

Αρ. Πρωτ.: 114

Ημερομηνία: 24/7/2014

Έκθεση πεπραγμένων φυσικού αντικειμένου 5^{ου} εξαμήνου

1. Εισαγωγή

Στην παρούσα έκθεση παρουσιάζονται οι δράσεις που πραγματοποιήθηκαν από την 1^η Ιανουαρίου 2014 έως την 30^η Ιουνίου 2014 κατά την επέκταση του «Ειδικό πρόγραμμα ελέγχου για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία – Ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική επικράτεια» με κωδικό MIS 365280 από το Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού» του ΕΣΠΑ 2007-2013 που χρηματοδοτείται μέσω του Υπουργείου Υγείας.

2. Έκθεση πεπραγμένων φυσικού αντικείμενου

2.1 Εισαγωγή

Σε αυτή την ενότητα παρουσιάζονται οι δράσεις που έχουν πραγματοποιηθεί από τους συνεργαζόμενους φορείς κατά τη διάρκεια του 5^{ου} εξαμήνου υλοποίησης του προγράμματος. Οι δράσεις παρουσιάζονται με τη σειρά που δίνονται στο τεχνικό δελτίο και αναφέρονται, επίσης, οι φορείς και οι ερευνητικές ομάδες που συνεργάστηκαν σε κάθε δράση.

2.1.1 Συντονισμός έργου, διάχυση αποτελεσμάτων και δημιουργία διαδικτυακής πύλης

▪ Διάχυση αποτελεσμάτων

Στις 24-25 Φεβρουαρίου 2014, πραγματοποιήθηκε η τελική διάσκεψη του προγράμματος την οποία παρακολούθησαν 116 συμμετέχοντες. Οι στόχοι της τελικής διάσκεψης του «Ειδικού προγράμματος για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία, ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική επικράτεια» ήταν: i) η παρουσίαση των τελικών αποτελεσμάτων του προγράμματος από τους συνεργαζόμενους φορείς, ii) η συζήτηση και ο προγραμματισμός των δράσεων για τα έτη 2014-2018 σε περίπτωση συνέχισης του προγράμματος και iii) η ενημέρωση για τις τελευταίες εξελίξεις σε θέματα ελονοσίας και ιού του Δυτικού Νείλου από ειδικούς της Ευρώπης και της Αμερικής. Στη διάσκεψη συμμετείχαν όλοι οι συνεργαζόμενοι φορείς του προγράμματος, οι οποίοι και παρουσίασαν τα αποτελέσματα των δράσεων που είχαν αναλάβει. Επίσης, κλήθηκαν και συμμετείχαν στη συνάντηση υπηρεσίες ή οργανισμοί που είχαν άμεση σχέση με το αντικείμενο του προγράμματος, το Υπουργείο Υγείας, το Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, εκπρόσωποι των Περιφερειακών Ενοτήτων, οι Γιατροί χωρίς σύνορα, εκπρόσωποι νοσοκομείων κ.ά. Επίσης, είχαν προσκληθεί επτά ομιλητές από την Ευρώπη και την Αμερική για να ενημερώσουν τους συμμετέχοντες για τις τελευταίες εξελίξεις σε θέματα ελονοσίας και ιού του Δυτικού Νείλου. Αναλυτικά το πρόγραμμα **- 3 -**

και τα πρακτικά της διάσκεψης δίνονται στο Παράρτημα 1 και αποτελούν Παραδοτέο του Προγράμματος.

▪ **State of the art για την ελονοσία**

Ολοκληρώθηκε η συγγραφή του «Εγχειριδίου Τεκμηριωμένης Ανασκόπησης της Ελονοσίας» και εκδόθηκε με ISBN: 978-960-99647-2-2. Το τελικό αρχείο που δόθηκε προς εκτύπωση δίνεται στο **Παράρτημα 2**.

2.1.3 Μελέτη της παρουσίας, εποχικής διακύμανσης και χωρικής διασποράς κουνουπιών στην επικράτεια και σχεδιασμός της αντιμετώπισης τους

Ερευνητική ομάδα: Παπαδόπουλος Νικόλαος, Αθανασίου Χρήστος, Ιωάννου Χαράλαμπος, Γεροφώτης Χρήστος, Τσερκέζου Περσεφόνη

Κατά το τέταρτο εξάμηνο του προγράμματος, η ερευνητική ομάδα του Εργαστηρίου Εντομολογίας και Γεωργικής Ζωολογίας πραγματοποίησε τα κάτωθι:

- **Διαχείριση ειδών *Culex*.** Ολοκληρώθηκαν τα πειράματα που αφορούσαν στη διαχείριση ειδών του γένους *Culex* στην ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλίας. Ειδικότερα, μελετήθηκε η επιβίωση κατά τους χειμερινούς μήνες των ενηλίκων του *Culex pipiens pipiens* σε ημιαστική περιοχή του νομού Μαγνησίας. Ενήλικα που προέκυψαν από την ανάπτυξη προνυμφών της εργαστηριακής εκτροφής σε συνθήκες που προσομοίαζαν το ύπαιθρο, παρέμειναν σε ημι-υπαίθριες συνθήκες για διάστημα ικανό ώστε να διαμορφώσουν τα κατάλληλα ενεργειακά αποθέματα (λιπώδη ιστό) και εν συνεχεία μεταφέρθηκαν εντός κλουβιών στην περιοχή διαχείρισης. Κατά την παραμονή τους στις παραπάνω συνθήκες τα ενήλικα είχαν πρόσβαση μόνο σε νερό.
- **Μελέτη σύγκρισης παγίδων.** Ξεκίνησε ο σχεδιασμός της συστηματικής σύγκρισης των παγίδων που σκοπό έχει την εύρεση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων κάθε τύπου παγίδας και τη σύγκριση της πληθυσμιακής- 4 -

σύνθεσης των ειδών των κουνουπιών στις διαφορετικές περιοχές. Οι τύποι των παγίδων που θα χρησιμοποιηθούν είναι: triple trap, CO₂ CDC heavy duty trap, CDC mini light trap και BG-Sentinel trap. Στις 28-29 Ιουνίου 2014 πραγματοποιήθηκε η πρώτη δειγματοληψία. Αναλυτικά το πρωτόκολλο δίνεται στο **Παράρτημα 3**.

Προγραμματισμένες εργασίες για το επόμενο εξάμηνο

Στο έκτο εξάμηνο αναμένεται να πραγματοποιηθούν οι παρακάτω δράσεις:

- Συντονισμός έργου:
 - ο Ολοκλήρωση των δράσεων του προγράμματος
 - ο Ολοκλήρωση και αποστολή υπολειπόμενων παραδοτέων στη διαχειριστική αρχή
- Εντομολογική επιτήρηση:
 - ο Θεσσαλία: Ολοκλήρωση της συστηματικής μελέτης σύγκρισης των παγίδων και ανάλυσης των δεδομένων
 - ο Δήμος Ευρώτα Λακωνίας: συνέχιση της εντομολογικής επιτήρησης προνυμφών και ενηλίκων, επιτήρηση εσωτερικών υπολειμματικών ψεκασμών
 - ο Φίλια Καρδίτσας: εντοπισμός και επιτήρηση εστιών αναπαραγωγής κουνουπιών, εντομολογική επιτήρηση προνυμφών και ενηλίκων
- Επιτήρηση ανθρώπων για την ελονοσία:
 - ο Δήμος Ευρώτα Λακωνίας: συνέχιση δράσεων που αφορούν στους μετανάστες που πραγματοποιήθηκαν το 2013 (καταγραφή νέων μεταναστών και καταλυμάτων, θερμομέτρηση, ταχεία διαγνωστικά τεστ, χορήγηση ανθελονοσιακού σχήματος επί θετικού αποτελέσματος), εφαρμογή εσωτερικών υπολειμματικών ψεκασμών σε καταλύματα μεταναστών.
 - ο Φίλια Καρδίτσας: θερμομέτρηση μεταναστών ανά τακτά χρονικά διαστήματα, προσυμπτωματικός έλεγχος μεταναστών με χρήση γρήγορων διαγνωστικών τεστ και χορήγηση ανθελονοσιακού σχήματος θεραπείας

- 6 -

όπου χρειάζεται, διανομή εμποτισμένων με εντομοκτόνο κουνουπιέρων στους μετανάστες.

- Στοχευμένες δράσεις – πρόγραμμα ενημερώσεων: προγραμματίζονται ενημερώσεις τόσο του κοινού όσο και των περιφερειακών ιατρείων και κέντρων υγείας των περιοχών περιμετρικά των Φιλίων Καρδίτσας.

"Αυτό το έγγραφο έχει παραχθεί για τις ανάγκες της «Έκθεσης πεπραγμένων του φυσικού αντικείμενου 5^{ου} εξαμήνου» και αντιπροσωπεύει τις απόψεις των συντακτών του. Οι απόψεις αυτές δεν έχουν υιοθετηθεί ή εγκριθεί με οποιοδήποτε τρόπο από την Ειδική Υπηρεσία του τομέα Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης και της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και δεν πρέπει να εκλαμβάνονται ως θέσεις του Υπουργείου ή της Επιτροπής. Η Ειδική Υπηρεσία δεν εγγυάται την ακρίβεια των στοιχείων που περιλαμβάνονται στο παρόν έγγραφο, ούτε αποδέχεται την ευθύνη για οποιαδήποτε χρήση των πληροφοριών αυτών."

Παράρτημα 1

Πρακτικά Τελικής Διάσκεψης

24-25 Φεβρουαρίου 2014

Τοποθεσία	:	Ξενοδοχείο Radisson Blu Park Λεωφόρος Αλεξάνδρας 10, Αθήνα
Συμμετέχοντες		116

Περιεχόμενα

1. Στόχοι συνάντησης.....	3
2. Συμμετέχοντες.....	4
3. Πρακτικά συνάντησης.....	5
3.1 Χαιρετισμοί.....	5
3.2 Παρουσιάσεις προσκεκλημένων ομιλητών.....	6
3.3 Παρουσιάσεις προγράμματος για τον ιό του Δυτικού Νείλου	6
3.3.1 Εισαγωγικές παρουσιάσεις	6
3.3.2 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης πτηνών και ιπποειδών.....	7
3.3.3 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης κουνουπιών.....	7
3.3.4 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης ανθρώπων.....	9
3.4 Ομάδες εργασίας για τον ιό του Δυτικού Νείλου	10
3.5 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων προγράμματος για την ελονοσία.....	13
3.5.1 Εισαγωγικές παρουσιάσεις	13
3.5.2 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης κουνουπιών.....	13
3.3.3 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης ανθρώπων.....	14
3.6 Ομάδες εργασίας για τον ιό του Δυτικού Νείλου	15
Παραρτήματα	18

1. Στόχοι συνάντησης

Οι στόχοι της τελικής διάσκεψης του «Ειδικού προγράμματος για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία, ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική επικράτεια» ήταν:

- i) η παρουσίαση των τελικών αποτελεσμάτων του προγράμματος από τους συνεργαζόμενους φορείς
- ii) η συζήτηση και ο προγραμματισμός των δράσεων για τα έτη 2014-2018 σε περίπτωση συνέχισης του προγράμματος
- iii) η ενημέρωση για τις τελευταίες εξελίξεις σε θέματα ελονοσίας και ιού του Δυτικού Νείλου από ειδικούς της Ευρώπης και της Αμερικής.

Το πρόγραμμα της συνάντησης δίνεται στο **Παράρτημα 1**.

