνη. **Τρίτη ομάδα** (κινολόνες): Μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη. **Τέταρτη ομάδα** (δευτερεύοντα από του στόματος): Κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη, θειακεταζόνη, παρα-αμινοσαλικυλικό (PAS). **Πέμπτη ομάδα** (αμφιβόλου αποτελεσματικότητας): Κλοφαζαμίνη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό, ιμιπενέμη, κλαριθρομυκίνη, λινεζολίδα. Ο ως άνω τρόπος ταξινόμησης είναι χρήσιμος διότι σε αυτόν βασίζονται και οι επιλογές μας για τη θεραπεία της φυματίωσης. Σε περιπτώσεις αντοχής ή τοξικότητας των φαρμάκων, χρησιμοποιούμε όποια φάρμακα απομένουν από την πρώτη ομάδα και στη συνέχεια συμπληρώνουμε ένα δραστικό από τη δεύτερη, ένα από την τρίτη, ένα ή περισσότερα από την τέταρτη έως ότου συμπληρωθεί ο επιθυμητός αριθμός δραστικών φαρμάκων. Τα φάρμακα της πέμπτης ομάδας χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις XDR φυματίωσης στις οποίες δεν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές. Αυτό προτείνεται διότι η δραστικότητα των φαρμάκων ελαττώνεται από την πρώτη προς την πέμπτη ομάδα. Οι δόσεις των φαρμάκων αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δόσεις αντιφυματικών φαρμάκων σε ενήλικες και παιδιά.

Φάρμακο	Ημερήσια δόση	Αλλαγή δόσεως επί νεφρικής ανεπάρκειας	Δόσεις επί νεφρικής ανεπάρκειας σε ενήλικες*
Ισονιαζίδη	Ενήλικες (μεγ.): 5 mg/kg (300 mg) Παιδιά (μεγ.): 10-15 mg/kg (300 mg)	Όχι	300 άπαξ ημερησίως
ΡΙφαμπικίνη	Ενήλικες (μεγ.): 10 mg/kg (600 mg) Παιδιά (μεγ.): 10-20 mg/kg (600 mg)	Όχι	600 mg άπαξ ημερησίως
Πυραζιναμίδη	Ενήλικες (μεγ.): 20-30 mg/kg (2,0 g) Παιδιά (μεγ.): 20-30 mg/kg (2,0 g)	Ναι	25-35 mg τρις εβδομαδιαίως
Εθαμβουτόλη	Ενήλικες (μεγ.): 15-25 mg/kg (1,6 g) Παιδιά (μεγ.): 15-25 mg/kg (1,0 g)	Ναι	15-25 mg τρις εβδομαδιαίως
Κυκλοσερίνη	Ενήλικες (μεγ.): 10-15 mg/kg (1,0 g) Παιδιά (μεγ.): 10-15 mg/kg (1,0 g)	Ναι	500 mg τρις εβδομαδιαίως
Εθειοναμίδη	Ενήλικες (μεγ.): 15-20 mg/kg (1,0 g) Παιδιά (μεγ.): 15-20 mg/kg (1,0 g)	Όχι	250-500 mg άπαξ ημερησίως
ρ-αμινοσαλικυλικό οξύ	Ενήλικες: 8-12 g σε 2-3 δόσεις Παιδιά (μεγ.): 200-300 mg/kg (10 g)	Όχι	4 g δις ημερησίως
Στρεπτομυκίνη	Ενήλικες (μεγ.): 15 mg/kg (1,0 g)** Παιδιά (μεγ.): 20-40 mg/kg (1,0 g)	Ναι	12-15 mg δις-τρις εβδομαδιαίως
Καπρεομυκίνη	Ενήλικες (μεγ.): 15 mg/kg (1,0 g)** Παιδιά (μεγ.): 15-30 mg/kg (1,0 g)	Ναι	12-15 mg δις-τρις εβδομαδιαίως
Αμικασίνη/ Καναμυκίνη	Ενήλικες (μεγ.): 15 mg/kg (1,0 g)** Παιδιά (μεγ.): 15-30 mg/kg (1,0 g)	Ναι	12-15 mg δις-τρις εβδομαδιαίως
Λεβοφλοξασίνη	Ενήλικες (μεγ.): 500-1.000 mg Παιδιά [▲]	Ναι	750-1.000 mg τρις εβδομαδιαίως
Μοξιφλοξασίνη [▲]	Ενήλικες (μεγ.): 400 mg	Όχι	400 mg άπαξ ημερησίως

*Οι συνιστώμενες δόσεις αφορούν ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min ή ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση.

**Για άτομα >50 ετών, 10 mg/kg και μεγίστη δόση 750 mg, μετά τον δεύτερο μήνα θεραπείας και ανάλογα με την ανταπόκριση το φάρμακο χορηγείται τρις εβδομαδιαίως.

[▲]Μακροχρόνια χορήγηση της λεβοφλοξασίνης ή μοξιφλοξασίνης σε παιδιά δεν συνιστάται. Επί πολυανθεκτικής φυματίωσης άνευ άλλης εναλλακτικής λύσεως δύναται να χορηγηθεί.

1.7. Βασικές αρχές

Από *in vitro* και *in vivo* παρατηρήσεις φαίνεται ότι υπάρχουν τρεις διαφορετικοί μυκοβακτηριδιακοί πληθυσμοί στον πάσχοντα από φυματίωση, καθοριζόμενοι από τα χαρακτηριστικά αναπτύξεώς τους και το μικροπεριβάλλον που διαβιούν. Ο μεγαλύτερος μυκοβακτηριδιακός πληθυσμός ανευρίσκεται εντός κοιλοτήτων, εξωκυτταρίως και πολλαπλασιάζεται με ταχείς ρυθμούς. Ο πληθυσμός αυτός θανατώνεται νωρίς μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής, έχοντας ως αποτέλεσμα το 80% των ασθενών να έχουν αρνητική καλλιέργεια πτυέλων στο τέλος του δεύτερου μήνα θεραπείας. Οι εναπομείναντες βακίλοι συνιστούν δύο διαφορετικούς πληθυσμούς με χαρακτηριστικές ιδιότητες: Ο ένας πληθυσμός περιλαμβάνει βραδέως αναπτυσσόμενους βακίλους που βρίσκονται κυρίως σε περιοχές με νέκρωση και όξινο pH, ενώ ο άλλος πληθυσμός περιλαμβάνει βακίλους που διαβιούν κυρίως εντός των κυττάρων (μακροφάγα) ευρισκόμενοι σε ληθαργική κατάσταση και ενίοτε σε εξάρσεις αναπτύξεως. Οι δύο τελευταίοι μυκοβακτηριδιακοί πληθυσμοί θανατώνονται πιο δύσκολα και ευθύνονται για τις υποτροπές και τις αποτυχίες της θεραπείας.

1.8. Θεραπευτικά σχήματα

Η αντιφυματική θεραπεία αποτελείται από δύο φάσεις. Η αρχική φάση διαρκεί δύο μήνες (**8 εβδομάδες - 56 δόσεις**) και **συνίσταται στη χορήγηση τεσσάρων φαρμάκων** υπό την προϋπόθεση οι ασθενείς δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (τόσο οι ίδιοι όσο και η πηγή-εστία της λοίμωξης). Τα χορηγούμενα φάρμακα και οι δόσεις τους έχουν ως ακολούθως: ισονιαζίδη (H-5 mg/kg/ημ., max 300 mg), ριφαμπικίνη (R-10 mg/kg/ημ., max 600 mg), πυραζιναμίδη (Z-20-30 mg/kg/ημ., max 2.000 mg) και εθαμβουτόλη (E-25 mg/kg/ημ. το πρώτο δίμηνο και μετά 15 mg/kg/ημ., max 1.600 mg). Η πρώτη φάση της θεραπείας είναι η ίδια για την πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση. Μετά το πρώτο δίμηνο, ακολουθεί η συνεχιζόμενη φάση θεραπείας. Η φάση αυτή συνίσταται στη χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης στις ίδιες δόσεις και διαρκεί τουλάχιστον 4 μήνες (18 εβδομάδες - 126 δόσεις). Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της δεύτερης φάσης είναι ο ασθενής να παρουσιάζει 1) κλινική και απεικονιστική βελτίωση, 2) να έχει τρεις αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων ή άλλου υλικού και 3) το στέλεχος να είναι πλήρως ευαίσθητο στα φάρμακα. Αν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο αλλά ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινική και απεικονιστική βελτίωση, δεν θα διακόπτεται κανένα φάρμακο και ο ασθενής θα επανεκτιμάται από εξειδικευμένο ιατρό στη φυματίωση.

Στην περίπτωση που ο ασθενής έχει ενεργό φυματίωση με αρνητικές καλλιέργειες (άρα δεν υπάρχει test ευαισθησίας), το πρώτο δίμηνο θα πάρει και τα 4 φάρμακα (HRZE) και στη συνεχιζόμενη φάση θεραπείας, για 4

μήνες, θα λάβει ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη, ώστε να λαμβάνει τουλάχιστον δύο δραστικά φάρμακα σε περίπτωση αντοχής στην ισονιαζίδη.

Όταν ο ασθενής έχει εκτεταμένη νόσο ή σπηλαιώδη φυματίωση ή θετικές καλλιέργειες μετά από 2μηνη θεραπεία ή σωματικό βάρος χαμηλότερο από 10% του ιδανικού, η συνεχιζόμενη φάση παρατείνεται και διαρκεί τουλάχιστον 7 μήνες (26 εβδομάδες - 182 δόσεις) και η συνολική θεραπεία τουλάχιστον 9 μήνες (34 εβδομάδες - 238 δόσεις).

1.8.1. Εξωπνευμονική φυματίωση

Οι περισσότερες μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης δύνανται να θεραπευθούν με το κλασικό εξαμηνιαίο σχήμα, με εξαίρεση τη φυματίωση των οστών και αρθρώσεων, την κεγχροειδή φυματίωση, τη φυματίωση του ΚΝΣ και τη φυματιώδη λεμφαδενίτιδα του μεσοθωρακίου όπου η διάρκεια θεραπείας είναι 9-12 μήνες. Στις περιπτώσεις αυτές, η αρχική φάση της θεραπείας παραμένει η ίδια, 2 μήνες, και παρατείνεται η συνεχιζόμενη φάση σε 7 έως 10 μήνες.

Σε απομόνωση και ταυτοποίηση *M. bovis* (βόειος τύπος), συνήθως μετά θεραπευτική έγχυση BCG σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως, χορηγείται το θεραπευτικό σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, η θεραπεία συνεχίζεται με HR. Η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται και εξαρτάται από την εντόπιση της νόσου. Σε κυστική εντόπιση μόνο, η διάρκεια θεραπείας διαρκεί 1-3 μήνες, σε εξωκυστική με προσβολή παρακείμενων οργάνων 3-6 μήνες, επί γενικευμένης διασποράς με προσβολή άλλων οργάνων 6-9 μήνες. Το *M. bovis* χαρακτηρίζεται από ενδογενή αντοχή στην πυραζιναμίδα.

Επισημάνσεις

- **Τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται όλα μαζί άπαξ ημερησίως με άδειο στομάχι, οι διαιρούμενες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται.** Επί συγχορηγήσεως με αντιόξινα που περιέχουν αλουμίνιο, τα αντιφυματικά πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση **2 ωρών από τα αντιόξινα.**
- Η φυματίωση θεραπεύεται με σχήμα τουλάχιστον δύο δραστικών φαρμάκων, κατά προτίμηση περισσότερων των δύο.
- Προσοχή στη χορήγηση της ριφαμπικίνης με άλλα φάρμακα επειδή η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό τους και απαιτείται τροποποίηση της δόσης τους (π.χ. αντιδιαβητικά, αντισυλληπτικά, αντιπηκτικά, στεροειδή, διγοξίνη, αντιυπερτασικά κ.λπ.).
- **Ποτέ δεν προστίθεται ένα μόνο φάρμακο σε ένα αμφίβολο ή αποτυχημένο σχήμα. Διαλείποντα σχήματα θεραπείας χορηγούνται μόνο υπό άμεση επιβλεπόμενη θεραπεία (Directly Observed Therapy, DOT).**

- **Το τέλος της θεραπείας καθορίζεται** κυρίως από τον συνολικό αριθμό δόσεων που έλαβε ο ασθενής και την πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία και δεν βασίζεται μόνο στη χρονική διάρκεια της θεραπείας σε μήνες.
- **Μετά το τέλος της θεραπείας, οι ασθενείς ελέγχονται για 2 χρόνια**, κάθε 4 μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε 6 μήνες τον δεύτερο, με κλινικό, βακτηριδιολογικό και απεικονιστικό έλεγχο.

1.8.2. Κινολόνες και φυματίωση

Οι αναπνευστικές κινολόνες, μοξιφλοξασίνη και λεβοφλαξασίνη, έχουν βακτηριοκτόνο δράση έναντι του *M. tuberculosis* και αποτελούν «φάρμακα κλειδιά» στην αποτελεσματική θεραπεία της φυματίωσης. **Τα εν λόγω φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ανθεκτικής και πολυανθεκτικής φυματίωσης και σε εναλλακτικά σχήματα θεραπείας σε περιπτώσεις αλλεργίας - δυσανεξίας στα αντιφυματικά φάρμακα καθώς και σε συνύπαρξη φυματίωσης με ηπατική νόσο ή νεφρική ανεπάρκεια.** Το αντιφυματικό τμήμα του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία» δεν συνιστά τη χρήση κινολονών σε εμπειρικά σχήματα αντιφυματικής θεραπείας άνευ ελέγχου της ευαισθησίας των μυκοβακτηριδίων στα φάρμακα αυτά. Επίσης, η χρήση των κινολονών στη θεραπεία της «πνευμονίας» είτε από την κοινότητα είτε ως νοσοκομειακή θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Πριν από τη χορήγησή τους πρέπει να αποκλείεται η διάγνωση της φυματίωσης, διαφορετικά υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής του μυκοβακτηριδίου στις κινολόνες, ιδίως επί χορήγησής τους για περισσότερο από 10 ημέρες.