2. Συμμετέχοντες

Την τελική διάσκεψη του «Ειδικού προγράμματος ελέγχου για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία - Ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική επικράτεια» παρακολούθησαν 116 συμμετέχοντες. Στη διάσκεψη συμμετείχαν όλοι οι συνεργαζόμενοι φορείς του προγράμματος, οι οποίοι και παρουσίασαν τα αποτελέσματα των δράσεων που είχαν αναλάβει. Επίσης, κλήθηκαν και συμμετείχαν στη συνάντηση υπηρεσίες ή οργανισμοί που είχαν άμεση σχέση με το αντικείμενο του προγράμματος, το Υπουργείο Υγείας, το Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, εκπρόσωποι των Περιφερειακών Ενοτήτων, οι Γιατροί χωρίς σύνορα, εκπρόσωποι νοσοκομείων κ.ά.

Στη συνάντηση είχαν προσκληθεί επτά ομιλητές από την Ευρώπη και την Αμερική για να ενημερώσουν τους συμμετέχοντες για τις τελευταίες εξελίξεις σε θέματα ελονοσίας και ιού του Δυτικού Νείλου. Πιο συγκεκριμένα, οι ομιλητές ήταν οι:

- Dr Rozzitza Mintcheva (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, World Health Organization - WHO)
- Dr Nikolaos Stilianakis (Κοινό Ερευνητικό Κέντρο της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, Joint Research Centre, European Commission - JRC)
- Dr Kathrine Tan (Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων της Αμερικής, Centers for Disease Control and Prevention - CDC)
- Dr Wim Van Bortel και Dr Herve Zeller (Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων, European Center for Disease Prevention and Control - ECDC)
- Dr Henk Schallig (Ανώτερο Τροπικό Ινστιτούτο Ολλανδίας, Royal Tropical Institute, the Netherlands)
- Dr Martin De Smet (Γιατροί Χωρίς Σύνορα, Médecins Sans Frontières – MSF, Belgium)

- 4 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

3. Πρακτικά συνάντησης

♦ Δευτέρα 24 Φεβρουαρίου 2014

3.1 Χαιρετισμοί

Ο κ. Χατζηχριστοδούλου καλωσόρισε τους συμμετέχοντες στην τελική διάσκεψη του «Ειδικού προγράμματος ελέγχου για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία - Ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική επικράτεια» και κάλεσε τους εκπροσώπους του WHO, του ECDC, του CDC και του Υπουργείου Υγείας να απευθύνουν χαιρετισμό.

Η Δρ Tan (CDC) χαιρέτισε τη συνάντηση και ευχαρίστησε για την πρόσκληση για συμμετοχή της στην τελική διάσκεψη του προγράμματος.

Η Δρ Mintcheva (ΠΟΥ) χαιρέτισε τη συνάντηση και επισήμανε το ενδιαφέρον της ΠΟΥ για τα νοσήματα που μεταδίδονται με διαβιβαστές και την εφαρμογή των προτεινόμενων μέτρων προκειμένου οι χώρες να είναι ελεύθερες ελονοσίας.

Ο Δρ van Bortel (ECDC) χαιρέτησε τη συνάντηση και αναφέρθηκε στις συχνές συναντήσεις του ECDC με το ΚΕΕΛΠΝΟ με θέμα την ελονοσία στην Λακωνία.

Η κα Κονταρίνη (Υπουργείο Υγείας) χαιρέτισε τη διάσκεψη εκπροσωπώντας την κα Παπανικολάου (Γενική Γραμματέας Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Υγείας) και τόνισε το ενδιαφέρον του Υπουργείου για τα νοσήματα που μεταδίδονται με διαβιβαστές και τα αποτελέσματα του προγράμματος.

Τέλος, η κα Ραΐδου (Προϊσταμένη Γενικής Διεύθυνσης Διοικητικής Υποστήριξης και Τεχνικών Υποδομών, Υπουργείο Υγείας) ευχαρίστησε για την πρόσκληση στην τελική διάσκεψη του προγράμματος και τόνισε τη σημαντικότητα του ελέγχου των νοσημάτων που μεταδίδονται με διαβιβαστές.

- 5 -

Ο κ. Χατζηχριστοδούλου ενημέρωσε τους συμμετέχοντες ότι την πρώτη μέρα της τελικής διάσκεψης θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα του προγράμματος για τον ιό του Δυτικού Νείλου, ενώ η δεύτερη μέρα θα είναι αφιερωμένη στα αποτελέσματα για την ελονοσία.

3.2 Παρουσιάσεις προσκεκλημένων ομιλητών

Η Δρ Mintcheva (ΠΟΥ) παρουσίασε τις δράσεις της ΠΟΥ για την αποφυγή της επανεγκατάστασης της ελονοσίας σε χώρες που είναι πλέον ελεύθερες ελονοσίας και το “Παγκόσμιο πρόγραμμα για την ελονοσία – Global Malaria Programme” (Παράρτημα 2).

Ο Δρ Van Bortel (ECDC) παρουσίασε τον κίνδυνο εισαγωγής νοσημάτων μεταδιδόμενων με διαβιβαστές στην Ευρώπη βάσει των δεδομένων του ECDC και των δραστηριοτήτων του προγράμματος για τα νοσήματα που μεταδίδονται με διαβιβαστές (Emerging and vector-borne diseases Programme, EVD) (Παράρτημα 3).

Η Δρ Tan (CDC) παρουσίασε την επίδραση των ταξιδιών στη μετάδοση νοσημάτων που μεταδίδονται με διαβιβαστές εστιάζοντας τόσο στον ιό του Δυτικού Νείλου όσο και στην ελονοσία (Παράρτημα 4).

3.3 Παρουσίαση αποτελεσμάτων προγράμματος για τον ιό του Δυτικού Νείλου

3.3.1 Εισαγωγικές παρουσιάσεις

Η κα Περβανίδου (ΚΕΕΛΠΝΟ) παρουσίασε συνοπτικά τα επιδημιολογικά δεδομένα και τις δράσεις του ΚΕΕΛΠΝΟ για τον ιό του Δυτικού Νείλου από το 2010 έως το 2013 (Παράρτημα 5).

Ο κ. Χατζηχριστοδούλου (Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε τους στόχους του «Ειδικού προγράμματος ελέγχου για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία - Ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική

- 6 -

επικράτεια» αναφορικά με τον ιό του Δυτικού Νείλου, τους συνεργαζόμενους φορείς και τις δράσεις που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια του προγράμματος για τον ιό του Δυτικού Νείλου (Παράρτημα 6).

3.3.2 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης πτηνών και ιπποειδών

Ο κ. Δόβας (Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων, Τμήμα Κτηνιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης) παρουσίασε τα αποτελέσματα του ελέγχου των οικόσιτων πτηνών (ορνίθια ελευθέρως διαβίωσης, περιστέρια) για την επιτήρηση της κυκλοφορίας του ιού του Δυτικού Νείλου, ενώ επισήμανε τα πλεονεκτήματα της χρήσης των οικόσιτων πτηνών ως δεικτών για την έγκαιρη ανίχνευση του ιού του Δυτικού Νείλου. Επίσης, τονίστηκε και η αναγκαιότητα καταπολέμησης προνυμφών των κουνουπιών κατά την έναρξη της επιδημικής περιόδου, δεδομένου ότι με την εφαρμογή των προαναφερθέντων συστημάτων επιτήρησης διαπιστώθηκε ότι η έναρξη του πρωτογενούς ενζωτικού κύκλου του ιού σε κάθε περίπτωση συνέβη τουλάχιστον 2 μήνες πριν την εκδήλωση κρουσμάτων σε ανθρώπους (Παράρτημα 7).

Ο κ. Μπιλλίνης (Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Παρασιτολογίας, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την ομάδα εργασίας για τα άγρια πτηνά. Παρουσίασε στους συμμετέχοντες τον τρόπο που πραγματοποιούνταν οι δειγματοληψίες και τα σημεία των δειγματοληψιών για τον ιό του Δυτικού Νείλου (Παράρτημα 8).

Ο κ. Δούκας (Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε τα αποτελέσματα που σχετίζονταν με την επιτήρηση των ιπποειδών στη λίμνη Κάρλα (περιφερειακή ενότητα Λάρισας) και το Μαραθώνα (Παράρτημα 9).

- 7 -

3.3.3 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης κουνουπιών

Η κα Τσερκέζου (Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) και η κα Βακάλη (ΚΕΕΛΠΝΟ) παρουσίασαν τα δεδομένα εντομολογικής επιτήρησης για την Ελλάδα και της στοχευμένης επιτήρησης στην Αττική, αντίστοιχα, για τα έτη 2012 και 2013 (Παράρτημα 10).

Ο κ. Παπαδόπουλος (Εργαστήριο Εντομολογίας και Γεωργικής Ζωολογίας, Τμήμα Γεωπονίας Φυτικής Παραγωγής και Αγροτικού Περιβάλλοντος, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας) παρουσίασε τα αποτελέσματα της εντομολογικής επιτήρησης στη λίμνη Κάρλα (περιφερειακή ενότητα Λάρισας) και τα δεδομένα της μελέτης διαχείρισης κουνουπιών *Culex* σε περιοχές της Θεσσαλίας (Παράρτημα 11).

Ο κ. Αθανασίου παρουσίασε την αποτελεσματικότητα των εγκεκριμένων προνυμφοκτόνων έναντι των προνυμφών του είδους *Culex ripiens* (Παράρτημα 12).

Ο κ. Μαμούρης (Εργαστήριο Γενετικής, Εξελικτικής και Συγκριτικής Βιολογίας, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε τα αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης κουνουπιών του συμπλέγματος *Culex ripiens*. Τα 520 ενήλικα *Culex ripiens* που αναλύθηκαν προέρχονταν από την επιτήρηση στη λίμνη Κάρλα (περιφερειακή ενότητα Λάρισας) (Παράρτημα 13).

Ο κ. Βόντας (Εργαστήριο Βιοχημείας και Εφαρμοσμένης Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης) παρουσίασε τα αποτελέσματα γονοτύπησης κουνουπιών για μεταλλαγές ανθεκτικότητας στα εντομοκτόνα, γενετική ταυτοποίηση ειδών και προτίμηση ξενιστών που πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο του (Παράρτημα 14).

Η κα Πατσουλά (Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας) και η κα Βρυώνη (Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) παρουσίασαν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αναλύσεων κουνουπιών για την

ανίχνευση του ιού του Δυτικού Νείλου. Τα δείγματα που αναλύθηκαν προέρχονταν από την εντομολογική επιτήρηση των ετών 2012 και 2013 (**Παράρτημα 15**).

3.3.4 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης ανθρώπων

Η κα Παπά (Εργαστήριο Αναφοράς Αρμποιών, Α' Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης) και η κα Καψιμάλη (Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) παρουσίασαν τα αποτελέσματα των Εργαστηρίων Αναφοράς αναφορικά με τα κρούσματα από τον ιό του Δυτικού Νείλου για τα έτη 2012 και 2013. (**Παράρτημα 16**).

Ο κ. Μαμούρης (Εργαστήριο Γενετικής, Εξελικτικής και Συγκριτικής Βιολογίας, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε τα αποτελέσματα της ανάλυσης γενετικών πολυμορφισμών σε ανθρώπους για τον ιό του Δυτικού Νείλου από δείγματα αίματος των εργαστηρίων αναφοράς (**Παράρτημα 17**).

Ο κ. Πουρνάρας (Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) παρουσίασε τα αποτελέσματα της οροεπιδημιολογικής μελέτης για τον ιό του Δυτικού Νείλου που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος Malwest σε δείγμα περίπου 4000 ανθρώπων από όλη των ελληνική επικράτεια (**Παράρτημα 18**).