Χορήγηση κορτικοστεροειδών συνιστάται στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, περικαρδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, λεμφαδενίτιδα με πίεση βρόγχου και σε επαπειλούμενη για τη ζωή κεγχροειδή φυματίωση. Το θεραπευτικό σχήμα που συνιστάται για τη μηνιγγίτιδα είναι: 12 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια προοδευτικώς μειούμενες δόσεις με συνολική διάρκεια θεραπείας 6 έως 7 εβδομάδες. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με φυματιώδη μηνιγγίτιδα αυξάνει την επιβίωση, αλλά φαίνεται ότι δεν ελαττώνει την πιθανότητα επιπλοκών. Όσον αφορά στην περικαρδίτιδα, οι συνιστώμενες δόσεις είναι 60 mg πρεζολόνης ημερησίως για ένα μήνα και στη συνέχεια προοδευτικώς μειούμενες δόσεις με συνολική διάρκεια θεραπείας 11 εβδομάδων, αποσκοπώντας στην αποφυγή αναπτύξεως συμφύσεων.

Μεγάλη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση της πυριδοξίνης-Β₆ διότι ανταγωνίζεται πλήρως την ισονιαζίδη. Η πυριδοξίνη συνιστάται να χορηγείται σε ημερήσια δόση 10-25 mg ή 50 mg δύο φορές την εβδομάδα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, εγκυμοσύνη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κακοήθεια, AIDS και ψύχωση.

1.9. Παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να βρίσκονται υπό ιατρική παρακολούθηση για έλεγχο ανταποκρίσεως στη θεραπεία και για εμφάνιση παρενεργειών από τα φάρμακα. Άμεση εξέταση των πτυέλων και καλλιέργεια πρέπει να γίνονται άπαξ μηνιαίως. Η ανεύρεση θετικών καλλιιεργειών 2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας σχετίζεται με υποτροπές, η πλειοψηφία των οποίων συμβαίνει το πρώτο έτος μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αν ανευρίσκονται θετικές καλλιιεργειες πτυέλων μετά τον τρίτο μήνα θεραπείας, θεωρείται ότι η θεραπεία έχει αποτύχει και πρέπει να αναζητηθούν τα αίτια (κακή συμμόρφωση, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, κακή απορρόφηση, ανοχή, αναμόλυνση με νέο στέλεχος).

1.9.1. Υποτροπές

Μετά από επιτυχή συμπλήρωση της θεραπείας και αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να υποτροπιάσει με νέες θετικές καλλιιεργειες ή κλινική και ακτινολογική επιδείνωση συμβατή με ενεργό νόσο. Οι υποτροπές εμφανίζονται συνήθως μετά από 6 έως 12 μήνες και συνήθως παρατηρούνται σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, η οποία δεν ελέγχθηκε και ο ασθενής δεν αποστειρώθηκε με κατάλληλη θεραπευτική αγωγή για επαρκές διάστημα. Στην περίπτωση που το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στα φάρμακα, η δοσολογία σωστή και η συμμόρφωση του ασθενούς αναμφισβήτητη, τότε χορηγείται ξανά το ίδιο σχήμα (τουλάχιστον 12 μήνες HR) και αναμένεται η νέα ευαισθησία, από τον μοριακό κυρίως αλλά και συμβατικό έλεγχο. Όταν δεν γνωρίζουμε την προηγούμενη θεραπεία που έλαβε ο ασθενής και εν αναμονή του μοριακού ελέγχου ευαισθησίας χορηγούμε σχήμα με τα 5 φάρμακα, HRZES. Σε περίπτωση που κινδυνεύει η ζωή του ασθενούς (βαριά κλινική κατάσταση, προσβολή ΚΝΣ, ανοσοκαταστολή ή αναπνευστική ανεπάρκεια), χορηγείται το αρχικό θεραπευτικό σχήμα μαζί με τουλάχιστον 4 νέα φάρμακα, τα οποία δεν έχει λάβει κατά το παρελθόν, μέχρι να ληφθεί το νέο test ευαισθησίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι προτιμότερο να συμβουλευόμαστε έμπειρο στη θεραπεία της φυματίωσης.

1.9.2. Ειδικές ομάδες

Σε **εγκύους με φυματίωση** χορηγείται HRE για τουλάχιστον 9 μήνες. Η πυραζιναμίδα, η καπρεομυκίνη, οι αμινογλυκοσίδες και οι κινολόνες δεν είναι ασφαλή φάρμακα κατά την εγκυμοσύνη και δεν χορηγούνται. Ο θηλασμός ενθαρρύνεται με συγχορήγηση B_6 σε δόση 15-25 mg ημερησίως.

Σε **έλλειψη του ενζύμου G6PD** χορηγείται το σχήμα RZE. Εάν το στέλεχος βρεθεί πλήρως ευαίσθητο, το σχήμα RZE χορηγείται το πρώτο 2μηνο και μετά η θεραπεία συνεχίζεται με RE για άλλους 4-7 μήνες (η ισονιαζιδι, οι κινολόνες και τα ενέσιμα ενέχονται για αιμόλυση επί ελλείψεως G6PD).

Σε **ηπατική νόσο** με άνοδο των τρανσαμινασών λιγότερο από το τριπλάσιο χορηγείται ένα ηπατοτοξικό φάρμακο, κατά προτίμηση ριφαμπικίνη ως λιγότερο ηπατοτοξικό. Αν όμως υπάρχει υπερχολερυθριναιμία, προτιμάται η ισονιαζίδη. Ένα αποδεκτό σχήμα περιλαμβάνει: Ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, 12 μήνες συνολικά και ένα ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη) για τουλάχιστον 3 μήνες, εφόσον το στέλεχος βρεθεί ευαίσθητο σε όλα τα χορηγούμενα φάρμακα. Σε πολύ σοβαρή ηπατική νόσο με ηπατική ανεπάρκεια, χορηγείται σχήμα χωρίς ηπατοτοξικό φάρμακο με εθαμβουτόλη, λεβοφλοξασίνη, κυκλοσερίνη, 24 μήνες συνολικά και ένα ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρεομυκίνη) για 6 μήνες, υπό την προϋπόθεση ότι το στέλεχος είναι ευαίσθητο. Όταν υπάρχει ιστορικό ηπατίτιδας Β ή C, χωρίς άνοδο των τρανσαμινασών, χορηγείται το σχήμα HRE το πρώτο 2μηνο και εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο συνεχίζεται η θεραπεία με HR για επιπλέον 7 μήνες. Η φυματίωση από μόνη της μπορεί να προσβάλλει το ήπαρ και να προκαλέσει αύξηση των τρανσαμινασών οι οποίες υποχωρούν πλήρως με την αντιφυματική θεραπεία.

Οι **ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια** με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, αλλά και οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, λαμβάνουν **καθημερινά** τα παρακάτω φάρμακα στην προβλεπόμενη από το σωματικό τους βάρος δόση: Ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, μοξιφλοξασίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη. Η εθαμβουτόλη και η πυραζιναμίδη **χορηγούνται τρεις φορές εβδομαδιαίως** στην κανονική τους δόση και οι αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη σε δόση 12-15 mg/kg δύο-τρεις φορές εβδομαδιαίως. Η κυκλοσερίνη χορηγείται καθημερινά σε δόση 250 mg ή τρεις φορές την εβδομάδα σε δόση 500 mg. Το PAS χορηγείται καθημερινά σε δόση 4 g x 2 (βλ. Πίνακα 4).

Στην περίπτωση **HIV θετικών** ασθενών το γνωστό 4πλό σχήμα HRZE θεωρείται ικανοποιητικό, υπό την προϋπόθεση ότι το απομονωθέν στέλεχος του μυκοβακτηριδίου είναι πλήρως ευαίσθητο σε όλα τα φάρμακα. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι 9μηνη ή να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών του ασθενούς. Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύπλοκη και απαιτεί συνεργασία με ειδικά τμήματα. Ο συνδυασμός της αντιφυματικής και αντιρετροϊκής θεραπείας, βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση τους. Προτιμητέο είναι βέβαια, εφόσον η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, να ολοκληρώνεται η αρχική φάση της θεραπείας και στη συνέχεια να προστίθεται η αντιρετροϊκή αγωγή. Η αλληλεπίδραση των αντιρετροϊκών με τις ριφαμυκίνες (ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη), απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Μεταξύ των δύο, προτιμότερη είναι η ριφαμπουτίνη λόγω μικρότερης αλληλεπίδρασης.

2. ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

2.1. Ορισμοί

Ανθεκτική θεωρείται η φυματίωση όταν διαπιστωθεί αντοχή σε τουλάχιστον ένα από τα 4 πρωτεύοντα φάρμακα HRZE. Πολυανθεκτική θεωρείται όταν υπάρχει αντοχή στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (MDR - TB). Υπερανθεκτική θεωρείται όταν εμφανίζεται αντοχή σε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, κινολόνες και σε ένα από τα ενέσιμα καπρεομυκίνη, αμικασίνη ή καναμικίνη (XDR - TB). Ο όρος πρωτογενής αντοχή χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις αντοχής χωρίς προηγούμενη έκθεση στα αντιφυματικά φάρμακα και ο όρος δευτερογενής ή επίκτητη στις περιπτώσεις που η αντοχή εμφανίζεται μετά από έκθεση σε αντιφυματικά φάρμακα.

Άτομα υψηλού κινδύνου για λοίμωξη με ανθεκτικό στέλεχος *M. tuberculosis* είναι αυτά που έχουν λάβει αντιφυματική θεραπεία στο παρελθόν με κακή συμμόρφωση, άτομα που εκτίθενται σε νοσούντες από ανθεκτική φυματίωση και αλλοδαποί προερχόμενοι από χώρες με υψηλό επιπολασμού αντοχής στα αντιφυματικά φάρμακα. Η πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης είναι μεγάλη και σε λήψη ανεπαρκούς θεραπείας για >15 ημέρες καθώς και σε ασθενείς με επιμένουσες θετικές καλλιέργειες πέραν του 3μήνου παρά τη χορηγούμενη θεραπεία.

2.2. Θεραπεία

Στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής φυματίωσης ακολουθείται η παρακάτω στρατηγική.

1. Θεωρούμε αμφιβόλου δράσεως όσα φάρμακα έχουν ήδη χορηγηθεί μέχρι τον αναμενόμενο έλεγχο ευαισθησίας.
2. Χορηγείται θεραπευτικό σχήμα με τουλάχιστον πέντε φάρμακα αναμένοντας τις ευαισθησίες.
3. Διαγράφουμε από τη φαρέτρα μας όλα τα φάρμακα με γνωστή αντοχή.
4. Χορηγούμε τα φάρμακα της πρώτης ομάδας στα οποία το στέλεχος παραμένει ευαίσθητο (αν υπάρχουν).
5. Χορηγούμε ένα από τα ενέσιμα καπρεομυκίνη ή αμικασίνη.
6. Αν δεν έχει χορηγηθεί, επιλέγουμε μία κινολόνη (μοξιφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη).
7. Από τα φάρμακα της τέταρτης ομάδας, προτιμούμε κυρίως την εθειοναμίδη, κυκλοσερίνη ή το PAS.
8. Εναλλακτικά και σε απελπιστικές καταστάσεις χορηγούνται φάρμακα από την έμπτη ομάδα: Λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, ιμιπενέμη, θειοριδαζίνη, αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ, Delamanid, Bedaquiline.
9. Τα φάρμακα χορηγούνται στις μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις και δεν φυλάσσονται κάποια για τυχόν εφεδρεία.

10. Η αρχική φάση της θεραπείας διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες, παρατείνεται έως να αρνητικοποιηθούν οι καλλιέργειες και περιλαμβάνει 5 φάρμακα εκ των οποίων το ένα να είναι ενέσιμο (αμικασίνη ή καπρομοκίνη). Η συνεχιζόμενη φάση διαρκεί 12 έως 18 μήνες και περιλαμβάνει μόνο από του στόματος φάρμακα.
11. Οι ασθενείς νοσηλεύονται σε θαλάμους με αρνητική πίεση με τον εξερχόμενο αέρα να φιλτράρεται, ενώ στους κοινόχρηστους χώρους πρέπει να γίνεται χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας.
12. Το υγειονομικό προσωπικό πρέπει να φορά μάσκες υψηλής αναπνευστικής προστασίας (τουλάχιστον N95).
13. Η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον 18 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών.

2.2.1. Παρενέργειες αντιφυματικών φαρμάκων

Οι συνήθεις παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων περιγράφονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιφυματικών φαρμάκων.