Η κα Μπάκα (ΚΕΕΛΠΝΟ) παρουσίασε την εμπειρία της επιτροπής καθορισμού επηρεαζόμενων περιοχών αναφορικά με την αιμοδοσία και τους περιορισμούς κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του ιού του Δυτικού Νείλου (**Παράρτημα 19**).

Ο κ. Φώτης (Εργαστήριο Χωρικής ανάλυσης, GIS και Θεματικής χαρτογραφίας, Τμήμα Χωροταξίας, Πολεοδομίας και Περιφερειακής Ανάπτυξης, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε τα αποτελέσματα της χωρικής ανάλυσης των δεδομένων από το πρόγραμμα και ενός μοντέλου πρόβλεψης για τον ιό του Δυτικού Νείλου για το 2013. Επίσης, ο κ.

Παπασυρόπουλος (Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Παρασιτολογίας, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε ένα δεύτερο μοντέλο πρόβλεψης για τον ιό του Δυτικού Νείλου με χρήση των δεδομένων του προγράμματος και των αποτελεσμάτων των άγριων πτηνών (**Παράρτημα 20**).

Ο κ. Στυλιανάκης (Joint Research Centre, European Commission) παρουσίασε τη χρήση μοντέλων πρόβλεψης για τα νοσήματα που μεταδίδονται με διαβιβάστες εστιάζοντας στο παράδειγμα του ιού του Δυτικού Νείλου και δείχνοντας τα πρώτα δεδομένα που προέκυψαν από αναλύσεις μετεωρολογικών δεδομένων από το Joint Research Centre (**Παράρτημα 21**).

3.4 Ομάδες εργασίας για τον ιό του Δυτικού Νείλου

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες εργασίας για να συζητήσουν και να προγραμματίσουν τις δράσεις για τα έτη 2014-2018 για τον ιό του Δυτικού Νείλου σε περίπτωση συνέχισης του προγράμματος. Οι θεματικές ενότητες των ομάδων εργασίας ήταν οι εξής:

- **Ομάδα εργασίας 1** (συντονιστές: Ν. Παπαδόπουλος, Γ. Κολιόπουλος): Επιτήρηση και έλεγχος κουνουπιών για τον ιό του Δυτικού Νείλου
- **Ομάδα εργασίας 2** (συντονιστές: Χ. Μπιλλίνης, Μ. Κονταρίνη): Επιτήρηση πτηνών και ιπποειδών για τον ιό του Δυτικού Νείλου
- **Ομάδα εργασίας 3** (συντονιστές: Α. Παπά, Ζ. Μαμούρης): Επιτήρηση ανθρώπων και ανίχνευση του ιού του Δυτικού Νείλου
- **Ομάδα εργασίας 4** (συντονιστές: Ν. Στυλιανάκης, Ι. Τσελέντης): GIS και πρόβλεψη εξάπλωσης για τον ιό του Δυτικού Νείλου

- 10 -

Οι μελλοντικές δράσεις που προτείνονται από τις ομάδες εργασίας δίνονται παρακάτω:

1. Όσον αφορά στα κουνούπια (ομάδα εργασίας 1) προτάθηκε να συνεχιστεί μέρος των δράσεων του Malwest και να προγραμματιστούν και κάποιες νέες, όπως φαίνονται παρακάτω (**Παράρτημα 22**):
 - Να δημοσιευτούν τα αποτελέσματα της εντομολογικής επιτήρησης των δυο προηγούμενων ετών
 - Να συνεχιστεί η μελέτη της διαχείμασης των κουνουπιών για άλλα δυο έτη προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα
 - Να ολοκληρωθεί η μελέτη της σύγκρισης παγίδων ενηλίκων κουνουπιών
 - Να πραγματοποιηθεί μια δημογραφική μελέτη των άγριων ειδών κουνουπιών που σχετίζονται με τη μετάδοση του ιού του Δυτικού Νείλου
 - Να συνεχιστεί η μελέτη ανθεκτικότητας των κουνουπιών στα εγκεκριμένα εντομοκτόνα
 - Να συνεχιστεί η γενετική ανάλυση των κουνουπιών του συμπλέγματος *Culex pipiens*
 - Να μελετηθούν οι υβριδικοί πληθυσμοί των κουνουπιών *Culex* και η συμβολή τους στην επιδημιολογία και τη μετάδοση της νόσου.
2. Όσον αφορά στα πτηνά και τα ιπποειδή (ομάδα εργασίας 2), συζητήθηκαν τα εξής (**Παράρτημα 23**):
 - Να συμπεριληφθούν στο πρόγραμμα επιτήρησης αγρίων πτηνών κι άλλες περιοχές, όπως η Πελοπόννησος και κάποια νησιά
 - Να επεκταθεί η επιτήρηση οικόσιτων πτηνών και σε άλλες περιοχές, όπως η Θεσσαλία και η Αττική

- Να συνεχιστεί η επιτήρηση των υποειδών στη λίμνη Κάρλα (περιφερειακή ενότητα Λάρισας)
 - Να γίνει έλεγχος της αξιοπιστίας των εργαστηριακών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του ιού του Δυτικού Νείλου σε δείγματα αίματος πτηνών και υποειδών.
3. Όσον αφορά στους ανθρώπους, από την ομάδα εργασίας 3 (**Παράρτημα 24**) προτάθηκαν τα παρακάτω:
- Να δημοσιευτούν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια του προγράμματος
 - Να αναλυθούν περισσότερα δείγματα αίματος για την ανάλυση γενετικών πολυμορφισμών σε ανθρώπους για τον ιό του Δυτικού Νείλου
 - Να γίνουν αλλαγές στο σύστημα ενεργητικής αναζήτησης κρουσμάτων (π.χ. πραγματοποίηση τηλεφωνικών κλήσεων στα νοσοκομεία για εντοπισμό πιθανών κρουσμάτων)
 - Να γίνει μια μελέτη σειράς ή μια μελέτη πασχόντων – μαρτύρων για τον ιό του Δυτικού Νείλου.
4. Η ομάδα εργασίας 4 (**Παράρτημα 25**) για τα μοντέλα πρόβλεψης των ασθενειών και τη χρήση των γεωγραφικών πληροφοριακών συστημάτων (GIS) πρότείνει:
- Να καταχωρηθούν και άλλα δεδομένα στη γεωβάση (π.χ. δεδομένα υποειδών, πτηνών, μετεωρολογικά κλπ)
 - Να δημιουργηθεί ένα μοντέλο εκτίμησης κινδύνου με βάση τη χρήση μαθηματικών μοντέλων σε συνδυασμό με τα υπάρχοντα δεδομένα (επιδημιολογικά δεδομένα, δεδομένα που θα είναι καταχωρημένα στο GIS κλπ).

✦ Τρίτη 25 Φεβρουαρίου 2014

3.5 Παρουσίαση αποτελεσμάτων προγράμματος για την ελονοσία

3.5.1 Εισαγωγικές παρουσιάσεις

Η κα Περβανίδου (ΚΕΕΛΠΝΟ) παρουσίασε συνοπτικά τα επιδημιολογικά δεδομένα και τις δράσεις του ΚΕΕΛΠΝΟ για την ελονοσία κάνοντας ιδιαίτερη μνεία στα αποτελέσματα των δράσεων στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας, την περιφερειακή ενότητα Έβρου και την περιφερειακή ενότητα Καρδίτσας (**Παράρτημα 26**).

Ο κ. Χατζηχριστοδούλου (Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε τους στόχους του «Ειδικού προγράμματος ελέγχου για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία - Ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική επικράτεια» για την ελονοσία, τους συνεργαζόμενους φορείς και τις δράσεις που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια του προγράμματος για την ελονοσία (**Παράρτημα 27**).

Ο κ. Διαμαντόπουλος (Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας Περιφέρειας Πελοποννήσου) παρουσίασε τις απόψεις από τη σκοπιά των τοπικών αρχών για τις δράσεις που πραγματοποιήθηκαν στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας και πρότεινε τη συνέχιση των δράσεων στην περιοχή προκειμένου να αποφευχθούν νέα κρούσματα ελονοσίας στην περιοχή (**Παράρτημα 28**).

3.5.2 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης κουνουπιών

Εκπρόσωποι των εταιρειών (Οικοανάπτυξη, Βιοεφαρμογές, Αχίμεν – Απολυμαντική) που συμμετείχαν στα προγράμματα καταπολέμησης τα έτη 2012 και 2013, παρουσίασαν μια σειρά δεδομένων σχετικά με την εφαρμογή των προγραμμάτων, τη χρήση των δεδομένων σε μοντέλα πρόβλεψης και τα προβλήματα που αντιμετώπισαν κατά τη διάρκεια της εφαρμογής των προγραμμάτων (**Παράρτημα 29**).

Ο κ. Κολιόπουλος (Μπενάκειο Φυτοπαθολογικό Ινστιτούτο) παρουσίασε τα αποτελέσματα της επιτήρησης κουνουπιών (προνυμφών και ακμαίων) στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας και το Μαραθώνα για τα έτη 2012 και 2013 (**Παράρτημα 30**).

Ο κ. Μπαδιεριτάκης (Μπενάκειο Φυτοπαθολογικό Ινστιτούτο) παρουσίασε τα αποτελέσματα των αναλύσεων των ψεκασμένων επιφανειών στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας. Τα δείγματα ελήφθησαν από τις οικίες/καταλύματα μεταναστών στα οποία πραγματοποιήθηκαν εσωτερικοί υπολειμματικοί ψεκασμοί το 2013 (**Παράρτημα 31**).

3.5.3 Παρουσιάσεις αποτελεσμάτων της επιτήρησης ανθρώπων

Η κα Πιπεράκη (Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) παρουσίασε τα αποτελέσματα της οροεπιδημιολογικής μελέτης για την ελονοσία σε δείγμα περίπου 700 μεταναστών από ενδημικές χώρες και περίπου 300 Ελλήνων κατοίκων της ευρύτερης περιοχής του δήμου Ευρώτα Λακωνίας (**Παράρτημα 32**).

Η κα Μάρκα (Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας) παρουσίασε τα αποτελέσματα όσον αφορά στα ταχεία διαγνωστικά τεστ για την ελονοσία και την αποτελεσματικότητά τους συγκριτικά με τη μικροσκόπηση και την PCR (**Παράρτημα 33**).

Ο κ. Βακάλης (Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας) παρουσίασε τις μεθόδους διάγνωσης της ελονοσίας καθώς και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους, ενώ επίσης παρουσίασε τα εργαστηριακά αποτελέσματα για την ανίχνευση των *Plasmodium* σε δείγματα αίματος (**Παράρτημα 34**).

Η κα Μπάκα (ΚΕΕΛΠΝΟ) παρουσίασε τα ανθελονοσιακά θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν στα κρούσματα ελονοσίας κατά τη διάρκεια της μαζικής χορήγησης

προληπτικού ανθελonoσιακού σχήματος στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας, καθώς και τις υποτροπές που καταγράφηκαν (**Παράρτημα 35**).

Ο Δρ De Smet (Γιατροί Χωρίς Σύνορα), ως υπεύθυνος της ομάδας εργασίας για την ελονοσία, παρουσίασε την εμπειρία των «Γιατρών Χωρίς Σύνορα» στη χορήγηση προληπτικής ανθελonoσιακής θεραπείας και τους πληθυσμούς στόχους (**Παράρτημα 36**).