Εξάνθημα	Οποιοδήποτε φάρμακο
Γαστρεντερικές διαταραχές	Οποιοδήποτε φάρμακο
Ηπατοτοξικότητα	Ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, εθειοναμίδη, PAS, μοξιφλοξασίνη, λινεζολίδη, κλοφαζιμίνη, κλαβουλανικό οξύ
Περιφερική νευρίτιδα (κυρίως στους ηλικιωμένους, διαβητικούς, αλκοολικούς, ανοσοκατασταλμένους)	Ισονιαζίδη, κυκλοσερίνη, εθειοναμίδη, λινεζολίδη
Οπτική νευρίτιδα (εκδηλώνεται με μείωση της οπτικής οξύτητας και δυσχρωματοψία)	Εθαμβουτόλη, λινεζολίδη και σπάνια η ισονιαζίδη
Νεφροτοξικότητα	Αμινογλυκοσίδες, καπρομοκίνη, πυραζιναμίδη, εθαμβουτόλη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, λεβοφλοξασίνη, κυκλοσερίνη
Ωτοτοξικότητα	Αμινογλυκοσίδες, καπρομοκίνη
Αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία)	Λινεζολίδη, ριφαμυκίνες (ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη)
Μείωση επιπέδων φαρμάκων	Ριφαμπικίνη

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ηπατοτοξικότητα (ηπατοπαθείς, HIV θετικούς, αλκοολικούς, ηλικιωμένους, εγκύους) συνιστάται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Αν συνυπάρχουν κλινικά συμπτώματα και αύξηση των τρανσαμινασών 3 φορές περισσότερο από τις φυσιολογικές τιμές, ή αύξηση των τρανσαμινασών 5 φορές περισσότερο από τις φυσιολογικές τιμές

στις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα ηπατίτιδας, **συνιστάται η διακοπή όλων των ηπατοτοξικών αντιφυματικών φαρμάκων**. Επίσης, η θεραπεία διακόπτεται άμεσα όταν ανευρίσκεται υπερχολερυθριναιμία σε συνδυασμό με τιμές τρανσαμινασών διπλάσιες του ανώτερου φυσιολογικού. Η μεμονωμένη ύπαρξη υπερχολερυθριναιμίας χωρίς επηρεασμένες τρανσαμινάσες δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της θεραπείας. Ο ασθενής ωστόσο, θα πρέπει να βρίσκεται σε στενή παρακολούθηση και να υποβληθεί σε επανέλεγχο μετά από δύο εβδομάδες, οπότε εάν η υπερχολερυθριναιμία επιμένει, τότε η θεραπεία διακόπτεται. Η σταδιακή χορήγηση των αντιφυματικών φαρμάκων αρχίζει μετά την ύφεση των συμπτωμάτων και την πτώση των τρανσαμινασών στα φυσιολογικά επίπεδα.

Σε περιπτώσεις που αναγνωρίζεται αντίδραση υπερευαισθησίας (πυρετός, εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου ή δύσπνοια) συνιστάται διακοπή της αγωγής και απομόνωση του υπεύθυνου φαρμάκου. Ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο κλινικός ιατρός κατά τη χορήγηση της αντιφυματικής αγωγής είναι το **δερματικό εξάνθημα**. Εάν δεν είναι γενικευμένο και υπάρχει κνησμός, τότε συγχωρηγούνται αντιισταμινικά και συνεχίζουμε τη θεραπεία. Στην περίπτωση που είναι γενικευμένο και ερυθηματώδες, διακόπτονται τα φάρμακα και μετά την υποχώρηση ή εξάλειψη του εξανθήματος επαναχορηγούμε ανά 2-3 ημέρες κάθε φάρμακο όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Τα φάρμακα επαναχορηγούνται καθένα ξεχωριστά με την παρακάτω σειρά.

Φάρμακο	1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα
INH	50 mg	100 mg	300 mg
RIF	75 mg	300 mg	600 mg
PZA	250 mg	1.000 mg	25-30 mg/kg
EMB	125 mg	500 mg	15-25 mg/kg
SM	125 mg	500 mg	15 mg/kg

Εάν επανεμφανιστεί το εξάνθημα, τότε ενοχοποιείται το τελευταίο φάρμακο που προστέθηκε. Αν όμως το εξάνθημα συνοδεύει βαριά φυματίωση και η διακοπή της θεραπείας δεν είναι δυνατή, χορηγούνται 3 νέα φάρμακα και ξεκινά η επαναχορήγηση μετά την εξάλειψη του εξανθήματος.

Τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα επί αλλεργίας, δυσανεξίας ή αντοχής αναφέρονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Σχήματα θεραπείας σε αλλεργία, δυσανεξία, ανθεκτικότητα.

Αλλεργία-Δυσανεξία-Ανθεκτικότητα	Θεραπευτικό σχήμα	Ελάχιστη διάρκεια	Σχόλια
INH (± SM)	RIF, PZA, EMB	6-9 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο χορηγείται και κινολόνη
INH και PZA	RIF, EMB, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
INH και EMB	RIF, PZA, κινολόνη	9-12 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο μακρύτερη θεραπεία
RIF	INH, EMB, κινολόνη και τουλάχιστον 2 μήνες PZA	12-18 μήνες	Χορηγείται και ένα ενέσιμο σε εκτεταμένη νόσο
RIF και EMB (± SM)	INH, PZA, κινολόνη και ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	Σε εκτεταμένη νόσο το ενέσιμο για 6 μήνες
RIF και PZA (± SM)	INH, EMB, κινολόνη και ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH και EMB και PZA (± SM)	RIF, κινολόνη και ένα δευτερεύον (Eto, Cs) μαζί με ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
INH και EMB και PZA (± SM)	RIF, κινολόνη και ένα δευτερεύον (Eto, Cs) μαζί με ένα ενέσιμο για τουλάχιστον 2-3 μήνες	18 μήνες	6 μήνες το ενέσιμο για εκτεταμένη νόσο
PZA	INH, RIF και τουλάχιστον 2 μήνες EMB	9 μήνες	Επί αντοχής, συνήθως αφορά <i>M. bovis</i>

Απαραίτητη προϋπόθεση στη χορήγηση των παραπάνω σχημάτων θεραπείας είναι η προηγούμενη γνώση της ευαισθησίας του μυκοβακτηρίου στα αντιφυματικά φάρμακα.

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ (ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

Έλεγχος για **λανθάνουσα φυματική λοίμωξη** με τη **φυματινοαντίδραση** Mantoux ή με **δοκιμασίες απελευθερώσεως INF- γ** (IGRAs, Interferon γ Releasing Assays) πρέπει να γίνεται μόνο σε άτομα υψηλού κινδύνου για εξέλιξη από λοίμωξη σε νόσο (φυματίωση). Οι IGRAs βασίζονται στην απελευθέρωση INF- γ μετά τη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος με ειδικά για το *M. tuberculosis* αντιγόνα (ESAT-6 και CFP-10). Η παραχθείσα INF- γ προσδιορίζεται με ELISA (Quantiferon-TB Gold, Cellestis, Australia) ή ELISPOT (T-Spot.TB, Oxford Immunotec, UK). Οι δοκιμασίες απελευθέρωσης INF- γ έχουν καλύτερη ειδικότητα από αυτήν της Mantoux διότι δεν επηρεάζονται από προηγθέντα εμβολιασμό με BCG ή την παρουσία ατύπων μυκοβακτηριδίων. Για τον λόγο αυτό, οι IGRAs προτιμώνται σε εμβολιασμένους ή θεραπευμένους με BCG (καρκίνο ουροδόχου κύστεως), ενώ η φυματινοαντίδραση προτιμάται σε παιδιά <5 ετών. Χρησιμοποιούμε και τις δύο δοκιμασίες Mantoux και IGRAs, όταν μία από αυτές βρεθεί αρνητική, σε άτομα αυξημένου κινδύνου και σε σοβαρή υποψία για φυματική λοίμωξη. Εάν γίνει πρώτα Mantoux και στη συνέχεια IGRA, η λήψη του αίματος πρέπει να γίνεται το αργότερο την ημέρα της μέτρησης της Mantoux (≤ 72 ώρες).

Έχουν προταθεί τρία όρια για την αξιολόγησή της Mantoux, των 5, 10 και 15 mm, λόγω του ότι η ευαισθησία και η ειδικότητά της είναι διαφορετική σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, το κατώτερο όριο των 5 mm χρησιμοποιείται σε άτομα που δεν έχουν καλή ανοσολογική ανταπόκριση ή σε άτομα υψηλής πιθανότητας για εκδήλωση φυματίωσης. Το όριο των 15 mm χρησιμοποιείται σε άτομα που δεν έχουν κανένα γνωστό κίνδυνο για φυματίωση, ενώ για τις ομάδες με ενδιάμεσο κίνδυνο χρησιμοποιείται το όριο των 10 mm (Πίνακας 5).

Στους εμβολιασθέντες με BCG, όταν η φυματινοαντίδραση είναι ≥ 10 mm συνιστάται να αποδίδεται σε φυσική λοίμωξη και όχι στο BCG. Μερικά άτομα αρνητικοποιούν την Mantoux αν παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα από τη λοίμωξη. Σε αυτά τα άτομα η αρχική δοκιμασία φυματίνης είναι αρνητική, αλλά σε επαναληπτική εξέταση είναι θετική (φαινόμενο boosting). Λόγω του φαινομένου αυτού, τα άτομα που έχουν την πρώτη δοκιμασία φυματίνης αρνητική πρέπει να υποβάλλονται και σε δεύτερη δοκιμασία, μία έως δύο εβδομάδες μετά την πρώτη, για να διευκρινιστεί εάν πρόκειται για νέα λοίμωξη ή για φαινόμενο boosting. Σημειωτέον, σε νέα λοίμωξη η Mantoux θετικοποιείται σε 3 έως 9 εβδομάδες μετά την έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο.

Πίνακας 5. Αξιολόγηση της φυματινοαντίδρασης ανάλογα με την ομάδα κινδύνου.

≥5 mm

- HIV θετικά άτομα
- Πρόσφατη επαφή με μολυσματικό ασθενή
- Ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων ή ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ισοδύναμα της πρεζολόνης ≥15 mg ημερησίως για διάστημα >1 μήνα
- Ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με αντι-TNF
- Ασθενείς με ιώδη στοιχεία στην Ro θώρακος συμβατά με παλαιά TB

≥10 mm

- Πρόσφατη άφιξη (<5 έτη) από χώρα με υψηλή επίπτωση TB
- Χρήστες ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως
- Κάτοικοι και εργαζόμενοι σε χώρους υψηλού κινδύνου μόλυνσης με *M. tuberculosis* (ιατροί, νοσηλευτές, προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων, φυλακών, γηροκομείων, ξενώνων, προσωπικό μυκοβακτηριδιολογικών εργαστηρίων)
- Άτομα με υποκείμενα νοσήματα υψηλού κινδύνου να νοσήσουν από TB (πυριτίαση, διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, νεοπλασμάτα κεφαλής/τραχήλου, λευχαιμία, λεμφώματα, γαστρεκτομή, υποθρεψία)
- Άτομα <18 ετών σε επαφή με ενήλικες που πιθανά νοσούν
- Άτομα με μεταστροφή της Mantoux εντός της τελευταίας διαίτας
- Παιδιά <4 ετών

≥15 mm

- Άτομα άνευ παραγόντων κινδύνου

3.1. Θεραπεία

Ένδειξη για θεραπεία λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης έχουν όλοι όσοι έχουν **θετικό IGRA ή θετική Mantoux. Παιδιά <5 ετών** μετά από πρόσφατη έκθεση σε μολυσματικό ασθενή λαμβάνουν θεραπεία και όταν έχουν αρνητική Mantoux. Εάν στο τρίμηνο η Mantoux παραμένει αρνητική, η θεραπεία διακόπτεται, εάν θετικοποιηθεί η θεραπεία συνεχίζεται. Επίσης, όλοι οι **HIV θετικοί** ασθενείς μετά από έκθεση σε μολυσματικό ασθενή πρέπει να λάβουν θεραπεία. Σε **εγκύους** με στενή επαφή με ενεργό πνευμονική φυματίωση ή όταν συνυπάρχει ανοσοκαταστολή χορηγείται χημειοπροφύλαξη ακόμη και στο 1^ο τρίμηνο. Σε πρόσφατη μεταστροφή της Mantoux (τελευταία διαίτα) χορηγείται χημειοπροφύλαξη μετά το 1^ο τρίμηνο. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, η χημειοπροφύλαξη χορηγείται μετά τη λοχεία.

Τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά:

1. **Ισονιαζίδη:** Για ενήλικες, 5 mg/kg/ημέρα και για παιδιά, 10 mg/kg/ημέρα (max 300 mg) για 9 μήνες (συνολικά 270 δόσεις).
2. **Ισονιαζίδη:** 15 mg/kg (max 900 mg) και **ριφαπεντίνη** 900 mg (σε άτομα βάρους ≤50 kg, 750 mg) 1 φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες (συνολικά 12 δόσεις **μόνο υπό επιβλεπόμενη θεραπεία, DOT**). Το σχήμα αυτό θεωρείται ισοδύναμο της 9μηνιας χορήγησης ισονιαζίδης.

Δεν συνιστάται σε παιδιά <2 ετών, σε ασθενείς με AIDS, σε εγκύους καθώς και επί αντοχής στην ισονιαζίδη ή ριφαμπικίνη.

3. **Ισονιαζίδη:** Για ενήλικες, 15 mg/kg και για παιδιά, 20-40 mg/kg (max 900 mg), 2 φορές την εβδομάδα (συνολικά 76 δόσεις, υπό επιβλεπόμενη θεραπεία).
4. Εναλλακτικά, χορηγείται **ριφαμπικίνη** 10 mg/kg ημερησίως σε ενήλικες (600 mg max) για 4 μήνες (συνολικά 120 δόσεις). Στα παιδιά 10-20 mg/kg ημερησίως (600 mg max) για 6 μήνες (συνολικά 180 δόσεις).

Παρατηρήσεις - Προϋποθέσεις

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αποκλεισθεί η ύπαρξη ενεργού φυματίωσης.
- Συνιστάται αρχική εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας (σημείο αναφοράς) και ακολούθως μηνιαίος έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και της συμπτωματολογίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συχνότερος έλεγχος ηπατικών ενζύμων σε άτομα με χρόνιες ηπατικές νόσους, αλκοολικούς, ή σε γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη και για 6 μήνες μετά τον τοκετό.
- Ο αιματολογικός έλεγχος είναι επίσης απαραίτητος λόγω πιθανής τοξικής επίδρασης των φαρμάκων όπως και ο ιολογικός (HIV, HCV, HBV) κατά την έναρξη της αγωγής.
- Όταν υπάρχει ιστορικό παρενεργειών σε ένα από τα αναγραφόμενα φάρμακα, αποκλείεται η χορήγησή του.
- Όταν είναι γνωστό ότι η πηγή της φυματίωσης πάσχει από ανθεκτική φυματίωση, τότε είναι απαραίτητη η συμβουλή πνευμονολόγου-φυμτιολόγου.

4. ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ

4.1. Εισαγωγή

Η βρουκέλλωση είναι ανθρωποζωνοσός με παγκόσμια κατανομή που προκαλείται από Gram αρνητικούς κοκκοβάκιλους του γένους *Brucella*. Επτά είδη βρουκέλλας έχουν ταυτοποιηθεί: *Brucella melitensis* (αιγοπρόβατα), *B. abortus* (βοοειδή), *B. canis* (σκύλος), *B. suis* (χοίρος), *B. maris* (θαλάσσια θηλαστικά), *B. ovis* (πρόβατα), *B. neotomae* (αρουραίος). Τα είδη *melitensis*, *abortus*, *suis* και σε μικρότερο βαθμό το *canis* ενοχοποιούνται για πρόκληση νόσου στον άνθρωπο. Στην Ελλάδα, όλες σχεδόν οι νοσήσεις οφείλονται στην *B. melitensis*, με σποραδικές αναφορές *B. abortus* και *B. suis*, ενώ δεν υπάρχουν αναφορές για *B. canis*.

4.2. Επιδημιολογία

Η βρουκέλλωση παραμένει η συχνότερη ανθρωποζωνόσος παγκοσμίως με περισσότερες από 500.000 νέες περιπτώσεις ετησίως. Η νόσος ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Ινδία, Μεξικό και Ν. Αμερική. Η Ελλάδα παραμένει στη λίστα των 25 χωρών με την υψηλότερη επίπτωση παγκοσμίως. Η δηλούμενη ετήσια επίπτωση στη χώρα μας την τελευταία δεκαετία κυμάνθηκε από 5 έως 10 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού. Είναι όμως βέβαιο ότι η νόσος υποδηλώνεται και σύμφωνα με εκτιμήσεις, η μέση ετήσια επίπτωση είναι υψηλότερη.

4.3. Διάγνωση

Η διάγνωση τεκμηριώνεται με την απομόνωση της βρουκέλλας σε καλλιέργεια αίματος ή άλλου υλικού (μυελός οστών, ΕΝΥ, ήπαρ, οστό). Η ευαισθησία της αιμοκαλλιέργειας κυμαίνεται από 15-94%. Είναι συνήθως αρνητική σε εντοπισμένη νόσο και σε χρόνιες μορφές. Για τη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται επίσης ορολογικές μέθοδοι (Wright, Elisa, Rose-Bengal, Wright-Coombs, καθήλωση συμπληρώματος) και μοριακές (κλασική και real time PCR). Η συγκολλητινοαντίδραση Wright είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη ορολογική μέθοδος με ευαισθησία που κυμαίνεται από 77-92%. Η Elisa προσδιορίζει IgG, IgA, IgM ανοσοσφαιρίνες και αποτελεί χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση νευροβρουκέλλωσης και την παρακολούθηση των ασθενών, δεδομένου ότι παρατηρείται πτώση του τίτλου των IgG μετά τη θεραπεία και άνοδος επί υποτροπής της νόσου.

Η δοκιμασία Rose Bengal χρησιμοποιείται ως screening test. Ο συνδυασμός καλλιέργειας και ορολογικών μεθόδων αυξάνει τα ποσοστά ευαισθησίας για τη διάγνωση της νόσου στο 96%.

Πίνακας 1. Συγκριτική αξιολόγηση διαγνωστικών μεθόδων στη βρουκέλλωση.

Μέθοδος	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Θετική προγνωστική αξία	Αρνητική προγνωστική αξία
Καλλιέργεια αίματος	74	100	100	65,8
Wright $\geq 1:160$	90,5	96,1	98	88,5
Wright-Coombs $\geq 1:320$	65,5	98	99	59,2
Καθήλωση συμπληρώματος $\geq 1:16$	77,5	98	99	69
Κλασική PCR	95,5-100	100	100	91,7-100
IgG ELISA	84	100	100	96
IgM ELISA	60	100	100	90
IgA ELISA	96	98	92	99

4.4. Θεραπεία

Για τη θεραπεία της βρουκέλλωσης απαιτείται η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Τα χορηγούμενα φάρμακα πρέπει να επιτυγχάνουν καλές ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις και να είναι δραστικά στο όξινο ενδοκυττάριο pH. Τα ποσοστά υποτροπής σε μη επιπλεγμένη νόσο κυμαίνονται από 5-15% ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με εντοπισμένη νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας, επί υποτροπής πρέπει να γίνεται έλεγχος για εντοπισμένη νόσο. Σπάνια οι υποτροπές οφείλονται σε ανάπτυξη αντοχής. Οι περισσότερες υποτροπές αντιμετωπίζονται επιτυχώς με επανάληψη του σχήματος πρώτης επιλογής για μακρύτερο χρονικό διάστημα. Εάν διαπισωθεί αντοχή στο σχήμα πρώτης επιλογής ή συμβεί δεύτερη ή τρίτη υποτροπή επιλέγεται ένα εναλλακτικό σχήμα.

Στο 15% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο απαιτείται και χειρουργική επέμβαση. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης αποτελούν: Η ενδοκαρδίτιδα, τα παρασπονδυλικά ή επισκληρίδια αποστήματα, η παρουσία ξένου σώματος (καλώδια βηματοδότη, προσθετική άρθρωση).

Τα χορηγούμενα φάρμακα, οι δόσεις και τα θεραπευτικά σχήματα αναφέρονται στους Πίνακες 2 και 3 αντίστοιχα.

Πίνακας 2. Αντιμικροβιακά χρησιμοποιούμενα στη βρουκέλλωση.

Αντιμικροβιακό/Δόση	Σχόλια
Δοξυκυκλίνη 100 mg PO q 12h	Πρέπει να αποτελεί το βασικό συστατικό οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος. Όχι σε εγκυμοσύνη και παιδιά <8 ετών
Γενταμικίνη 5 mg/kg/24h IV ή IM	Διάρκεια χορήγησης 7 ημέρες (5-14 ανάλογα με τη μελέτη)
Στρεπτομυκίνη 15 mg/kg/24h IM	Μειονέκτημα: Μακρά διάρκεια αγωγής 2-3 εβδομάδες
ΡΙφαμπικίνη 600-900 mg/24h PO	Πλεονεκτήματα: PO χορήγηση και χρήση σε έγκυες και παιδιά
Τριμεθοπρίμη/σουλφα-μεθοξαζόλη 320/1.600 mg ανά 12h PO	Χορηγείται σε παιδιά, έγκυες και ως τρίτο φάρμακο σε σχήματα που περιέχουν απαραίτητως δοξυκυκλίνη Πρόβλημα αποτελεί η ανάπτυξη αντοχής με τη χρήση της
Κινολόνες Σπiproφλοξασίνη 500-750 mg ανά 12h PO Οφλοξασίνη 400 mg ανά 12h PO	Λιγότερο αποτελεσματικές από τα παραπάνω. Ενδεχομένως έχουν θέση μόνο σε θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού τριών φαρμάκων και επί οστικής συμμετοχής

Πίνακας 3. Συστάσεις για τη θεραπεία της ανεπίπλεκτης βρουκέλλωσης.

Σχήμα πρώτης επιλογής	Δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες + γενταμικίνη για 1 εβδομάδα ¹ ή Δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες + στρεπτομυκίνη για 2-3 εβδομάδες ¹
Σχήμα δεύτερης επιλογής	Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες ή Δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες + γενταμικίνη για 2 εβδομάδες ²
Σε ειδικές περιπτώσεις (ισχύς ένδειξης: C)	Σχήματα που περιέχουν κοτριμοξαζόλη (TMP-SMX): TMP-SMX για 6 εβδομάδες + γενταμικίνη για 2 εβδομάδες ³ ή TMP-SMX + δοξυκυκλίνη για 6 εβδομάδες ή TMP-SMX + ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες ^{3,4} ή TMP-SMX + δοξυκυκλίνη + 3 ^ο φάρμακο για 6 εβδομάδες ⁵ Σχήματα που περιέχουν κινολόνες: ⁶ Σιπροφλόξασίνη ή οφλοξασίνη + δοξυκυκλίνη ± 3 ^ο φάρμακο για 6 εβδομάδες ⁵

Σχόλια:

¹ Ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης + γενταμικίνης ή στρεπτομυκίνης υπερτερεί του συνδυασμού δοξυκυκλίνης + ριφαμπικίνης.

² Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να αποδειχθεί η ανωτερότητα και η ασφάλεια του τριπλού συνδυασμού έναντι του διπλού.

³ Παιδιά.

⁴ Εγκυμοσύνη.

⁵ Aziz A. et al, 2007. Βλ. Βιβλιογραφία.

⁶ Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, η χρήση των κινολονών δικαιολογείται μόνο ως εναλλακτική θεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας ή τοξικότητας σε άλλα αποτελεσματικότερα σχήματα ή σε τριπλούς συνδυασμούς που περιέχουν και αμινογλυκοσίδη.

5. ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

5.1. Οστική νόσος

Αποτελεί τη συχνότερη μορφή εντοπισμένης νόσου, με κύρια εντόπιση τη σπονδυλική στήλη (35-50% των οστεοαρθρικών επιπλοκών αφορούν σπονδυλίτιδα).

Οι περισσότεροι συγγραφείς στα κλασικά σχήματα της οξείας νόσου (δοξυκυκλίνη + στρεπτομυκίνη ή γενταμικίνη) προσθέτουν και τρίτο φάρμακο ριφαμπικίνη και μετά από 2-3 εβδομάδες η θεραπεία συνεχίζεται με τρία από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα (δοξυκυκλίνη + ριφαμπικίνη + κοτριμοξαζόλη ή κινολόνη) για τουλάχιστον 3 μήνες (συνήθως 3-6 μήνες).

Σε οστική νόσο τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται από 0-14% και χειρουργική παρέμβαση απαιτείται σε ποσοστό 3-33%.

5.2. Νευροβρουκέλλωση

Προσβολή του ΚΝΣ παρατηρείται στο 3-5% των ασθενών με βρουκέλλωση. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της βρουκέλλας στο ΕΝΥ.

Συνδυασμός τουλάχιστον 3 φαρμάκων (δοξυκυκλίνη, ριφαμπικίνη, κοτριμοξαζόλη). Η θεραπεία χορηγείται για 6 εβδομάδες έως 6 μήνες. Οι περισσότεροι συγγραφείς προτείνουν αγωγή 2-4 μηνών, ανάλογα και με την κλινικοεργαστηριακή ανταπόκριση. Ο ρόλος των κορτικοειδών δεν είναι τεκμηριωμένος.

Η θνητότητα της νόσου κυμαίνεται από 0-5,5%, ενώ οι νευρολογικές επιπλοκές είναι συχνότερες.

5.3. Ενδοκαρδίτιδα

Σπάνια επιπλοκή με μεγάλη θνητότητα. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από βρουκέλλωση. Η θεραπευτική της αντιμετώπιση απαιτεί άμεση χειρουργική επέμβαση και αντιμικροβιακή αγωγή. Χρησιμοποιείται συνδυασμός 3 ή 4 αντιβιοτικών - π.χ. δοξυκυκλίνη, ριφαμπικίνη, γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη με ή χωρίς κοτριμοξαζόλη - για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων έως 6 μηνών. Η αμινογλυκοσίδη χορηγείται για τις πρώτες 2-4 εβδομάδες.

5.4. Ειδικές Ομάδες

5.4.1. Έγκυες

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες αναφορικά με τη θεραπεία της βρουκέλλωσης στην κύηση. Οι μεγαλύτερες σειρές αφορούν χορήγηση κοτριμοξαζόλης 320/1.600 mg PO bid και ριφαμπικίνης 900 mg PO qd για 4 εβδομάδες. Προσοχή για πυρηνικό ίκτερο στο νεογνό όταν η κοτριμοξαζόλη δίδεται τον τελευταίο μήνα της κύησης.

5.4.2. Παιδιά

Στα παιδιά ηλικίας <8 ετών αντενδείκνυται η χορήγηση τετρακυκλινών, οι κινολόνες χορηγούνται μόνο σε περίπτωση που δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή.

Σε ανεπίπλεκτη νόσο συνιστώνται (American Academy of Pediatrics):

Ηλικία <8 έτη: TMP-SMX PO + ριφαμπικίνη PO για 4-6 εβδομάδες.

Ηλικία >8 έτη: Δοξυκυκλίνη PO + ριφαμπικίνη PO για 6 εβδομάδες.

Σε επιπλεγμένη νόσο συνιστώνται:

Ηλικία <8 έτη: TMP-SMX PO + γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη για τις πρώτες 2 εβδομάδες.

Ηλικία >8 έτη: Δοξυκυκλίνη PO + γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη για τις πρώτες 2 εβδομάδες.

Η προσθήκη ριφαμπικίνης στα παραπάνω σχήματα μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής.

Η διάρκεια θεραπείας σε επιπλεγμένη νόσο κυμαίνεται από 6 εβδομάδες έως 6 μήνες.

Δόσεις φαρμάκων σε παιδιά:

Κοτριμοξαζόλη: 10 mg/kg/ημέρα για την TMP (μέγιστο 480 mg/ημέρα) διηρημένο σε δύο δόσεις.

Δοξυκυκλίνη: 2-4 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 200 mg/ημέρα) διηρημένο σε δύο δόσεις.

Ριφαμπικίνη: 15-20 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 900 mg/ημέρα) σε μία ή δύο δόσεις.