Η κα Τσερώνη (ΚΕΕΛΠΝΟ) παρουσίασε το πρόγραμμα παρέμβασης που έλαβε χώρα στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας τα έτη 2012 και 2013. Το πρόγραμμα περιελάμβανε τον προσυμπτωματικό έλεγχο μεταναστών από ενδημικές χώρες, τη συνεχή θερμομέτρηση του επιτηρούμενου πληθυσμού και τη χορήγηση μαζικής θεραπείας σε συνδυασμό με τις εντομολογικές παρεμβάσεις (προφυλακτική, καταπολέμηση, εσωτερικοί υπολειμματικοί ψεκασμοί) και τη χρήση κουνουπιέρων εμποτισμένων με εντομοκτόνα (**Παράρτημα 37**).

Ο Δρ Schallig (Royal Tropical Institute) παρουσίασε την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων για την ελονοσία, τα εμπύρετα νοσήματα και τον έλεγχο αντοχής (**Παράρτημα 38**).

Ο κ. Σπανάκος (Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών) και η κα Μπάκα (ΚΕΕΛΠΝΟ) παρουσίασαν τα αποτελέσματα της γονοτύπησης του *Plasmodium vivax* που απομονώθηκε από την έξαρση κρουσμάτων στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας (**Παράρτημα 39**).

Ο κ. Χατζηχριστοδούλου έκλεισε τις παρουσιάσεις της δεύτερης ημέρας με τις γνώσεις που αποκτήθηκαν για την ελονοσία από τις παρεμβάσεις που έγιναν στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας (**Παράρτημα 40**).

3.6 Ομάδες εργασίας για την ελονοσία

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες εργασίες για να συζητήσουν και να προγραμματίσουν τις δράσεις για τα έτη 2014-2018 για την ελονοσία σε περίπτωση συνέχισης του προγράμματος. Τα θέματα που πραγματεύτηκαν οι ομάδες εργασίας ήταν:

- **Ομάδα εργασίας 1** (συντονιστές: Γ. Κολιόπουλος, Ν. Παπαδόπουλος): Επιτήρηση κουνουπιών για την ελονοσία
- **Ομάδα εργασίας 2** (συντονιστές: Θ. Πιπεράκη, Ν. Βακάλης): Εργαστηριακή διάγνωση ελονοσίας, γονοτύπηση *Plasmodium*
- **Ομάδα εργασίας 3** (συντονιστές: Γ. Σαρόγλου, Α. Μπάκα): Παρεμβάσεις στη Λακωνία και προσυμπτωματικός έλεγχος μεταναστών στις πύλες εισόδου

Οι μελλοντικές δράσεις που προτείνονται από τις ομάδες εργασίες για την ελονοσία δίνονται παρακάτω:

1. Όσον αφορά στα κουνούπια (ομάδα εργασίας 1) προτάθηκε να συνεχιστεί μέρος των δράσεων που πραγματοποιήθηκαν τα δυο προηγούμενα έτη και να προγραμματιστούν και νέες (**Παράρτημα 41**), όπως:
 - Να δημιουργηθούν πρωτόκολλα (προτυποποιημένες πρακτικές) για τον τρόπο που θα πρέπει να πραγματοποιούνται οι δειγματοληψίες ενηλίκων κουνουπιών
 - Να συνεχιστεί η μελέτη που αφορά στη συμπεριφορά και τις συνήθειες των *Anopheles* (σημεία αναπαραγωγής, σημεία ανάπαυσης, συνήθειες διατροφής κλπ)
 - Να γίνει αξιολόγηση των μεθόδων καταπολέμησης των *Anopheles* (προνυμφοκτονία vs. ακμαιοκτονίας)
 - Να συνεχιστεί η μελέτη διαχείρισης των ενηλίκων κουνουπιών.

- 16 -

2. Η ομάδα εργασίας 2 (**Παράρτημα 42**) που ασχολήθηκε με τις δράσεις που αφορούν στην εργαστηριακή διάγνωση της ελονοσίας, πρότεινε τα εξής:
- Να δημοσιευτούν τα υπάρχοντα αποτελέσματα για την οροεπιδημιολογική μελέτη και τη γονοτύπηση του *Plasmodium*
 - Να εκτιμηθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα του ταχέως διαγνωστικού τεστ για την ελονοσία και να γίνει έλεγχος ποιότητας των νέων παρτίδων
 - Να γίνει αξιολόγηση των μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο των μεταναστών (π.χ. προτάθηκε να μη χρησιμοποιηθεί η ELISA και να προτιμηθεί η μικροσκοπηση)
3. Η ομάδα εργασίας 3 (**Παράρτημα 43**) που ασχολήθηκε με τις παρεμβάσεις για την ελονοσία τόσο στη Λακωνία όσο και σε άλλες περιοχές υψηλού κινδύνου πρότεινε:
- Να συνεχιστούν οι δράσεις στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας (και να οργανωθεί η εκπαίδευση των τοπικών αρχών δημόσιας υγείας στην ενεργητική αναζήτηση κρουσμάτων) και να τεθούν προτεραιότητες για τις άλλες περιοχές (περιοχές υψηλού κινδύνου) που χρήζουν εφαρμογή στοχευμένων δράσεων
 - Να συζητηθεί η χορήγηση μαζικής θεραπείας σε μετανάστες από ενδημικές ώρες το 2014, στο Δήμο Ευρώτα ή/και σε άλλες περιοχές (π.χ. περιφερειακή ενότητα Καρδίτσας)
 - Να συνεχιστούν οι δράσεις στις πύλες εισόδου και τα κέντρα κράτησης/φιλοξενίας μεταναστών (έλεγχος εμπορέτου, χρήση RDTs σε ύποπτα κρούσματα, μέτρα πρόληψης από την έκθεση στα κουνούπια).

Κλείνοντας η κα Κύρλεση (Γενική Διευθύντρια Γενικής Διεύθυνσης Δημόσιας Υγείας και Ποιότητας Ζωής Υπουργείου Υγείας) παρουσίασε τους στόχους του Σχεδίου Δράσης για την ελονοσία που έχει συντάξει το Υπουργείο Υγείας. Τόνισε, επίσης, τη σημαντικότητα τέτοιων σχεδίων και εξέφρασε και την πρόθεση του Υπουργείου να δημιουργηθούν κι άλλα εθνικά σχέδια δράσης και για άλλα νοσήματα.

Τέλος, ο κ. Χατζηχριστοδούλου, ευχαρίστησε τους συμμετέχοντες του προγράμματος για τη συνεργασίας και τόνισε ότι η ομαδικότητα οδήγησε στην επίτευξη των στόχων του προγράμματος.

- 18 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 1. Πρόγραμμα τελικής διάσκεψης Malwest

Δευτέρα 24 Φεβρουαρίου 2014

Πρόγραμμα

08:15 – 08:45

Εγγραφές

Γραμματεία: Ζ. Καλογνωμά, Μ. Αγγελοπούλου, Κ. Ελευθερίου

Έναρξη συνάντησης - Χαιρετισμοί

Προεδρείο: Καθηγήτρια Τζ. Κρεμαστινού, Καθηγητής Χ. Χατζηχριστοδούλου

08:45 – 09:15

Υπουργείο Υγείας, WHO, ECDC, CDC, Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), Δήμαρχος Δήμου Ευρώτα, MALWEST

Παρουσιάσεις προσκεκλημένων ομιλητών

9:15 – 09:30

Δράσεις για τη διατήρηση του status «ελεύθερης ελονοσίας» μιας χώρας (Actions to maintain the status of malaria-free in a country), Dr Rossitza Mintcheva (WHO)

09:30 – 09:45

Ο κίνδυνος εισαγωγής νοσημάτων μεταδιδόμενων με διαβιβαστές στην Ευρώπη (The risk of vectorborne diseases introduction in Europe), Dr Wim Van Bortel, Dr Herve Zeller (ECDC)

09:45 – 10:00

Ταξίδια και νοσήματα μεταδιδόμενα με διαβιβαστές (Travel and vectorborne diseases), Dr Kathrine Tan (CDC)



10:00 – 10:30

Διάλειμμα - Καφές

Παρουσίαση αποτελεσμάτων προγράμματος για τον ιό του Δυτικού Νείλου

Εισαγωγή

Προεδρείο: Καθηγητής Γ. Σαρόγλου, Καθηγητής Χ. Μπιλλίνης

10:30 – 10:40

Επιδημιολογικά δεδομένα και δράσεις από το ΚΕΕΛΠΝΟ για τον ιό του Δυτικού Νείλου, Δρ. Δ. Περβανίδου

10:40 – 10:50

Παρουσίαση δράσεων προγράμματος MALWEST για τον ιό του Δυτικού Νείλου, Καθηγητής Χ. Χατζηχριστοδούλου

Αποκρίσεις

10:50 – 11:05

Παρουσίαση αποτελεσμάτων επιτήρησης άγριων πτηνών για τον ιό του Δυτικού Νείλου, Καθηγητής Χ. Μπιλλίνης

- 19 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Κουνούπια	11:05 – 11:20	Παρουσίαση αποτελεσμάτων επιτήρησης οικόσιτων πτηνών για τον ιό του Δυτικού Νείλου, <i>Επικ. Καθηγητής Χ. Δόβας</i>
	11:20 – 11:35	Παρουσίαση αποτελεσμάτων επιτήρησης υποειδών για τον ιό του Δυτικού Νείλου, <i>Δ. Δούκας, Δ. Δηλαθέρης</i>
	11:35 – 11:45	Συζήτηση
	Προεδρείο: Καθηγητής Ι. Τσελέντης, Αν. Καθηγητής Ι. Βόντας	
	11:45 – 11:55	Παρουσίαση δεδομένων εντομολογικής επιτήρησης για τα έτη 2012 και 2013, <i>Αν. Βακάλη, Π. Τσερκέζου</i>
	11:55 – 12:10	Παρακολούθηση πληθυσμών κουνουπιών στη λίμνη Κάρλα (ΠΕ Λάρισας) και διαχείρισης κουνουπιών σε περιοχές της Θεσσαλίας, <i>Καθηγητής Ν. Παπαδόπουλος, Χ. Ιωάννου, Χ. Γεροφώτης</i>
	12:10 – 12:20	Αποτελεσματικότητα εντομοκτόνων εναντίον των κουνουπιών, <i>Αν. Καθηγητής Χ. Αθανασίου, Χ. Ιωάννου, Μ. Σακά</i>
	12:20 – 12:30	Αποτελέσματα μελέτης για τη γενετική ανάλυση κουνουπιών του συμπλέγματος <i>Culex ripiens</i> , <i>Καθηγητής Ζ. Μαμούρης</i>
	12:30 – 12:40	Παρουσίαση αποτελεσμάτων γονοτύπησης κουνουπιών για μεταλλαγές ανθεκτικότητας στα εντομοκτόνα, γενετική ταυτοποίηση ειδών και προτίμηση ξενιστών, <i>Αν. Καθηγητής Ι. Βόντας</i>
Μεσημβρινή διακοπή - Γεύμα	12:40 – 12:55	Παρουσίαση εργαστηριακών αναλύσεων κουνουπιών για την ανίχνευση του ιού του Δυτικού Νείλου, <i>Δρ. Ελ. Πατσουλά, Επ. Καθηγήτρια Γ. Βρυώνη</i>
	12:55 – 13:05	Συζήτηση
	13:05 – 14:15	Μεσημβρινή διακοπή - Γεύμα
Άνθρωποι	Προεδρείο: Καθηγητής Αθ. Τσακρής, Καθηγήτρια Α. Παπά	
	14:15 – 14:30	Παρουσίαση εργαστηριακών αποτελεσμάτων ανίχνευσης του ιού του Δυτικού Νείλου των Εργαστηρίων Αναφοράς, <i>Καθηγήτρια Α. Παπά, Επ. Καθηγήτρια Β. Καψιμάλη-Βαϊοπούλου</i>
	14:30 – 14:40	Παρουσίαση αποτελεσμάτων ανάλυσης γενετικών πολυμορφισμών σε ανθρώπους για τον ιό του Δυτικού Νείλου, <i>Καθηγητής Ζ. Μαμούρης</i>

- 14:40 – 14:50** Παρουσίαση αποτελεσμάτων οροεπιδημιολογικής μελέτης για τον ιό του Δυτικού Νείλου, *Αν. Καθηγητής Σπ. Πουρνάρας*
- 14:50 – 15:05** Εμπειρία της επιτροπής καθορισμού επηρεαζόμενων περιοχών, *Δρ. Αγ. Μπάκα, Δρ. Κ. Σταμούλης*
- 15:05 – 15:20** Χωρική Ανάλυση δεδομένων ιού του Δυτικού Νείλου με χρήση γεωγραφικών πληροφοριακών συστημάτων (GIS) – Πρόβλεψη εξάπλωσης ιού του Δυτικού Νείλου, *Αναπλ. Καθηγητής Γ. Φώτης, Δρ. Κ. Παπασυρόπουλος*
- 15:20 – 15:35** Χρήση μοντέλων για τα νοσήματα που μεταδίδονται με διαβιβαστές, *Καθηγητής Ν. Στυλιανάκης*
- 15:35 – 15:45** Συζήτηση

Ομάδες εργασίας (ΟΕ)

- 15:45 – 17:45** **ΟΕ1:** Επιτήρηση και έλεγχος κουνουπιών για τον ιό του Δυτικού Νείλου
ΟΕ2: Επιτήρηση πτηνών και υποειδών για τον ιό του Δυτικού Νείλου
ΟΕ3: Επιτήρηση ανθρώπων και ανίχνευση ιού Δυτικού Νείλου
ΟΕ4: GIS και πρόβλεψη εξάπλωσης για τον ιό του Δυτικού Νείλου



- 17:45 – 18:15** **Διάλειμμα – Καφές**

Συμπεράσματα Ομάδων Εργασίας - Συζήτηση

Προεδρείο: Καθηγήτρια Τζ. Κρεμαστινού, Καθηγητής Χ. Χατζηχριστοδούλου

- 18:15 – 18:45** Παρουσίαση συμπερασμάτων ΟΕ1, ΟΕ2, ΟΕ3 και ΟΕ4



- 19:30** **Δείπνο** (St' Astra East, Radisson Blu Park, 8^{ος} όροφος)

Τρίτη 25 Φεβρουαρίου 2014

Πρόγραμμα		
Παρουσίαση αποτελεσμάτων προγράμματος για την ελονοσία		
Εισαγωγή	Προεδρείο: Καθηγητής Ν. Βακάλης, Δρ Α. Βασιλογιαννακόπουλος	
	08:30 – 08:45	Επιδημιολογικά δεδομένα και δράσεις για την ελονοσία από το ΚΕΕΛΠΝΟ, Δρ Δ. Περβανίδου
	08:45 – 09:00	Σχέδιο δράσης για την ελονοσία, Δρ Α. Κύρλεση
	09:00 – 09:15	Παρουσίαση δράσεων προγράμματος MALWEST για την ελονοσία, Καθηγητής Χ. Χατζηχριστοδούλου
Κουνούπια	09:15 – 09:25	Η εμπειρία του Ευρώτα από τη σκοπιά των τοπικών αρχών Δημόσιας Υγείας, Δρ. Β. Διαμαντόπουλος
	Προεδρείο: Καθηγητής Ν. Παπαδόπουλος, Δρ Γ. Κολιόπουλος	
	09:25 – 10:00	Η εμπειρία των εταιριών καταπολέμησης, Δρ Σπ. Μουρελάτος, Π. Περγαντάς, Σπ. Μπέλλου, Μ. Γαβριήλ
	10:00 – 10:15	Παρουσίαση αποτελεσμάτων επιτήρησης κουνουπιών για την ελονοσία στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας και Μαραθώνα, Δρ. Γ. Κολιόπουλος
	10:15 – 10:25	Παρουσίαση αποτελεσμάτων αναλύσεων ψεκασμένων επιφανειών στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας, Δρ. Ε. Μπαδιεριτάκης
Άνθρωποι	10:25 – 10:35	Συζήτηση
	10:35 – 11:05	Διάλειμμα - Καφές
	Προεδρείο: Δρ Κ. Σύρρος, Ευδοκία Βασσάλου	
Άνθρωποι	11:05 – 11:20	Παρουσίαση αποτελεσμάτων οροεπιδημιολογικής μελέτης, Επ. Καθηγήτρια Θ. Πιπεράκη
	11:20 – 11:30	Αποτελέσματα χρήσης ταχέων διαγνωστικών δοκιμών (RDTs), Δρ Α. Μάρκα

11:30 – 11:45	Παρουσίαση εργαστηριακών αποτελεσμάτων ανίχνευσης <i>Plasmodium</i> , Καθηγητής Ν. Βακάλης
11:45 – 11:55	Θεραπευτικά σχήματα για την ελονοσία και υποτροπές, Δρ. Α. Μπάκα
11:55 – 12:10	Η εμπειρία των «Γιατρών χωρίς σύνορα» στη χορήγηση προληπτικής θεραπείας, Δρ. Α. Βεΐζης, Δρ Martin De Smet
12:10 – 12:25	Παρουσίαση προγράμματος παρέμβασης (προσυμπτωματικός έλεγχος, θερμομέτρηση, μαζική θεραπεία) στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας τα έτη 2012, 2013, Μαρία Τσερώνη
12:25 – 12:40	Ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων για την ελονοσία και τα εμπύρετα νοσήματα, έλεγχος αντοχής, Δρ Henk Schallig (Royal Tropical Institute, Netherlands)
12:40 – 13:00	Γονοτύπηση <i>Plasmodium</i> νίναχ που απομονώθηκε από την έξαρση κρουσμάτων στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας, Δρ. Γ. Σπανάκος, Δρ Α. Μπάκα
13:00 – 13:10	Γνώσεις που αποκτήθηκαν (lessons learned) για την ελονοσία το 2012 και 2013, Καθηγητής Χ. Χατζηχριστοδούλου, ΚΕΕΛΠΝΟ
13:10 – 13:20	Συζήτηση



13:20 – 14:30 Μεσημβρινή διακοπή - Γεύμα

Ομάδες εργασίας (ΟΕ)

- 14:30 – 16:15 **ΟΕ1:** Επιτήρηση κουνουπιών για την ελονοσία
ΟΕ2: Εργαστηριακή διάγνωση ελονοσίας, γονοτύπηση *Plasmodium*
ΟΕ3: Παρεμβάσεις στη Λακωνία και προσυμπτωματικός έλεγχος μεταναστών στις πύλες εισόδου



16:15 – 16:45 Διάλειμμα – Καφές

Συμπεράσματα Ομάδων Εργασίας - Συζήτηση

Προεδρείο: Καθηγήτρια Τζ. Κρεμαστινού, Καθηγητής Χ. Χατζηχριστοδούλου

16:45 – 17:15 Παρουσίαση συμπερασμάτων ΟΕ1, ΟΕ2 και ΟΕ3

Παράρτημα 2. Παρουσίαση εκπροσώπου ΠΟΥ

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_02.pdf

- 24 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 3. Παρουσίαση εκπροσώπου ECDC

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_03.pdf

- 25 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 4. Παρουσίαση εκπροσώπου CDC

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_04.pdf

- 26 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 5. Επιδημιολογικά δεδομένα για τον ιό του Δυτικού Νείλου από το ΚΕΕΛΠΝΟ

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_05.pdf

- 27 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 6. Δράσεις προγράμματος MALWEST για τον ιό του Δυτικού Νείλου

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_06.pdf

- 28 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 7. Αποτελέσματα επιτήρησης οικόσιτων πτηνών για τον ιό του Δυτικού Νείλου

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_08.pdf

- 29 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 8. Αποτελέσματα επιτήρησης άγριων πτηνών για τον ιό του Δυτικού Νείλου

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_07.pdf

- 30 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 9. Αποτελέσματα επιτήρησης ιπποειδών για τον ιό του Δυτικού Νείλου

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_09.pdf

- 31 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 10. Παρουσίαση δεδομένων εντομολογικής επιτήρησης για τα έτη 2012 και 2013

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_10.pdf

- 32 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 11. Εντομολογική επιτήρηση στη λίμνη Κάρλα και αποτελέσματα μελέτης διαχείρισης

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_11.pdf

- 33 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 12. Αποτελεσματικότητα εγκεκριμένων προνυμφοκτόνων

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_12.pdf

- 34 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 13. Αποτελέσματα μελέτης για τη γενετική ανάλυση κουνουπιών του συμπλέγματος *Culex pipiens*

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_13.pdf

- 35 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 14. Αποτελέσματα γονοτύπησης κουνουπιών για μεταλλαγές ανθεκτικότητας στα εντομοκτόνα

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_14.pdf

- 36 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 15. Εργαστηριακές αναλύσεις κουνουπιών για την ανίχνευση του ιού του Δυτικού Νείλου

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνονται οι παρουσιάσεις:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_15a.pdf

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_15b.pdf

- 37 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 16. Αποτελέσματα ανίχνευσης του ιού του Δυτικού Νείλου των Εργαστηρίων Αναφοράς

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνονται οι παρουσιάσεις:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_16a.pdf

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_16b.pdf

- 38 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 17. Αποτελέσματα ανάλυσης γενετικών πολυμορφισμών σε ανθρώπους για τον ιό του Δυτικού Νείλου

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_17.pdf

- 39 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 18. Αποτελέσματα οροεπιδημιολογικής μελέτης για τον ιό του Δυτικού Νείλου

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_18.pdf

- 40 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 19. Εμπειρία της επιτροπής καθορισμού επηρεαζόμενων περιοχών

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_19.pdf

- 41 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 20. Χωρική ανάλυση δεδομένων ιού του Δυτικού Νείλου με χρήση γεωγραφικών πληροφοριακών συστημάτων (GIS) και μοντέλα πρόβλεψης

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνονται οι παρουσιάσεις:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_20a.pdf

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_20b.pdf

- 42 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 21. Χρήση μοντέλων για τα νοσήματα που μεταδίδονται με διαβιβαστές

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_21.pdf

- 43 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 22. ΟΕ1: Επιτήρηση και έλεγχος κουνουπιών για τον ιό του Δυτικού Νείλου

WG 1: Surveillance and control of mosquitoes for West Nile virus

Coordinators: N. Papadopoulos, G. Koliopoulos

24 - 25 February 2014, Athens, Final Workshop of MALWEST project

Existing data

1. Insecticide performance
 - University of Thessaly → Larvicidal effects
 - Benaki → Preliminary and older data exists
2. WNV infection
 - NSPH → WNV detection in mosquitoes for 4 years
3. Population dynamics data
 - HCDCP → data of focused investigation in Attica, breeding sites from private companies, productivity maps
 - Population dynamics in Lake Karla
 - Population genetic structure
 - Population monitoring data from private companies
4. Overwintering data 2012-2013, 2013-2014