Γενταμικίνη: 5 mg/kg/ημέρα σε μία ή τρεις δόσεις.

Στρεπτομυκίνη: 20-40 mg/kg/ημέρα (μέγιστο 1 g/ημέρα) διηρημένο σε δύο δόσεις.

6. ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ

6.1. Εισαγωγή - Επιδημιολογία

Η σπλαγχνική λείσμανίαση (ΣΛ) είναι συστηματική νόσος που προσβάλλει το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Η νόσος προκαλείται από το σύμπλοκο της λείσμανίας (*L. donovani*) το οποίο περιλαμβάνει τα είδη *L. (d.) donovani* που απαντάται στην Ινδία, Ασία και υποσαχάρια Αφρική και *L. (d.) infantum/chagasi* που απαντάται στη λεκάνη της Μεσογείου, στην Κεντρική Ασία και τη Ν. Αμερική. Σπάνια, σπλαγχνική νόσος προκαλείται και από άλλα είδη λείσμανίας όπως *L. (L.) tropica* (σπλαγχνοτρόπος λείσμανίαση, viscerotropic leishmaniasis).

Η νόσος ενδημεί σε 88 χώρες, μεταξύ των οποίων και στις χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, και υπολογίζεται ότι προσβάλλει 500.000 άτομα/έτος παγκοσμίως. Η HIV λοίμωξη έχει αλλάξει τόσο την επιδημιολογία όσο και τις κλινικές εκδηλώσεις της ΣΛ. Έως το 1985 το 70% των περιπτώσεων ΣΛ στην Ευρώπη εμφανίζονταν σε παιδιά ηλικίας <15 ετών, ενώ μετά την επιδημία του AIDS, το 70% των περιπτώσεων εμφανίζεται σε ενήλικες. Όσο μεγαλύτερη είναι η ανοσιακή έκπτωση του ασθενούς (CD4<100/μl), τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος αναζωπύρωσης λανθάνουσας λοίμωξης.

6.2. Κύκλος του παρασίτου - Τρόποι μετάδοσης

Υποδόχο του πρωτοζώου στη Μεσόγειο και στο Ν. Κόσμο θεωρείται ο σκύλος, στην υποσαχάρια Αφρική ο αρουραίος, ενώ στη Ν. Ασία δεν έχει βρεθεί ζωϊκή δεξαμενή και το παράσιτο διατηρείται από τον κύκλο άνθρωπος - έντομο - άνθρωπος. Η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται με το τσίμπημα ειδών φλεβοτόμου (*Phlebotomus* και *Lutzomyia* spp.) που μολύνονται

παραλαμβάνοντας μολυσμένα μακροφάγα από το αίμα του παρασιτούμενου θηλαστικού. Το έντομο λαμβάνει την αμαστίγωτη μορφή του παρασίτου από το μολυσμένο θηλαστικό η οποία μετατρέπεται στην προμαστιγώτη μορφή στο πρόσθιο και μέσο τμήμα του εντέρου του. Άλλοι, πιο σπάνιοι, τρόποι μετάδοσης είναι η παρεντερική οδός με μεταγγιση αίματος, λήψη μεταμοσχευθέντος οργάνου, κοινή χρήση σύριγγας σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, επαγγελματικό ατύχημα σε εργαστήριο.

6.3. Κλινική εικόνα - Διάγνωση

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της λοίμωξης είναι ευρύ και εξαρτάται από το είδος του παρασίτου και την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Οι περισσότεροι μολυνθέντες παραμένουν ασυμπτωματικοί ή εκδηλώνουν ήπια συμπτώματα. Η κλασική μορφή της ΣΛ, γνωστή και ως kala-azar, χαρακτηρίζεται από **πυρετό, σπληνομεγαλία, πανκυτταροπενία** (αναιμία, θρομβοπενία και λευκοπενία με σχετική λεμφοκυττάρωση) και πολυκλωνική **υπεργαμμασφαιριναιμία**. Σε ασθενείς με AIDS και σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή η νόσος συχνά παρουσιάζει άτυπες κλινικές εκδηλώσεις (προσβολή γαστρεντερικού συστήματος, περιτοναίου, πνευμόνων, υπεζωκότα, δέρματος). Η σπλαγχοτρόπος λείσμανίαση, που οφείλεται στην *L. (L.) tropica* και περιγράφηκε το 1991 σε Αμερικανούς στρατιώτες στον πόλεμο του Περσικού Κόλπου, προκαλεί ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις.

Η διάγνωση βασίζεται: α) Στην κλινική εικόνα, β) στην ανεύρεση του παρασίτου στα μακροφάγα του ΔΕΣ (επίχρισμα μυελού, ή υλικού αναρρόφησης σπληνός, ήπατος ή λεμφαδένος) με άμεση μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργεια, ή αναζήτηση του DNA του παρασίτου με PCR και γ) στην ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό με ανοσοφθορισμό, ELISA ή ανοσοχρωματογραφία (ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου K39).

6.4. Θεραπεία

Η ΣΛ χωρίς θεραπεία οδηγεί σε θάνατο στο 80-90% των περιπτώσεων. Εκτός από τις πεντασθενείς ενώσεις του αντιμονίου (meglumine antimonate και sodium stibogluconate) που αποτέλεσαν την κύρια θεραπεία έναντι της ΣΛ για περισσότερο από μισό αιώνα, σήμερα θεραπεία εκλογής αποτελεί η αμφοτερικίνη Β, κυρίως η λιποσωμιακή μορφή. Επίσης, χρησιμοποιούνται *per os* μιλτεφοσίνη και παρομομυκίνη ΙΜ (Πίνακας 1). Η πενταμιδίνη λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας και τοξικότητας χρησιμοποιείται σπάνια. Η ευαισθησία στα φάρμακα διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή και το είδος παρασίτου. Συγκεκριμένα, στην Ινδία και στο Νεπάλ παρατηρείται υψηλή αντοχή στα άλατα του αντιμονίου και για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνται πλέον στις περιοχές αυτές. Στη Ν. Ασία η *L. (d.) donovani* απαντά σε χαμηλότερες δόσεις λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β, απ' ό,τι η *L. (d.) infantum/chagasi* που ενδημεί στη λεκάνη της Μεσογείου

και Ν. Αμερική. Αυτό έχει σαν συνέπεια να διαφέρει η συνιστώμενη θεραπεία αλλά και η διάρκειά της από χώρα σε χώρα. Η **λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β** (AmBisome) αποτελεί τη μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για τη ΣΛ από το FDA (3 mg/kg ΒΣ τις ημέρες 1-5 και δύο επαναληπτικές δόσεις την 14^η και 21^η ημέρα) και θεωρείται φάρμακο εκλογής για τον Δυτικό κόσμο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τη λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β ως πρώτη επιλογής φάρμακο τόσο για τις περιοχές του Μπαγκλαντές, Μπουτάν, Ινδία και Νεπάλ, όσο και για τις χώρες στη λεκάνη της Μεσογείου, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία και Νότια Αμερική, ενώ για τις περιοχές της Ανατολικής Αφρικής και την Υεμένη προτείνει ως πρώτη επιλογή τα πεντασθενή άλατα του αντιμονίου σε συνδυασμό με την παρομομυκίνη. Υπάρχουν διάφορα θεραπευτικά σχήματα για τη χορήγηση της λιποσωμιακής αμφοτερικίνης Β (Πίνακας 1). Αυτό που φαίνεται ότι έχει σημασία είναι η συνολική δόση του φαρμάκου (20 mg/kg σε ανοσοεπαρκείς και 40-60 mg/kg σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς) και όχι ο αριθμός και τα μεσοδιαστήματα των χορηγούμενων δόσεων. Η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται κλινικά (υποχώρηση του πυρετού, βελτίωση της γενικής αίματος, μείωση του μεγέθους του σπλήνα και ανάκτηση βάρους). Υποτροπές παρατηρούνται περίπου στο 5% των ανοσοεπαρκών ασθενών και σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή ή HIV λοίμωξη. Στις περιπτώσεις αυτές, η υποτροπή δεν σχετίζεται με αντοχή στη λιποσωμιακή αμφοτερικίνη και για τον λόγο αυτό συνιστάται εκ νέου χορήγηση του φαρμάκου. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη (3-5 mg/kg ΒΣ κάθε 2-4 εβδομάδες) και διακοπή του φαρμάκου όταν ο αριθμός των CD4 κυττάρων είναι μεγαλύτερος από 200 κύτταρα/μl σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις, για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών.

Πίνακας 1. Θεραπεία σπλαγγχνικής λείσμανίασης.

Φάρμακο	Δοσολογικό σχήμα	Σχόλια
Πεντασθενή άλατα του αντιμονίου 1. Αντιμονιακή μεγλουμίνη (Glucantime - 1,5 g αντιμονιακής μεγλουμίνης = 425 mg πεντασθενούς αντιμονίου/5 ml)	20 mg/kg ΒΣ πεντασθενούς αντιμονίου IM qd για 28-30 ημέρες. Μέγιστη ημερήσια δόση 850 mg πεντασθενούς αντιμονίου	<ul style="list-style-type: none"> • 60% ανοχή στην Ινδία • Αποτελούν την 1^η επιλογή στις χώρες της Ανατολικής Αφρικής • Συχνές υποτροπές • Δεν συνιστάται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (υψηλό ποσοστό υποτροπών) • Δύναται να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα, παγκρεατίτιδα, καρδιοτοξικότητα, ΗΚΓ διαταραχές (παράταση QT, αρνητικά T, αρρυθμία)
Λιποσωμαϊκή αμφοτερικίνη Β (οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν γίνει με το AmBisome)	<p>Μεσόγειος/Μέση Ανατολή/ Βραζιλία Συνολική δόση 18-21 mg/kg ΒΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg ΒΣ IV, ημέρες 1-5, 14^η, 21^η • 3 mg/kg ΒΣ IV, ημέρες 1-5 και 10^η • 10 mg/kg ΒΣ IV για 2 ημέρες (δεδομένα μόνο σε παιδιά) <p>Ινδία/Μπαγκλαντές/Νεπάλ/ Μπουτάν Μικρότερη συνολική δόση</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-5 mg/kg ΒΣ IV για 5 ημέρες • 5-10 mg/kg ΒΣ IV εφάπαξ <p>Ανατολική Αφρική και Υεμένη Συνιστάται μεγαλύτερη συνολική δόση: 30 mg/kg ΒΣ</p> <p>HIV συλλοίμωξη</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-5 mg/kg ΒΣ IV, ημέρες 1-5, 10^η, 17^η, 24^η, 31^η, 38^η (συνολική δόση 40 mg/kg ΒΣ) 	<ul style="list-style-type: none"> • 95-100% θεραπευτική επιτυχία • Υψηλό κόστος • Θεραπεία εκλογής σε εγκυμοσύνη • Η συνολική δόση χορήγησης εξαρτάται από τη γεωγραφική περιοχή και τον ασθενή (σε υποκείμενη ανοσοκαταστολή απαιτείται υψηλότερη δόση) • Η λιποσωμαϊκή αμφοτερικίνη Β αποτελεί τη 2^η θεραπευτική επιλογή στις περιοχές αυτές • Απαραίτητη παράλληλη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής (HAART), λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής • Θεραπεία εκλογής στην HIV λοίμωξη • Συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη όπως περιγράφεται στο κείμενο

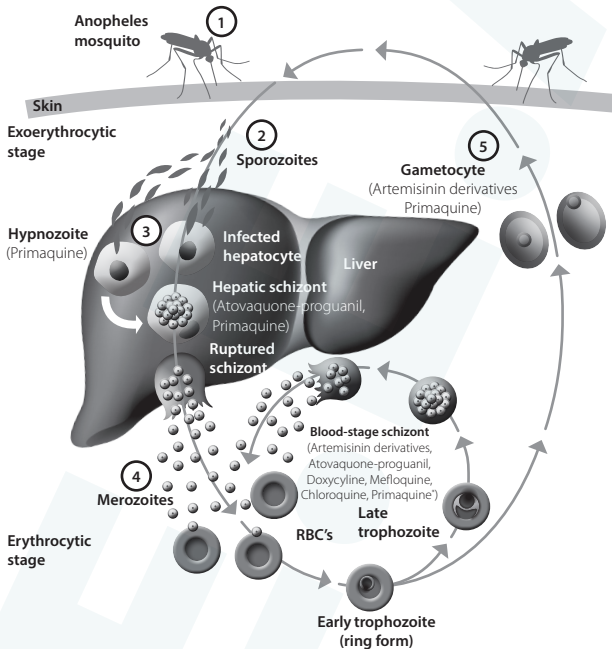
Φάρμακο	Δοσολογικό σχήμα	Σχόλια
Αμφοτερικίνη Β	0,75-1 mg/kg ΒΣ IV ημερησίως για 15-20 ημέρες ή μέρα παρ' ημέρα για 30 ημέρες	<ul style="list-style-type: none"> • Νεφροτοξικότητα • Πυρετός • Υποκαλιαιμία, μυοκαρδίτιδα
Μιλτεφοσίνη	Σε παιδιά <12 ετών, 2,5 mg/kg ΒΣ ΡΟ ημερησίως Σε παιδιά >12 ετών και <25 kg, 50 mg ημερησίως Σε άτομα με ΒΣ 25-50 kg, 100 mg ημερησίως Σε άτομα με ΒΣ >50 kg, 150 mg ημερησίως Διάρκεια θεραπείας, 28 ημέρες	<ul style="list-style-type: none"> • 94-96% θεραπευτική επιτυχία • Ανεπαρκή δεδομένα για <i>L. (d.) infantum/chagasi</i> • Νεφροτοξικότητα • Τερατογένεση, αντένδειξη σε κύηση
Παρομομυκίνη	16-20 mg/kg ΒΣ IM ημερησίως για 21-28 ημέρες	<ul style="list-style-type: none"> • 88-95% θεραπευτική επιτυχία • Ωτοτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα • Γεωγραφική διαφοροποίηση αποτελεσματικότητας (περιορισμένα δεδομένα) • Διαθεσιμότητα περιορισμένη • 97-99% θεραπευτική επιτυχία • Οι συνδυασμοί έχουν δοκιμασθεί στην Ινδία με στόχο την πρόληψη αντοχής, τα μικρότερης διάρκειας σχήματα χωρίς μείωση της αποτελεσματικότητας και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών
Συνδυασμοί		
<ul style="list-style-type: none"> • Λιπσωμαϊκή αμφοτερικίνη Β* + μιλτεφοσίνη για 7 ημέρες • Λιπσωμαϊκή αμφοτερικίνη Β* + παρομομυκίνη για 10 ημέρες • Μιλτεφοσίνη και παρομομυκίνη για 10 ημέρες • Λιπσωμαϊκή αμφοτερικίνη Β + άλατα αντιμονίου • Άλατα αντιμονίου και παρομομυκίνη 		

* 1 δόση 5 mg/kg ΒΣ.

7. ΕΛΟΝΟΣΙΑ

Η ελονοσία είναι η πιο διαδεδομένη παρασιτική νόσος, ενδημεί σε περισσότερες από 100 χώρες και προσβάλλει 300 εκατομμύρια ανθρώπους προκαλώντας 1-2 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος παγκοσμίως. Πρόσφατα, εμφανίστηκαν περιστατικά αυτόχθονης ελονοσίας (χωρίς ιστορικό ταξιδιού) και στη χώρα μας. Τα είδη πλασμωδίων που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο, είναι: i) *P. falciparum*, ii) *P. vivax*, iii) *P. ovale*, iv) *P. malariae* και v) *P. knowlesi*. Η νόσος μεταδίδεται στον άνθρωπο από δήγματα θηλυκών ανωφελών κωνώπων. Ο κύκλος ζωής του παρασίτου απεικονίζεται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1. Κύκλος ζωής του παρασίτου.



7.1. Κλινικές εκδηλώσεις

Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να εμφανιστούν 6 ημέρες έως και τρεις μήνες μετά την πιθανή έκθεση στο πλασμώδιο. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν ανάλογα **με την ηλικία του ξενιστή, το επίπεδο της ανοσιακής προστασίας και το είδος του πλασμωδίου**. Ο βαθμός της παρασιταιμίας καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη βαρύτητα της νόσου. Το *P. falciparum* το οποίο προσβάλλει τα ερυθροκύτταρα σε όλα τα στάδια ωρίμανσης, προκαλεί

σημαντική παρασιταϊμία και κατά κανόνα σοβαρή νόσο. Σε αντιδιαστολή, τα *P. ovale*, *P. vivax* που προσβάλλουν κυρίως τα δικτυοερυθροκύτταρα και το *P. malariae* το οποίο προσβάλλει τα γηρασμένα ερυθρά, προκαλούν ηπιότερη νόσο. Στην παθογένεση της νόσου εμπλέκονται πολλοί παράγοντες, οι σπουδαιότεροι των οποίων είναι: α) η υπερπαραγωγή κυτταροκινών από τον ξενιστή και β) η προσκόλληση των παρασιτούμενων ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο των μικρών αγγείων, προκαλώντας διαταραχή της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία.

Η ελονοσία χαρακτηρίζεται από περιοδικούς πυρετικούς παροξυσμούς, που σχετίζονται με τη ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την είσοδο των μεροζωϊτών στο αίμα. Ο πυρετός, ωστόσο, στην αρχή μπορεί να είναι άτυπος. Ο τυπικός παροξυσμός εισβάλει με ρίγος και αίσθημα έντονου ψύχους (ψυχρή φάση). Ακολουθεί υψηλός πυρετός (θερμή φάση), ο οποίος λύεται με έντονες εφιδρώσεις (υγρή φάση). Ανάλογα με τη διάρκεια του σχιζογονικού κύκλου του πλασμοδίου, οι πυρετικοί παροξυσμοί εμφανίζονται κάθε 48 ώρες για το *P. vivax* και *P. ovale* (τριταίος πυρετός) ή κάθε 72 ώρες για *P. malariae* (τεταρταίος πυρετός). Το *P. falciparum* προκαλεί κακοήθη τριταίο ή ακανόνιστο μη περιοδικό πυρετό.

7.2. Επιπεπλεγμένη ελονοσία

Σοβαρές κλινικές μορφές ελονοσίας εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά 6-36 μηνών, σε έγκυες, σε ανοσοκατασταλμένους και σε μη άνοσους ταξιδιώτες. Οι σοβαρές μορφές της νόσου προκαλούνται κυρίως από *P. falciparum* και έχουν ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι χαρακτηριστικά:

1. Διαταραχές επιπέδου συνειδήσεως ή σπασμούς
2. Υπογλυκαιμία
3. Παρασιταϊμία $\geq 2\%$ (χαμηλότερα ποσοστά παρασιταϊμίας δεν αποκλείουν σοβαρή ελονοσία)
4. Αιμοσφαιρίνη < 8 g/dL
5. Αιμορραγία/διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
6. Αιμοσφαιρινουρία (χωρίς ανεπάρκεια G6PD)
7. Νεφρική ανεπάρκεια/οξεοβασικές διαταραχές (pH $< 7,3$)
8. Πνευμονικό οίδημα ή ARDS
9. Καταπληξία (ΑΠ $< 90/60$ mmHg).

7.3. Διάγνωση

Η διάγνωση της ελονοσίας βασίζεται στη **μικροσκοπική εξέταση** του περιφερικού αίματος, στην **ανίχνευση αντιγόνων** του πλασμοδίου ή στην ανίχνευση **πλασμοδιακού DNA** με μοριακές τεχνικές. Η ανεύρεση των παρασίτων σε **εξέταση επιχρίσματος παχιάς ή λεπτής σταγόνας** αίματος με χρώση Giemsa είναι η βασική εξέταση για τη διάγνωση της ελονοσίας.

Η εξέταση της παχιάς σταγόνας έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε χαμηλού βαθμού παρασιταιμία (δυνατότητα ανίχνευσης 50 παρασίτων/μl), ενώ με την εξέταση της λεπτής σταγόνας είναι δυνατή η ταυτοποίηση του είδους του πλασμωδίου, ο προσδιορισμός του ποσοστού των παρασιτουμένων ερυθροκυττάρων, καθώς και η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Δεδομένης της κυκλικότητας της παρασιταιμίας, πρέπει να αξιολογούνται τρία επιχρίσματα περιφερικού αίματος κατά τις πρώτες 48-72 ώρες. Εάν δεν ανευρεθούν πλασμώδια σε τρία διαδοχικά επιχρίσματα περιφερικού αίματος, η πιθανότητα της ελονοσίας απομακρύνεται.

7.4. Αντιμετώπιση

Η ελονοσία θεωρείται νόσημα που χρήζει επείγουσας αντιμετώπισης και κάθε ασθενής με πυρετό και ταξιδιωτικό ιστορικό σε ενδημική περιοχή θα πρέπει να αξιολογείται άμεσα. Η χώρα ταξιδιού, οι ενδιάμεσοι σταθμοί και η ημερομηνία επιστροφής αποτελούν σημαντικές και απαραίτητες πληροφορίες. Επίσης, κατά την εκτίμηση του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το είδος της προφυλακτικής αγωγής (φάρμακο, δόση, συμμόρφωση). Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με ελονοσία καθορίζεται από τρεις βασικούς παράγοντες: 1) **τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης** του ασθενούς, 2) **το είδος του πλασμωδίου** και 3) **την αντοχή του πλασμωδίου στα ανθελονοσιακά φάρμακα**. Όλοι οι ασθενείς με λοίμωξη από *P. falciparum* ή με επιπεπλεγμένη μορφή της νόσου ανεξαρτήτως πλασμωδίου, πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο.

7.5. Μη επιπεπλεγμένη ελονοσία από *P. falciparum* ή μη ταυτοποιημένο πλασμώδιο

Στις λοιμώξεις αυτές τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα είναι: 1) κινίνη σε συνδυασμό με δοξυκυκλίνη, τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη, 2) ατοβακόνη/προγουανίλη, 3) συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισινίνης (artemether/lumefantrine, dihydroartemisinin/pipeeraquine), 4) μεφλοκίνη και 5) χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη. Οι συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισινίνης θεωρούνται από τον ΠΟΥ φάρμακα πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της μη επιπεπλεγμένης ελονοσίας. Σημειωτέον, η αρτεμισινίνη και τα παράγωγά της δρουν σε όλες τις μορφές ωρίμανσης του παρασίτου, από τις δακτυλιοειδείς μορφές έως τα σχιστά, και επιπλέον έχουν δράση και έναντι των γαμετοκυττάρων (με εξαίρεση τους υποζωΐτες) με αποτέλεσμα την ταχεία κάθαρση της παρασιταιμίας. Η μεφλοκίνη δεν είναι ανεκτή στις συνιστώμενες δόσεις από αρκετούς ασθενείς και η χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη χορηγούνται μόνο σε ασθενείς που προέρχονται από χώρες, όπου δεν έχει αναφερθεί αντοχή στη χλωροκίνη. Τα θεραπευτικά σχήματα και οι δόσεις αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Θεραπεία μη επιπεπλεγμένης ελονοσίας από *P. falciparum* ή μη ταυτοποιημένο είδος πλασμοδίου.

Συνιστώμενη θεραπεία	Σχόλια
<p>Artemether/lumefantrine (CoArtem/Riamet, 1 δισκίο =20 mg artemether και 120 mg lumefantrine)</p> <p>4 δισκία αρχική δόση 4 δισκία 8 ώρες αργότερα 4 δισκία q12h τις ημέρες 2 και 3</p>	<p>Οι συνδυασμοί με παράγωγα της αρτεμισινίνης (CoArtem/Riamet, Eurartesim) θεωρούνται από τον ΠΟΥ φάρμακα 1^{ης} επιλογής για τη θεραπεία της μη επιπεπλεγμένης ελονοσίας</p> <p>Τα παράγωγα της αρτεμισινίνης δεν συσιστώνται κατά την κύηση, χορηγούνται όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή</p> <p>Το CoArtem/Riamet δεν κυκλοφορεί στα φαρμακεία, η παραγγελία γίνεται μέσω ΙΦΕΤ (τηλ.: 210-5239689)</p> <p>Συνιστάται λήψη με φαγητό ή γάλα</p> <p>Το Eurartesim μπορεί να παρατείνει το QT διάστημα στο καρδιογράφημα και δεν πρέπει να συγχρηγείται με άλλα φάρμακα που προκαλούν παράταση του QT</p> <p>Συνιστάται να χορηγείται εφάπαξ άνευ τροφής την ίδια ώρα καθημερινά</p>
<p>Διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη (Eurartesim, 1 δισκίο=40 mg διυδροαρτεμισινίνη (DHA) και 320 mg πιπερακίνη (PQP))</p> <p>Σε άτομα με ΣΒ 36 έως <60 kg: 3 δισκία/ημέρα Σε άτομα με ΣΒ 60 έως <80 kg: 4 δισκία/ημέρα Σε άτομα με ΣΒ >80 kg: 5 δισκία/ημέρα</p> <p>Διάρκεια χορήγησης: 3 ημέρες</p> <p>Κινίνη (1 δισκίο Quinine Sulfate-300 mg=248 mg βάσης)</p> <p>2 δισκία PO q8h για 5 έως 7 ημέρες σε συνδυασμό με:</p> <p>α) Δοξυκυκλίνη δισκίο 100 mg PO q12h x 7 ημέρες ή β) Τετρακυκλίνη δισκίο 250 mg PO q6h x 7 ημέρες ή γ) Κλινδαμυκίνη (Dalacin-C caps 300 mg) 2 caps PO q8h x 7 ημ.</p>	<p>Η θειική κινίνη πρέπει να συνδυάζεται με ένα δεύτερο φάρμακο (δοξυκυκλίνη για παιδιά άνω των 8 ετών και ενήλικους ή κλινδαμυκίνη για εγκύους και παιδιά <8 ετών)</p> <p>Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες σε ασθενείς από ενδημικές περιοχές της Ν.Α. Ασίας ή 5 ημέρες για τις περιοχές της Αφρικής και Νότιας Αμερικής</p> <p>Κιγχονισμός. Είναι σύνδρομο σχετικά συχνό στη χρήση της κινίνης και χαρακτηρίζεται από ναυτία, υποακουσία, ίλιγγο, εμβοές ώτων, φωτοφοβία</p>

<p>Ατοβακόνη/προγουανίλη (1 δισκίο Malarone = 250 mg ατοβακόνη και 100 mg προγουανίλης)</p>	<p>Η χορήγηση του Malarone σε εγκύους θεωρείται φάρμακο κατηγορίας C</p>
<p>4 δισκία q24h για 3 ημέρες</p>	
<p>Μεφλοκίνη (Lariam ή Merphaquin, 1 δισκίο=250 mg=228 mg βάσης)</p>	<p>Μειονέκτημα αποτελεί το υψηλό ποσοστό παρενεργειών στο προαναφερθέν δοσολογικό σχήμα, που έχει ως αποτέλεσμα τη μη ολοκλήρωση της θεραπείας σε αρκετές των περιπτώσεων</p>
<p>3 δισκία αρχική δόση</p>	
<p>2 δισκία 6 έως 12 ώρες αργότερα</p>	
<p>Συνολική δόση=1.250 mg άλατος</p>	<p>Δεν συνιστάται η χρήση της μεφλοκίνης σε ασθενείς προερχόμενους από τη Ν.Α Ασία</p>
<p>Χλωροκίνη (Avloclor, 1 δισκίο: 250 mg=155 mg βάσης)</p>	<p>Χρήση χλωροκίνης μόνο για περιοχές που δεν αναφέρεται ανοχή (Κεντρική Αμερική δυτικά του Καναλιού του Παναμά, Αϊτή, Δημοκρατία Αγίου Δομίνικου και στις περισσότερες χώρες της Μέσης Ανατολής)</p>
<p>ή Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil, 1 δισκίο: 200 mg =150 mg βάσης)</p>	
<p>10 mg βάσης/kg/ημέρα PO x 2 ημέρες (0 & 24ώρες), ακολουθούμενη από 5 mg βάσης/kg PO στις 48h</p>	<p>Λόγω της διαδεδομένης ανοχής στη χλωροκίνη, στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν χρησιμοποιείται η χλωροκίνη για τη θεραπεία του <i>P. falciparum</i></p>
<p>Συνολική δόση: 25 mg βάσης/kg</p>	

7.6. Μη επιπελεγμένη ελονοσία από είδη εκτός *P. falciparum*

Η ελονοσία από *P. malariae* θεραπεύεται με χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη. Στις λοιμώξεις από *P. ovale* και *P. vivax* χορηγείται χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη σε συνδυασμό πάντα με πριμακίνη για την εκρίζωση των υποζωιτών από το ήπαρ όπως φαίνεται στον Πίνακα 2. Σε περίπτωση ελονοσίας από *P. vivax* με ανοχή στη χλωροκίνη η θεραπεία γίνεται με 1) κινίνη σε συνδυασμό με δοξουκκίνη ή τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη, 2) ατοβακόνη/προγουανίλη, 3) συνδυασμούς παραγώγων της αρτεμισίνης, 4) μεφλοκίνη. Τα αναφερθέντα θεραπευτικά σχήματα συνδυάζονται πάντα με πριμακίνη (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Θεραπεία μη επιπεπλεγμένης ελονοσίας/είδη εκτός *P. falciparum*.