- 44 -

Possible publications

- ▶ Insecticides performance
- ▶ Overwintering of Culex
- ▶ Infected mosquitoes
- ▶ Combine data of mosquitoes population and human cases
- ▶ Data collected by private companies



Mosquitoes surveillance future plans

- ▶ Methods
 - Mosquito sampling (foci investigations)
 - Adult trapping
 - Larval sampling
- ▶ Performance of the most commonly used mosquito traps
 - Define trap types to be evaluated
 - Experimental areas
 - Experimental design



- 45 -

Future plans – Mosquitoes biology and ecology

► Ecology

- Overwintering
 - Habitats (indoor captures, aspiration, risk areas)
 - Developmental stages
 - Subspecies – hybrids Will the survey continue to collect additional data?
- Spatial and temporal population dynamics

► Demographic components of adult mosquitos in the wild

- Basic and epidemiological issues



Surveillance and Control of mosquito populations

- Larviciding vs. adulticiding vs. aerial sprayings
 - Improvement of mosquito management programmes
 - Cost effectiveness
 - Data use and modeling in designing management programs
 - Insecticide resistance
 - Insecticide performance in field conditions
- 

- 46 -

Possible research questions for future consideration

- ▶ Exploring mosquito fauna
- ▶ Resolving the *Culex pipiens* complex
- ▶ Hybrid populations of *Culex*



- 47 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 23. ΟΕ2: Επιτήρηση πτηνών και ιπποειδών για τον ιό του Δυτικού Νείλου

WG 2: Surveillance of birds and equines for West Nile virus

Coordinators: Ch. Billinis, M. Kontarini

24 - 25 February 2014, Athens, Final Workshop of MALWEST project

Existing data of birds (wild and domestic) and equines

- ▶ Data analysis
- ▶ Publication of results:
 - ▶ 1st option all data published together
 - ▶ 2nd option each study separately
 - Wild birds: serology screening for WNV
 - Molecular surveillance for WNV
 - Pathogenicity study of WNV
 - GIS analysis with (wild/domestic) birds, equines, mosquitos and humans
 - Domestic birds: WNV surveillance using free range chickens as sentinels
 - Equines: collaboration with Ministry of Agriculture deems essential for implementation of WNV surveillance programme in equines

- 48 -

Wild bird surveillance (2014–2018)

- ▶ In which areas?
- ▶ Areas already included in surveillance network plus Peloponnese and specific islands (wild birds migration sites)
- ▶ Sampling
 - Traps
 - Hunting activity
 - Dead birds
 - Samples (blood, tissues, eggs etc)
 - Species (Thrushes, Waterfowl, Corvids, Passerines, Gulls, etc)



Domestic bird surveillance (2014–2018)

- ▶ In which areas?
- ▶ Central Macedonia, East Macedonia–Thrace, Thessaly, Attiki?
- ▶ Sampling
 - Samples (blood, tissues etc)
 - Species (chicken)



- 49 -

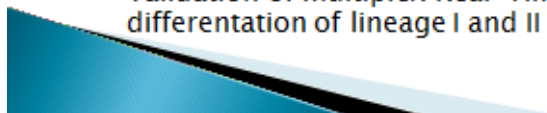
Equine surveillance (2014–2018)

- ▶ In which areas?
 - Continuing surveillance in Carla lake area (Thessaly)
 - Karditsa, Trikala prefectures
 - Specific regions using GIS data
- ▶ Sampling
 - Samples (blood, tissues etc)?



Possible research questions for future consideration

- ▶ Karla Lake
 - Will the survey continue to collect additional data? No
 - Which species will be included?
 - Not additional species
- ▶ Domestic birds
 - Will the survey continue in low risk areas (e.g. Lakonia)? No
- ▶ Other research questions related to WNV epidemiology?
 - Validation of mini nucleic acid array for avian emerging viruses.
 - Validation of multiplex Real-Time PCR for detection and differentiation of lineage I and II WNV strains.



- 50 -

Παράρτημα 24. ΟΕ3: Επιτήρηση ανθρώπων και ανίχνευση ιού Δυτικού Νείλου

WG 3: Human surveillance and detection of West Nile virus

Coordinators: A. Papa, Z. Mamuris

24 – 25 February 2014, Athens, Final Workshop of MALWEST project



Existing data on human surveillance

- ▶ Data analysis
- ▶ Assessment and possible application of results
- ▶ Aggregated analysis of 2010–2013 data
- ▶ Publication of results
 - Aggregated analysis on four-years data, focused on condensed results



- 51 -

Human surveillance 2014-2018

- ▶ How should that be organized?
 - Passive surveillance does not work effectively
 - Underdiagnosis issue?
 - Emphasis on urban population
 - Suggestion: enhancement of active surveillance e.g. encephalitis cases over 50 years old – cost effectiveness??
 - Organ donors' screening?
- ▶ Are there specific areas to focus on?
 - Specific geographical areas – lack of awareness
 - Evros borderline?

Clinical and laboratory questions based on the four-year experience

- ▶ Genetic predisposition results
 - Need for a greater number of samples
 - Whole genome of MHC
- ▶ Blood type correlation?
 - Survey in progress

- 52 -

Haemovigilance programme

- ▶ What type of complications/issues occurred?
- ▶ Possible suggestions for improvement?
 - Blood units screening after the first positive sample in mosquito/equine/bird?



Changes in surveillance system for cases early detection

- ▶ How could the system be improved?
 - Active surveillance (e.g. regular phone calls at hospitals)
 - Awareness (e.g. Health Centers)
- ▶ Which means or data could be used?
 - Feedback from Peripheries actions on mosquito control



- 53 -

Possible research questions for future consideration

- ▶ Further study of the increased case fatality ratio
 - Underdiagnosis of mild disease?
 - Cohort study (inpatients vs ICU) or case-control study?



- 54 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 25. ΟΕ4: GIS και πρόβλεψη εξάπλωσης για τον ιό του Δυτικού Νείλου

WG 4: GIS and assessment of West Nile virus spread

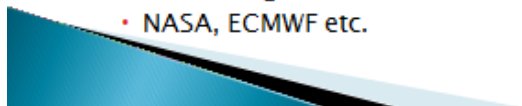
Coordinators: I. Tselentis, N. Stilianakis

24 - 25 February 2014, Athens, Final Workshop of MALWEST project



Existing data

- ▶ Data analysis and/or combination
- ▶ Publication of GIS results
 - Which data could be published?
 - Which variables could be combined?
 - To develop vector index, at least at a National level.
 - ECDC, Vbornet?
 - Try to collect birds data in a common database, in National level.
 - Meteorological data should be combined.
 - NASA, ECMWF etc.



- 55 -

Existing data

- Entomological, environmental variables should be used e.g. land use and land cover.
- Horses data.
- Satellite data, NDVI.
- Spatial temporal analysis for projection and prediction via dynamic system and combine it with GIS.



New data in existing GIS

- ▶ Addition of new data
 - Birds (wild and domestic)
 - Equine
 - Data of sero-epidemiological study
 - Human
 - Interventions (spraying)



- 56 -

Risk Assessment Tool

- ▶ Development of health risk assessment tool
- ▶ Use of mathematical modelling, in combination with surveillance, GIS, and remote sensing
- ▶ To assess: intervention strategies, develop early warning systems, to map, project and predict human health risk
 - West Nile virus
 - Malaria
 - Other emerging infectious diseases



Potential use of GIS in future

- ▶ Everyday use of risk assessment tool in affected areas
 - Is it possible?
 - How?
 - Which data should be updated everyday?
 - Integration of data and building of a database (new Work Package??)



- 57 -

Possible research questions for future consideration

- ▶ How could GIS continue?
 - In research basis
 - Everyday use
 - Elaborate any kind of data into a database and offer it for research purposes.
 - Spatiotemporal tools for projection and prediction.
 - More user friendly

- 58 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 26. Επιδημιολογικά δεδομένα και δράσεις για την ελονοσία από το ΚΕΕΛΠΝΟ

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_26.pdf

- 59 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 27. Παρουσίαση δράσεων προγράμματος MALWEST για την ελονοσία

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_27.pdf

- 60 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 28. Η εμπειρία του Ευρώτα από τη σκοπιά των τοπικών αρχών Δημόσιας Υγείας

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_28.pdf

- 61 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 29. Η εμπειρία των εταιριών καταπολέμησης

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνονται οι παρουσιάσεις:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_29a.pdf (Οικοανάπτυξη)

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_29b.pdf (Βιο-εφαρμογές)

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_29c.pdf (Αχίμεν - Απολυμαντική)

- 62 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 30. Αποτελέσματα επιτήρησης κουνουπιών για την ελονοσία στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας και Μαραθώνα

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_30.pdf

- 63 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 31. Αποτελέσματα αναλύσεων ψεκασμένων επιφανειών στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_31.pdf

- 64 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 32. Αποτελέσματα οροεπιδημιολογικής μελέτης για την ελονοσία

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_32.pdf

- 65 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 33. Αποτελέσματα χρήσης ταχέων διαγνωστικών δοκιμών (RDTs)

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_33.pdf

- 66 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 34. Εργαστηριακά αποτελέσματα ανίχνευσης *Plasmodium*

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_34.pdf

- 67 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 35. Θεραπευτικά σχήματα για την ελονοσία και υποτροπές

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_35.pdf

- 68 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 36. Η εμπειρία των «Γιατρών χωρίς σύνορα» στη χορήγηση προληπτικής θεραπείας

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_36.pdf

- 69 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 37. Παρουσίαση προγράμματος παρέμβασης (προσυμπτωματικός έλεγχος, θερμομέτρηση, μαζική θεραπεία) στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας τα έτη 2012, 2013

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_37.pdf

- 70 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 38. Ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων για την ελονοσία και τα εμπύρετα νοσήματα, έλεγχος ανοχής

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_38.pdf

- 71 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 39. Γονοτύπηση *Plasmodium vivax* που απομονώθηκε από την έξαρση κρουσμάτων στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_39.pdf

- 72 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 40. Γνώσεις που αποκτήθηκαν (lessons learned) για την ελονοσία το 2012 και 2013

Στον παρακάτω σύνδεσμο δίνεται η παρουσίαση:

http://www.malwest.gr/docs/ESPA_FC_Annexes/Annex_40.pdf

- 73 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 41. ΟΕ1: Επιτήρηση κουνουπιών για την ελονοσία

WG 1: Surveillance of mosquitoes for malaria

Coordinators: G. Koliopoulos, N. Papadopoulos

24 - 25 February 2014, Athens, Final Workshop of MALWEST project

Existing data and additional analyses

- ▶ Mosquitos fauna
 - Molecular tools to confirm identified species
- ▶ Identify those species involved in the transmission of malaria
 - Need to be identified
- ▶ Mapping mosquito breeding sites – explore spatiotemporal dynamics
- ▶ Insecticide Resistance Database (current status)
 - Independent evaluation other than private companies
 - Standardized protocols
- ▶ Identify and fill in additional research gaps
 - To create suitability models in collaboration with relevant groups
- ▶ Data analysis
 - Estimating minimum infection rate (MIR) and maximum likelihood estimation (MLE) → it is not possible to estimate the MIR and it is better to focus on biological aspects of the vector

- 74 -

Mosquito surveillance (2014–2018) in Lakonia

► Methods

- Mosquito sampling (foci investigations)
 - Adult trapping → standardised protocols
 - Larval sampling → ???