Συνιστώμενη θεραπεία	Σχόλια
1) Περιοχή χωρίς ανοχή στη χλωροκίνη	<p>Η πριμακίνη είναι απαραίτητη για την εκρίζωση των υποζωιτών, που παραμένουν στο ήπαρ και ευθύνονται για τις υποτροπές από <i>P. vivax</i> ή <i>P. ovale</i> (δεν χρειάζεται για τα είδη <i>P. malariae</i> και <i>P. knowlesi</i>). Συνιστάται έλεγχος για έλλειψη G6PD πριν από τη χορήγηση πριμακίνης</p> <p>Σε περίπτωση ήπιας έλλειψης G6PD, μπορεί να χορηγηθεί το εναλλακτικό σχήμα: 0,75 mg/kg βάσης πριμακίνης 1 φορά την εβδομάδα, για 8 εβδομάδες. Σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής έλλειψης G6PD, δεν χορηγείται πριμακίνη</p>
<p>Υδροxyχλωροκίνη (Plaquenil 200 mg=150 mg βάσης, δοσολογικό σχήμα βλ. ανωτέρω) σε συνδυασμό με</p> <p>Πριμακίνη φωσφορική (Primaquine phosphate, 1 δισκίο=15 mg βάσης) 2 δισκία μία φορά την ημέρα x 14 ημέρες για το <i>P. vivax</i> και 1 δισκίο μία φορά την ημέρα x 14 ημέρες για το <i>P. ovale</i> ή Χλωροκίνη φωσφορική (Avloclor 250 mg=155 mg βάσης, δοσολογικό σχήμα βλ. ανωτέρω) σε συνδυασμό με πριμακίνη ως ανωτέρω</p>	
2) Περιοχή με ανοχή στη χλωροκίνη	<p>Η θεραπεία αυτή αφορά είδη <i>P. vivax</i> με ανοχή στη χλωροκίνη</p> <p>Κατά τον ΠΟΥ, ως θεραπεία 1^η επιλογής θεωρούνται τα παράγωγα της αρτεμισίνης</p> <p>Ανοχή έχει αναφερθεί στη Νέα Γουινέα, στην Ινδονησία και στα σύνορα Καμπότζης-Ταϊλάνδης</p>
<p>A. Artemether/lumefantrine (CoArtem/Riamet) + πριμακίνη B. Διυδροαρτεμισινίνη/πιπερακίνη (Eurartesim) + πριμακίνη Γ. Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone) + πριμακίνη Δ. Μεφλοκίνη (Lariam ή Mephaquin) + πριμακίνη Ε. Θεϊκή κινίνη + δοξυκυκλίνη, ή κλινδαμυκίνη + πριμακίνη</p>	
Δοσολογικά σχήματα ως ανωτέρω	

7.7. Επιπεπλεγμένη ελονοσία (όλα τα είδη του πλασμοδίου)

Οι ασθενείς με σοβαρές μορφές της νόσου χρειάζονται προσεκτική κλινική παρακολούθηση, καθώς η κατάστασή τους ενδέχεται να επιδεινωθεί ταχέως. Στις περιπτώσεις αυτές, ανεξαρτήτως του είδους του πλασμοδίου, συνιστάται έγκαιρη έναρξη ανθελονοσιακής θεραπείας με κινίνη ή κινιδίνη ή αρτεσουνάτη (artesunate) ενδοφλεβίως. Η αρτεσουνάτη φαίνεται ότι ελαττώνει το παρασιτικό φορτίο ταχύτερα σε σύγκριση με την κινίνη και σύμφωνα με τον ΠΟΥ θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα. Η αρτεσουνάτη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, αλλά το ΥΥΚΑ βρίσκεται σε διαδικασία επίσπευσης της κυκλοφορίας της. Επί του παρόντος, μπορεί να γίνει ειδική παραγγελία του φαρμάκου μέσω

ΙΦΕΤ. Σημειωτέον, ότι τόσο η κινίνη και η κινιδίνη όσο και η αρτεσουνάτη χορηγούνται πάντα σε συνδυασμό με δοξουκυκλίνη, τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Παρότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα των αφαιμαξο-μεταγγίσεων δεν έχει τεκμηριωθεί, το CDC συνιστά την αφαιμαξο-μετάγγιση ως μία επιπλέον θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με παρασιταιμία >10%, με προσβολή του ΚΝΣ, με ARDS ή με νεφρική προσβολή. Δια των αφαιμαξο-μεταγγίσεων αποβάλλονται τα παρασιτούμενα ερυθρά καθώς και τοξικές ουσίες, μεταβολίτες, κυτταροκίνες και βελτιώνεται η ροή του αίματος.

Πίνακας 3. Θεραπεία επιπεπλεγμένης ελονοσίας/όλα τα είδη πλασμοδίου.

Συνιστώμενη θεραπεία	Σχόλια
<p>Artesunate: 2,4 mg/kg ΣΒ IV (ή IM εάν δεν είναι δυνατή η IV χορήγηση), στις 0, 12 και 24 h κι έπειτα μία φορά ημερησίως έως ότου ο ασθενής είναι σε θέση να λάβει από του στόματος θεραπεία, οπότε συνεχίζει με παράγωγα αρτεμισινίνης PO ως ανωτέρω (συνολική δόση artesunate έως 18 mg/kg)</p> <p>σε συνδυασμό με:</p> <p>Δοξουκυκλίνη 100 mg IV q12h ή 100 mg PO q12h</p> <p>ή</p> <p>Κλινδαμυκίνη (Dalacin-C, φωσφορική κλινδαμυκίνη, 150 mg/ml) Αν ο ασθενής δεν ανέχεται PO θεραπεία: 10 mg βάσης/kg IV ως δόση εφόδου κι έπειτα 5 mg βάσης/kg IV q 8h. Αλλαγή σε PO αγωγή όποτε είναι εφικτό (600 mg q 8h μέχρι να συμπληρώσει 7 ημέρες συνολικής θεραπείας)</p> <p>Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες</p>	<p>Το Artesunate θεωρείται φάρμακο 1^{ης} επιλογής κατά τον ΠΟΥ και επιπλέον πλεονεκτεί στις κάτωθι περιπτώσεις:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) σοβαρή ελονοσία με υψηλή παρασιταιμία (>10%) 2) σε ασθενείς, που δεν ανέχονται τη μέγιστη δόση κινίνης (άτομα με καρδιαγγειακή νόσο) 3) σε ασθενείς με <i>P. falciparum</i> από Ν.Α Ασία με πιθανή αντοχή στην κινίνη <p>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται παρακολούθηση με ΗΚΓ για παράταση του QT και αρρυθμίες</p> <p>Συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για 4-6 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας για όψιμη εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας</p>

Γλυκονική κινιδίνη**(amp 10 ml με περιεκτικότητα 80 mg
άλματος/ml= 50 mg βάσης/ml):****Σχήμα 1:** Δόση εφόδου 6,25 mg βάσης/kg
(10 mg άλατος/kg) IV σε έγχυση διάρκειας
1-2 ωρών, ακολουθούμενη από 0,0125 mg
βάσης/kg/min (0,02 mg άλατος/kg/min)
σε συνεχή έγχυση όλο το 24ωρο**Σχήμα 2:** Δόση εφόδου 15 mg βάσης/kg
(24 mg άλατος/kg) IV σε 4ωρη έγχυση,
ακολουθούμενη από 7,5 mg βάσης/kg
(12 mg άλατος/kg) IV σε 4ωρη έγχυση
q8h (1^η δόση, 8h μετά τη δόση εφόδου).
Αλλαγή σε PO αγωγή με δισκία κίνινης
μόλις είναι εφικτό ή/και η παρασιταμία
είναι <1%

σε συνδυασμό με

Δοξυκυκλίνη ή κλινδαμυκίνη ως ανωτέρω

Διάρκεια θεραπείας: 7 ημέρες

**Κινίνη διυδροχλωρική (Quinine Dhcl,
600 mg/2 ml)**Δόση εφόδου, 20 mg/kg ΣΒ σε D/W 5% σε
4ωρη ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη
από 10 mg/kg κάθε 8h για τις πρώτες 48h.
Εάν η ενδοφλέβια χορήγηση συνεχισθεί
πέραν των 48 ωρών, το φάρμακο
χορηγείται κάθε 12h (10 mg/kg)

σε συνδυασμό με

Δοξυκυκλίνη ή κλινδαμυκίνη ως
ανωτέρω**Η εκάστοτε χορηγούμενη δόση κίνινης
δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1,4 g**

Διάρκεια αγωγής: 7 ημέρες

Μειονεκτήματα: Πολύ μικρή εμπειρία στη
χρήση της, συχνές σοβαρές παρενέργειες,
όπως κοιλιακές αρρυθμίες, υπέρταση,
υπογλυκαιμία, παράταση QT**Αντενδείξεις:** Κολποκοιλιακός
αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια,
ιστορικό υπερευαισθησίας στο φάρμακο
ή στην κίνινη, τοξικός δακτυλιδισμός,
σύνδρομο μακρού QT, ιστορικό torsade
des pointes, θρομβοπενία, μυασθένεια.
Προσοχή: όχι συγχορήγηση με φάρμακα
που παρατείνουν το QTΣυνιστάται 24ωρη καταγραφή της
καρδιακής λειτουργίας με ΗΚΓ και
παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης,
λόγω συχνής πρόκλησης αρρυθμιώνΚατά την ενδοφλέβια χορήγηση της
κίνινης, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται με
ηλεκτροκαρδιογράφημα λόγω πρόκλησης
αρρυθμιών (ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι και
άτομα με καρδιολογικά προβλήματα). Η
ενδοφλέβια χορήγηση κίνινης δύναται να
προκαλέσει **υπογλυκαιμία**Η δόση εφόδου (IV) της κίνινης δεν
χρειάζεται αν ο ασθενής λαμβάνει ήδη PO
αγωγή με κίνινη ή μεφλοκίνηΗ κίνινη πρέπει πάντα να συνδυάζεται με
2^ο φάρμακο (κλινδαμυκίνη ή δοξυκυκλίνη).
Οδός χορήγησης αρχικά IV και εν συνεχεία
PO, εφόσον το επιτρέπει η κλινική
κατάσταση του ασθενούς)**7.8. Ελονοσία σε έγκυες**Οι έγκυες γυναίκες έχουν τριπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή νόσο συ-
γκριτικά με τις μη έγκυες. Η ελονοσία κατά την κύηση μπορεί να οδηγήσει σε
θάνατο του εμβρύου, πρόωρο τοκετό, και αυξημένη θνητότητα στη μητέρα.
Οι πληροφορίες που υπάρχουν σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσμα-

τικότητα των περισσότερων ανθελανοσιακών φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη είναι περιορισμένες. Σε έγκυες γυναίκες με μη επιπεπλεγμένη ελονοσία από *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale*, ή χλωροκίνη-ευαίσθητο *P. falciparum*, το φάρμακο εκλογής είναι η χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη. Σε περίπτωση λοίμωξης από χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum* συνιστάται κίνηση σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη (Πίνακας 1), φάρμακα τα οποία θεωρούνται ασφαλή και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Τα παράγωγα της αρτεμισινίνης, η κινιδίνη, η ατοβακόνη-προγουανίλη και η μεφλοκίνη θεωρούνται φάρμακα κατηγορίας C και δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της ελονοσίας κατά την κύηση. Η χορήγησή τους επιτρέπεται μόνο στις περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική λύση. Σε λοίμωξη από *P. vivax*, ή *P. ovale*, η χορήγηση πριμακίνης για την εκρίζωση των υποζωιτών στο ήπαρ και την αποφυγή υποτροπών θα πρέπει να αναβάλλεται για μετά τον τοκετό. Στις περιπτώσεις αυτές, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με χλωροκίνη, συνιστάται δευτερογενής προφύλαξη με 300 mg βάσης χλωροκίνης, μία φορά την εβδομάδα έως τον τοκετό. Σε σοβαρές μορφές ελονοσίας, η θεραπεία γίνεται με ενδοφλέβια κίνηση και κλινδαμυκίνη όπως και στους άλλους ασθενείς. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, μπορεί να χορηγηθεί αρτεσουνάτη ενδοφλέβια, ακόμη και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, εάν κριθεί απαραίτητο.