► Performance of the most commonly used mosquito traps

- Define trap types to be evaluated
- Experimental areas
- Experimental design

Mosquito biology and behavior

► Behaviors → First priority

- Daily activities
 - Biting time
 - Resting time – place
- Feeding behavior – blood meals

► Ecology

- Overwintering
 - Habitats
 - Developmental stages
- Spatial and temporal population dynamics

► Methodological issues

- Adult sampling methodology?
 - Human bait collections and animal baited
 - Traps? (what kind of traps?)
 - Aspiration in resting places and animal shelters

- 75 -

Surveillance and Control of mosquito populations

- Larviciding vs. adulticiding vs. aerial sprayings
 - Evaluation of each method effectiveness
- Improvement of mosquito management programmes (use of the results of biological and ecological studies)
 - Evaluation of IRS sprayings (effectiveness, residual effect)
 - Evaluation of the Impregnated bednets
 - Cost effectiveness
- Data use in designing management programs

- 76 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 42. ΟΕ2: Εργαστηριακή διάγνωση ελονοσίας, γονοτύπηση *Plasmodium*

WG 2: Malaria laboratory diagnosis, *Plasmodium* genotyping

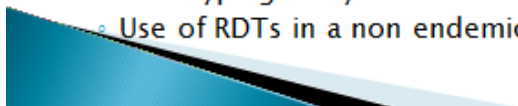
Coordinators: E. Piperaki, N. Vakalis

24 - 25 February 2014, Athens, Final Workshop of MALWEST project



Existing data on malaria diagnosis

- ▶ Data analysis
- ▶ Assessment and possible application of results
- ▶ Aggregated analysis of 2011–2013 data
 - pending
- ▶ Publication of results
 - Serological study
 - Genotyping study
 - Use of RDTs in a non endemic setting



- 77 -

RDT use in malaria diagnosis

- ▶ Sensitivity
- ▶ Specificity
- ▶ Quality control of new batches (lots) of RDTs



The use of ELISA

- ▶ Discussion of results of both methods
 - Low seropositivity % more or less expected and interpretable
 - Both IFA and ELISA suitable
 - ELISA higher throughput
- ▶ Future use of ELISA (2014–2018)?
 - Not suitable for discovering currently infected immigrants
 - Consider checking immigrants with conventional methods.



- 78 -

General comments

- ▶ Build diagnostic laboratory capacity for malaria
- ▶ Consider developing National and European? Quality control for malaria
 - National Reference slide bank



- 79 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 43. ΟΕ3: Παρεμβάσεις στη Λακωνία και προσυμπτωματικός έλεγχος μεταναστών στις πύλες εισόδου

WG 3: Interventions in Lakonia regional unit and immigrant screening at points of entry

Coordinators: G. Saroglou, A. Baka

24 - 25 February 2014, Athens, Final Workshop of MALWEST project



Intervention actions in Lakonia

- ▶ 2014:
- ▶ Prioritize according to budget availability (about 80,000€ annual cost)
- ▶ KEELPNO needs to hand over to the Region, probably by 2015 (2014 to be a transition period)– need to develop the process and train the team
 - Screening (6 HP + mediators + driver)
 - Active case detection: Fever screening Q7 was too much, maybe Q10–15d
 - Mass screening: NO
 - RDTs: definitely



- 80 -

Mass treatment

- ▶ tMDA
- ▶ Where?
 - Repeat one more year in Lakonia?: better to continue all applied measures vs. treat only cases? Could be priority after the ACD, but will also help train personnel. Look into Ab testing again.
 - Karditsa?: need to anticipate the beginning of season! Record and fever screen Q10d. Serology and G6PD?
- ▶ DOT/SOT: probably not relax to SOT. Study adherence in the particular population?
- ▶ Future implementation??: no other area qualifies

Screening at points of entry

- ▶ Reception/detention centres
 - Pre-deportation centres need also nets and IRS? Depending on the local risk assessment
 - Fever screening and RDTs, serology?
- ▶ Discussion on 2012 experience
 - Not systematic but hopefully will change
- ▶ In which areas?

- 81 -

Plasmodium resistance to antimalarial drugs

- Probably lower priority at this point



- 82 -



www.ygeia-pronoia.gr

Με τη
συγχρηματοδότηση της
Ευρωπαϊκής Ένωσης



www.epanad.gov.gr



www.espa.gr

Παράρτημα 2

Πρόλογος

Το εγχειρίδιο τεκμηριωμένης ανασκόπησης της ελονοσίας αποτελεί ουσιαστικά μια ολοκληρωμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση και ταυτόχρονα επικαιροποιημένη παρουσίαση των δεδομένων που αφορούν στην ελονοσία, επικεντρωμένη κυρίως στην Ελλάδα και την Ευρώπη. Η συγγραφή του παρόντος εγχειριδίου (State of the art) υλοποιήθηκε στα πλαίσια του Πακέτου Εργασίας 2 του «Ειδικού Προγράμματος ελέγχου για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία, ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική επικράτεια (MALWEST)», το οποίο συντονίζεται από το Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων.

Η ελονοσία για την Ελλάδα αποτελούσε μέχρι πρόσφατα ένα νόσημα του παρελθόντος, καθώς εξαλείφθηκε από τη χώρα το 1974. Η επανεμφάνισή της όμως με σποραδικά εγχώρια κρούσματα το 2009 και το 2010, αλλά ιδιαίτερα η εμφάνιση συρροής κρουσμάτων της νόσου κατά την περίοδο μετάδοσης του 2011, έκανε επιτακτική την ανάγκη ευαισθητοποίησης των επαγγελματιών υγείας. Στο πλαίσιο του προγράμματος MALWEST, διοργανώθηκε πλήθος ενημερωτικών ημερίδων τόσο για την ευαισθητοποίηση των κλινικών ιατρών όσο και για την εκπαίδευση των εργαστηριακών ιατρών. Επίσης, η ιστοσελίδα του προγράμματος (www.malwest.gr) παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τα δύο νοσήματα απευθυνόμενη τόσο σε επαγγελματίες υγείας όσο και σε κοινό. Στο πλαίσιο της ιστοσελίδας αυτής, θα μπορούσατε να εγγραφείτε και να παρακολουθήσετε τα μαθήματα που βρίσκονται στην πλατφόρμα του e-learning για την ελονοσία, αλλά και να εκτιμήσετε τις γνώσεις σας μέσω των ερωτηματολογίων αυτοαξιολόγησης.

Σκοπός του παρόντος εγχειριδίου είναι η πληροφόρηση γύρω από τα βασικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την κλινική εικόνα, τη διάγνωση, την αντιμετώπιση, την επιτήρηση και τον έλεγχο της ελονοσίας. Παρέχει σημαντική βοήθεια στην κατανόηση των πρακτικών που ακολουθήθηκαν στο παρελθόν και αποσκοπεί στον αρτιότερο προγραμματισμό των παρεμβάσεων στο παρόν και το μέλλον. Ελπίζω να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο τόσο για τους κλινικούς και εργαστηριακούς ιατρούς όσο και για τους επαγγελματίες Δημόσιας Υγείας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη μεγάλη ομάδα των ερευνητών που συνέβαλαν στη συγγραφή του εγχειριδίου αυτού. Την ομάδα εργασίας του εγχειριδίου αποτελούν οι:

Βακάλης Ν.	Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας
Βασσάλου Ε.	Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας
Γεωργακοπούλου Θ.	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων
Γιαννακόπουλος Α.	Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Παρασιτολογίας, Τμήμα Κτηνιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Διαμαντίδης Α.	Εργαστήριο Εντομολογίας και Γεωργικής Ζωολογίας, Τμήμα Γεωπονίας Φυτικής Παραγωγής και Αγροτικού Περιβάλλοντος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ιωάννου Χ.	Εργαστήριο Εντομολογίας και Γεωργικής Ζωολογίας, Τμήμα Γεωπονίας Φυτικής Παραγωγής και Αγροτικού Περιβάλλοντος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Κολιόπουλος Γ.	Εργαστήριο Βιολογικού Ελέγχου Γεωργικών Φαρμάκων, Μπενάκειο Φυτοπαθολογικό Ινστιτούτο
Κρεμαστινού Τζ. Κυρίτση Μ.	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Μαμούρης Ζ.	Εργαστήριο Γενετικής, Εξελικτικής και Συγκριτικής Βιολογίας, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Μάρκα Α.	Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Μπαδιεριτάκης Ε.	Εργαστήριο Βιολογικού Ελέγχου Γεωργικών Φαρμάκων, Μπενάκειο Φυτοπαθολογικό Ινστιτούτο
Μπάκα Α.	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων
Μπιλλίνης Χ.	Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Παρασιτολογίας, Τμήμα Κτηνιατρικής

Παπαδόπουλος Ν.	Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Εργαστήριο Εντομολογίας και Γεωργικής Ζωολογίας, Τμήμα Γεωπονίας Φυτικής Παραγωγής και Αγροτικού Περιβάλλοντος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Παπασπυρόπουλος Κ.	Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Παρασιτολογίας, Τμήμα Κτηνιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Περβανίδου Δ. Πουρνάρας Σ.	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Σπανάκος Γρ. Τσακρής Αθ.	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Τσερκέζου Π.	Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Τσερώνη Μ. Τσιόδρας Σ. Φώτης Γ.	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων Εργαστήριο Χωρικής Ανάλυσης, GIS και Θεματικής Χαρτογραφίας, Τμήμα Μηχανικών χωροταξίας, Πολεοδομίας και περιφερειακής ανάπτυξης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Χατζηχριστοδούλου Χ.	Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Ψαρουλάκη Α.	Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Ζωνοδόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, Ιατρική Πανεπιστημίου Κρήτης - Περιφερειακό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας Κρήτης

Φιλολογική επιμέλεια: Μελιγκώνης Γ.

Χρήστος Χατζηχριστοδούλου
Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Επιστημονικός Υπεύθυνος προγράμματος MALWEST

1.	Εισαγωγή	7
2.	Ιστορία της ελονοσίας	9
3.	Επιδημιολογία της ελονοσίας	
3.1.	Χώρες με επανεμφάνιση της ελονοσίας	11
3.2.	Πρόσφατη ιστορία της ελονοσίας στην Ευρώπη	15
3.3.	Πρόσφατη ιστορία της ελονοσίας στην Ελλάδα	27
4.	Ιστορικά δεδομένα της ελονοσίας για την Ελλάδα	33
5.	Το παράσιτο και ο κύκλος μετάδοσης της ελονοσίας.....	45
6.	Η ελονοσία στον άνθρωπο	
6.1.	Κλινική εικόνα της ελονοσίας	55
6.2.	Εργαστηριακή διάγνωση της ελονοσίας	61
6.3.	Θεραπεία της ελονοσίας	69
7.	Επιδημιολογική επιτήρηση και πρόληψη της ελονοσίας	
7.1.	Επιτήρηση της ελονοσίας	83
7.2.	Εκτίμηση κινδύνου για την ελονοσία.....	93
7.3.	Εμβόλια για την ελονοσία.....	97
7.4.	Πρόληψη της ελονοσίας.....	105
8.	Η ελονοσία και το κουνούπι-διαβιβαστής	
8.1.	Ο ρόλος των κουνουπιών-διαβιβαστών	113
8.2.	Πρόληψη και έλεγχος της ελονοσίας στα κουνούπια	115
8.3.	Η χρήση των GIS στα κουνούπια	119

Η ελονοσία (έλος + νόσος, μαλάρια: κακός αέρας σε μεσαιωνικά ιταλικά, παλαιότερα τη συσχέτιζαν με δηλητηριώδεις ατμούς πάνω από βάλτους και έλη) είναι παρασιτική νόσος που μεταδίδεται μέσω διαβιβαστή. Ο αιτιολογικός παράγοντας είναι το πλασμώδιο της ελονοσίας και μεταδίδεται στον άνθρωπο και τα ζώα μέσω νυγμού από μολυσμένα θηλυκά ανωφελή κουνούπια. Πρόκειται για νόσημα που θεραπεύεται εύκολα με ειδικά ανθελνοσοσιακά φάρμακα εφόσον διαγνωστεί έγκαιρα, αλλά μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές ή ακόμη και το θάνατο αν η διάγνωση και η θεραπεία καθυστερήσουν [1]. Τα είδη πλασμωδίων που έχουν αναγνωριστεί ότι προκαλούν ελονοσία στον άνθρωπο είναι: το *Plasmodium falciparum*, το *P. vivax*, το *P. malariae*, το *P. ovale*, ενώ το *P. knowlesi* – στέλεχος που μέχρι πρότινος σχετιζόταν αποκλειστικά με ελονοσία στους πιθήκους – πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως το πέμπτο πλασμώδιο που προκαλεί τη νόσο στον άνθρωπο μετά από καταγεγραμμένα κρούσματα στη νοτιοανατολική Ασία [2]. Η πλειονότητα των κρουσμάτων και των θανάτων συνδέεται κυρίως με δύο από τα είδη των πλασμωδίων: το *P. falciparum* και το *P. vivax* [3].