7.9. Μέτρα πρόληψης

Σε όλους τους ταξιδιώτες, πριν από το αναχώρησή τους σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία, θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές από οργανωμένα ιατρεία ταξιδιωτικής ιατρικής. Οι περισσότερες περιπτώσεις ελονοσίας συμβαίνουν σε άτομα που δεν έλαβαν τα απαραίτητα μέτρα προστασίας για την αποφυγή δηγμάτων εντόμων ή δεν ακολούθησαν την προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη. Οι ταξιδιώτες μπορούν να αποφύγουν τα δήγματα εντόμων με διάφορα προστατευτικά μέτρα όπως: 1) αποφυγή υπαίθριας έκθεσης με ταξύ ανατολής και δύσης του ηλίου, 2) χρήση προστατευτικής ένδυσης και εντομοαπωθητικών ουσιών, 3) χρήση κουνουπιερών και σιτών.

7.10. Χημειοπροφύλαξη

Η χημειοπροφύλαξη καθορίζεται με βάση τον κίνδυνο ελονοσίας στην περιοχή προορισμού και τα κατά τόπους δεδομένα, που αφορούν στην αντοχή στα ανθελανοσιακά φάρμακα. Οι ταξιδιώτες θα πρέπει να γνωρίζουν ότι καμία ανθελανοσιακή αγωγή δεν παρέχει απόλυτη προστασία, αλλά η συμμόρφωση στην προτεινόμενη χημειοπροφύλαξη μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από τη νόσο. Τα ανθελανοσιακά φάρμακα που χορηγούνται καθημερινά, θα πρέπει να αρχίζουν να λαμβάνονται 1-2 ημέρες πριν από την άφιξη στην επικίνδυνη περιοχή, ενώ η χλωροκίνη και η μεφλοκίνη 1-2 εβδομάδες πριν. Η χημειοπροφύλαξη συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια του ταξιδιού και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή για τη χλωροκίνη, μεφλοκίνη, δοξουκλίνη και 7 ημέρες μετά την επιστροφή για την ατοβακόνη/προγουανίλη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 4. Παιδιατρικές δόσεις ανθελονοσιακών φαρμάκων.

Co-Artem/Riamet (1 δισκίο=20 mg artemether και 120 mg lumefantrine)	52.488 mm
Eurartesim (1 δισκίο=40 mg διυδροαρτεμισινίνη και 320 mg πιπερακίνη)	5 έως <25 kg: 2,5 mg/kg DHA +20 mg/kg PQP qd, για 3 ημέρες 25 έως <36 kg: 2 δισκία qd, για 3 ημέρες 36 έως <60 kg: 3 δισκία qd, για 3 ημέρες 60 έως <80 kg: 4 δισκία qd, για 3 ημέρες
Artesunate	<20 kg: 3 mg/kg/δόση IV ≥20 kg: 2,4 mg/kg/δόση IV
Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone)	5-8 kg: 2 παιδιατρικά δισκία qd για 3 ημέρες 9-10 kg: 3 παιδιατρικά δισκία qd για 3 ημέρες 11-20 kg: 1 δισκίο ενηλίκων qd για 3 ημέρες 21-30 kg: 2 δισκία ενηλίκων qd για 3 ημέρες 31-40 kg: 3 δισκία ενηλίκων qd για 3 ημέρες >40 kg: 4 δισκία ενηλίκων qd για 3 ημέρες
1 δισκίο ενηλίκων: 250 mg ατοβακόνη και 100 mg προγουανίλη 1 παιδιατρικό δισκίο: 62,5 mg ατοβακόνη και 25 mg προγουανίλη	
Γλυκονική κινιδίνη	Δοσολογία σε mg/kg βάρους και οδηγίες θεραπευτικού σχήματος, όπως στους ενήλικες
Κινίνη	PO: 10 mg άλατος/kg q8h για 7 ημέρες IV: Δόση εφόδου, 20 mg/kg σε D/W 5% σε 4ωρη ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από 10 mg/kg κάθε 8h για τις πρώτες 48h. Εάν η ενδοφλέβια χορήγηση συνεχισθεί πέραν των 48 ωρών, το φάρμακο χορηγείται κάθε 12h (10 mg/kg) Προσοχή μέγιστη συγκέντρωση κινίνης στο διάλυμα έγχυσης 2 mg/ml
Μεφλοκίνη (Lariam ή Mephaquin 1 δισκίο, 250 mg= 228 mg βάσης)	15 mg άλατος/kg PO ως δόση εφόδου, ακολουθούμενη από 10 mg άλατος/kg PO 6-12 ώρες μετά την αρχική δόση Συνολική δόση: 25 mg άλατος/kg
Κλινδαμυκίνη	PO: 20 mg βάσης/kg/ημέρα διαιρεμένη σε 3 δόσεις q8h, για 7 ημέρες IV: Αρχικά δόση εφόδου: 10 mg βάσης/kg και ακολούθως 5 mg βάσης/kg q8h. Αλλαγή σε αγωγή PO, όταν αυτό είναι εφικτό, στην ανωτέρω δοσολογία μέχρι συμπληρώσεως συνολικά 7 ημερών
Δοξυκυκλίνη για παιδιά >8 ετών	2,2 mg/kg PO q12h, για 7 ημέρες
Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil 200 mg=150 mg βάσης)	10 mg βάσης/kg/ημέρα PO x 2 ημέρες (0 & 24 ώρες), ακολουθούμενη από 5 mg βάσης/kg PO στις 48h
ή Χλωροκίνη φωσφορική (Avloclor 250 mg=155 mg βάσης)	Συνολική δόση: 25 mg βάσης/kg
Πριμακίνη φωσφορική (Primaquine phosphate, 1 δισκίο=15 mg βάσης)	0,5 mg βάσης/kg/ημέρα PO qd για 14 ημέρες για <i>P. vivax</i> και 0,25 mg βάσης/kg/ημέρα PO qd για 14 ημέρες για <i>P. ovale</i>

Τα θεραπευτικά σχήματα είναι τα ίδια με αυτά των ενηλίκων.

Πίνακας 5. Χημειοπροφύλαξη.

Φάρμακο	Δόση	Διάρκεια προφύλαξης	Κύηση	Παιδιά	Αντενδείξεις	Σχόλια
Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone) Παιδιατρικό	Ενήλικες: 1 δισκίο ενήλικων/ημέρα Παιδιά 11-20 kg: 1 παιδιατρικό δισκίο/ημέρα 21-30 kg: 2 παιδιατρικά δισκία/ημέρα	1 ημέρα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 7 ημέρες μετά την επιστροφή	Δεν υπάρχουν στοιχεία, δεν συνιστάται	Δεν συνιστάται σε παιδιά με βάρος <11 kg	1. Υπερευαισθησία σε ατοβακόνη και/ή προγουανίλη 2. Νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση <30 ml/min)	Περιορισμοί στη διάρκεια χρήσης (ποικίλλει από χώρα σε χώρα από 5 εβδ. έως 1 έτος) Τα επίπεδα πλάσματος ατοβακόνης μειώνονται όταν συγχρηγείται με ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, μετοκλοπραμίδη, τετρακυκλίνη
Χλωροκίνη (Anivoclor) 155 mg βάσης για περιοχές χωρίς αντοχή στη χλωροκίνη	Ενήλικες: 300 mg βάσης χλωροκίνη/εβδομάδα Παιδιά: 5 mg/kg βάσης χλωροκίνη/εβδομάδα	1 εβδομάδα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή	Ασφαλής	Ασφαλής	1. Υπερευαισθησία σε χλωροκίνη και ή προγουανίλη 2. Ιστορικό επιληψίας 3. Ψωρίαση	Κάθε άτομο που έχει λάβει 300 mg εβδομαδιαίως για περισσότερα από 5 χρόνια και χρήζει περαιτέρω προφύλαξη θα πρέπει να εξετάζεται 2 φορές το χρόνο για τυχόν βλάβες στον αμφιβλαστροειδή Η χλωροκίνη μπορεί να μειώσει την ανοσοική απάντηση σε αντιλυσικό εμβολιασμό με ανθρώπινα διπλοειδή κύτταρα

συνέχεια από Πίνακα 5

Φάρμακο	Δόση	Διάρκεια προφύλαξης	Κύηση	Παιδιά	Αντενδείξεις	Σχόλια
Δοξυκυκλίνη (Vibramycin) 1 δισκίο: 100 mg	1 δισκίο/ημέρα	1 ημέρα πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή	Αντενδείκνυται	Αντενδείκνυται σε παιδιά <των 8 ετών	1. Υπερευαισθησία στις τετρακυκλικές 2. Ηπατική δυσλειτουργία	Η δοξυκυκλίνη προκαλεί φωτοευαισθησία και αυξάνει τις πιθανότητες για κολπική καντιντίαση
Μεφλοκίνη (Lariam ή Mephaquin) 1 δισκίο, 250 mg = 228 mg βάσης	1 δισκίο/εβδομάδα	1 εβδομάδα (προτιμότερο 2 έως 3 εβδομάδες) πριν από την αναχώρηση, κατά την παραμονή και 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή	Δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω έλλειψης στοιχείων	Δεν συνιστάται σε παιδιά βάρους <5 kg λόγω έλλειψης στοιχείων	1. Υπερευαισθησία στη μεφλοκίνη 2. Ψυχιατρικές διαταραχές 3. Επιληψία 4. Συγχρηρήρηση με αλφραντρίνη	Όταν η μεφλοκίνη συγχρησιάζεται με καρδιολογικά φάρμακα συνιστάται ιατρική παρακολούθηση. Η αμικιλίνη, τετρακυκλίνη και μετοκλοπραμίδη μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα μεφλοκίνης στο πλάσμα

Σε ταξιδιώτες με προορισμό περιοχές όπου δεν έχει αναφερθεί χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum*, τα συνιστώμενα φάρμακα είναι χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη, ενώ σε περιοχές με χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum* χορηγείται ατοβακόνη/προγουανίλη, μεφλοκίνη ή δοξουκυκλίνη. Τα πλασμάδια *P. vivax* και *P. ovale* είναι δυνατό να παραμείνουν στο ήπαρ ως υποζωϊτες και να προκαλέσουν υποτροπή έως και 4 χρόνια μετά την αναχώρηση από την ενδημική περιοχή. Εάν ο ταξιδιώτης παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα σε περιοχή που υπάρχει κίνδυνος έκθεσης σε *P. vivax* ή *P. ovale*, εκτός από τη χημειοπροφύλαξη που αναφέρθηκε παραπάνω, συνιστάται και η χορήγηση πριμακίνης, 30 mg βάσης ημερησίως για 14 ημέρες μετά την επιστροφή (anti-relapse prophylaxis).

Λόγω του αυξημένου κινδύνου των εγκύων για σοβαρή νόσηση και δεδομένου ότι η χημειοπροφύλαξη δεν είναι πάντα αποτελεσματική, συνιστάται οι γυναίκες να μην ταξιδεύουν σε ενδημικές περιοχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε έγκυες που θα ταξιδέψουν σε χώρες με χλωροκίνη-ευαίσθητο *P. falciparum*, χορηγείται χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη, ενώ σε έγκυες που έχουν προορισμό χώρες με χλωροκίνη-ανθεκτικό *P. falciparum*, δύναται να χορηγηθεί μεφλοκίνη. Από τα υπάρχοντα δεδομένα, όσον αφορά τη χρήση μεφλοκίνης, προκύπτει ότι το φάρμακο σε δόσεις χημειοπροφύλαξης, είναι ασφαλές κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Περιορισμένη κλινική εμπειρία δείχνει ότι η μεφλοκίνη σε δόσεις χημειοπροφύλαξης είναι επίσης ασφαλής και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

7.11. Αυτοθεραπεία (Stand by emergency treatment: SBET)

Προσφάτως, έχει υιοθετηθεί η αυτοθεραπεία αντί της χημειοπροφύλαξης από ορισμένους εμπειρογνώμονες. Η στρατηγική της αυτοθεραπείας συνιστάται στις κάτωθι περιπτώσεις:

- Σε άτομα που θα ταξιδέψουν σε γεωγραφικές περιοχές, όπου ο κίνδυνος για ελονοσία είναι χαμηλός (ετήσια επίπτωση <10 περιπτώσεις/1.000 κατοίκους), όπως περιοχές της Ασίας, Ινδίας, Κεντρικής και Νότιας Αμερικής.
- Σε ταξιδιώτες με μακροχρόνια παραμονή στη χώρα προορισμού (>6 μήνες) οπότε η συνεχής χημειοπροφύλαξη δεν είναι εφικτή.
- Σε ταξιδιώτες με πολλαπλές επισκέψεις σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές, που έχουν διαφορετικό κίνδυνο για ελονοσία.
- Σε άτομα, που ταξιδεύουν συχνά σε ενδημικές περιοχές για μικρό χρονικό διάστημα.
- Σε περιπτώσεις, που ο ταξιδιώτης δεν θα έχει πρόσβαση σε άμεση ιατρική φροντίδα (εντός 24 ωρών).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε σχήματα αυτοθεραπείας είναι τα εξής: 1. Διυδροαρτεμισίνη/πιπερακίνη (Eurartesim), 2. αρτεμεθέρη/λουμεφανδρίνη (Riamet-Coartem), 3. ατοβακόνη/προγουανίλη (Malarone).