Η ελονοσία είναι μια πανάρχαια νόσος για την οποία υπάρχουν αναφορές ήδη από το 2.700 π.Χ. στην Κίνα και αργότερα στη Μεσοποταμία και την Ινδία, ενώ ο Ιπποκράτης περιέγραψε τα συμπτώματα της νόσου τον 5^ο αιώνα π.Χ. [4]. Στη διάρκεια των δύο προηγούμενων αιώνων, επετεύχθησαν σημαντικές ανακαλύψεις, με τον Laveran να παρατηρεί το παράσιτο στο ανθρώπινο αίμα για πρώτη φορά το 1880, τον Ross να ανακαλύπτει ότι τα κουνούπια είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση της νόσου το 1897, τον Andersang να εφευρίσκει το ανθελνοσοσιακό φάρμακο χλωροκίνη το 1934 και τον Müller να ανακαλύπτει τις εντομοκτόνες ιδιότητες του DDT το 1939 [5].

Η ελονοσία είναι ενδημική σε περισσότερες από εκατό τροπικές και υποτροπικές χώρες, με το μεγαλύτερο ποσοστό κρουσμάτων να εμφανίζεται σε χώρες της υποσαχάριας Αφρικής. Αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου παγκοσμίως σε χώρες χαμηλού κατά κεφαλήν εισοδήματος (μετά τις λοιμώξεις αναπνευστικού, το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας-AIDS, τις διαρροϊκές ασθένειες και τη φυματίωση) και τη δεύτερη αιτία θανάτου από λοιμώδη νοσήματα – μετά το AIDS – στην Αφρική [5].

Απειλεί ακόμη και ανεπτυγμένες χώρες λόγω της αυξανόμενης μετακίνησης πληθυσμών. Κατά τη διάρκεια του 2010, υπήρξαν περίπου 216.000.000 κρούσματα ελονοσίας, με το 81% αυτών στην Αφρική και το 13% στη νοτιοανατολική Ασία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι το 2010 οι θάνατοι από ελονοσία ανέρχονταν σε 655.000, με το 91% αυτών στην Αφρική, ενώ το 86% ήταν παιδιά κάτω των πέντε ετών [6]. Λόγω των προσπαθειών ελέγχου και περιορισμού του νοσήματος, το παγκόσμιο φορτίο της ελονοσίας έχει εκτιμηθεί πως έχει παρουσιάσει μείωση της τάξης του 17% στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας [6]. Μέχρι πρόσφατα, είχε εκτιμηθεί πως «κάθε 30 δευτερόλεπτα ένα παιδί πεθαίνει από ελονοσία». Όμως, με την παγκόσμια εκστρατεία για την εκρίζωση της ελονοσίας από το 2011 η κατάσταση άλλαξε σε «κάθε 45 δευτερόλεπτα ένα παιδί πεθαίνει από ελονοσία». Ωστόσο, το τραγικό αυτό γεγονός θα πρέπει να κρούει συνεχώς τον κώδωνα του κινδύνου για την αναγκαιότητα επαρκέστερων και πιο αποτελεσματικών στρατηγικών και παρεμβάσεων κατά της ασθένειας.

Παρά τις προαναφερθείσες επιτυχίες, η ανάπτυξη αντοχής του πλασμωδίου στα ανθελνοσοσιακά φάρμακα καθώς και η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα εντομοκτόνα αποτελούν σημαντικά προβλήματα και απειλές για την παγκόσμια δημόσια υγεία. Αν και η ιατρική επιστήμη δεν έχει καταφέρει να ανταποκριθεί επαρκώς στην πρόκληση της ελονοσίας, νέες ελπίδες προκύπτουν από την ανάπτυξη των μεθόδων ταχείας διάγνωσης, αλλά και από την ανάπτυξη του πρώτου εμβολίου κατά της ελονοσίας, που πιθανότατα θα είναι διαθέσιμο στην αγορά ως το 2015 [7].

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Malaria Site. <http://www.malariasite.com/>
2. WHO *Malaria Fact Sheet No 94*; 2012.
3. Malaria Atlas Project. <http://www.map.ox.ac.uk/>
4. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential malariaology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/>
6. WHO *World malaria report 2011*; WHO: 2011.
7. Schwartz, L.; Brown, G.V.; Genton, B.; Moorthy, V.S., A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. *Malar J* **2012**, *11*, 11.

Η ελονοσία είναι μια πανάρχαια νόσος γνωστή εδώ και 4.000 χρόνια. Φαίνεται ότι η νόσος αυτή εξελίχθηκε παράλληλα με τον άνθρωπο. Τέσσερις με πέντε χιλιάδες χρόνια πριν, τα ανωφελή κουνούπια στην Αφρική ανέπτυξαν ανθρωπόφιλη συμπεριφορά. Σύγχρονες μοριακές τεχνικές απέδειξαν ότι, μέσω νυγμών κουνουπιών, τα παράσιτα της ελονοσίας πιθανώς μετέδωσαν τη νόσο από τους πιθήκους στους ανθρώπους [1].

Η πρώτη σύνδεση μεταξύ της εμφάνισης των περιστατικών και των εποχών του χρόνου έγινε από τον Ιπποκράτη τον 5^ο αιώνα π.Χ., ο οποίος ήταν και ο πρώτος που περιέγραψε με λεπτομέρεια την κλινική εικόνα της ελονοσίας [2]. Ακολούθησε ο Κέλσος, ο οποίος κατάφερε να προχωρήσει σε ακριβή περιγραφή των διαφόρων τύπων πυρετού της ελονοσίας.

Στις αρχές του 17^{ου} αιώνα μ.Χ., Ισπανοί ιεραπόστολοι διδάχθηκαν από τους Ινδούς του Περού τις αντιπυρετικές ιδιότητες του φλοιού ενός δέντρου (Peruvian bark), που αποτέλεσε αργότερα το γνωστό ανθελνοσιακό φάρμακο της κινίνης. Τον 18^ο αιώνα μ.Χ. στην Αγγλία, οι μέχρι τότε γνωστοί ως 'ελώδεις πυρετοί' έλαβαν την ονομασία 'malaria'. Το όνομα «μαλάρια» (ελονοσία: έλος + νόσος), που σημαίνει «κακός αέρας» στα λατινικά, προήλθε από την πεποίθηση πως δηλητηριώδη αέρια και υδρατμοί από την επιφάνεια βάλτων, ελών και υγρών περιοχών μεταφέρονταν με τον αέρα σε κατοικημένες περιοχές, κάνοντας τους ανθρώπους να νοσούν. Στην πραγματικότητα, τα μέρη αυτά αποτελούν τα σημεία όπου αναπαράγονται τα υπεύθυνα για τη μετάδοση της νόσου κουνούπια [2].

Οι σημαντικότερες ανακαλύψεις και εφευρέσεις της σύγχρονης επιστήμης σχετικά με την ελονοσία κατά το 19^ο και 20^ο αιώνα μ.Χ. είναι οι ακόλουθες: Το 1820, οι Pierre-Joseph Pelletier και Joseph Bienaimé Caventou, Γάλλοι χημικοί, απομόνωσαν το αλκαλοειδές κίνηνη από το φλοιό του φυτού *Cinchona*, αυτού που αναφέρθηκε προηγουμένως ως 'peruvian bark'. Σημαντικό βήμα στη γνώση γύρω από το νόσημα πραγματοποιήθηκε το 1880, όταν ο Charles Louis Alphonse Laveran, χειρουργός του γαλλικού στρατού, παρατήρησε για πρώτη φορά τα παράσιτα στο αίμα ενός ασθενούς με ελονοσία [2,3]. Αργότερα, το 1886, ο Camillo Golgi, Ιταλός νευροφυσιολόγος, περιέγραψε τον τριταίο και τον τεταρταίο πυρετό και ανακάλυψε τους μεροζωίτες, τη μορφή δηλαδή του παρασίτου που εισβάλλει στα ερυθροκύτταρα του ατόμου που πάσχει από τη νόσο. Στη συνέχεια, το 1890, οι Giovanni Batista Grassi και Raimond Filetti, Ιταλοί ερευνητές, εισάγουν τις ονομασίες *Plasmodium vivax* και *Plasmodium malariae* για δύο από τα υπεύθυνα για ελονοσία στον άνθρωπο παράσιτα [3]. Το 1897 ο William H. Welch, ένας Αμερικανός ιατρός, ονόμασε το υπεύθυνο για τον κακοήγη τριταίο πυρετό παράσιτο *Plasmodium falciparum* [3]. Ενώ μέχρι τότε οι ερευνητές δεν είχαν καταφέρει να εξηγήσουν τον τρόπο με τον οποίο μολύνονται οι άνθρωποι από το πλασμώδιο της ελονοσίας, η ανακάλυψη του Ronald Ross, Άγγλου αξιωματικού, ότι τα κουνούπια ευθύνονται για τη μετάδοση της νόσου (πρώτη υπόθεση από το Σκωτσέζο Patrick Manson το 1894) ήρθε να δώσει νέο φως σε αυτό το πανάρχαιο νόσημα. Ο Ross προχώρησε επίσης και στην περιγραφή του κύκλου ζωής του ανωφελούς κουνουπιού [2,3], ενώ παρατήρησε για πρώτη φορά την ωκύστη στο τοίχωμα του στομάχου του κουνουπιού. Το 1898 οι Giovanni Batista Grassi, Amico Bignami και Giuseppe Bastianelli, Ιταλοί ερευνητές, περιέγραψαν το στάδιο του κύκλου ζωής του παρασίτου που λαμβάνει χώρα στο ανωφελές κουνούπι, γνωστό ως σπορογονία [2,3], ενώ το επόμενο έτος, ο Ross προχώρησε στην πρώτη ευρεία εφαρμογή προνυμφοκτονιών στη Σιέρα Λεόνε. Το 1901 ο G.B. Grassi προέβλεψε την ύπαρξη ενός τρίτου σταδίου στον κύκλο ζωής του παρασίτου της ελονοσίας. Το 1902 ο W. Welch και ο R. Ross τιμήθηκαν με το βραβείο Νόμπελ και ακολούθησαν ο Camillo Golgi το 1906 και ο C.L.A. Laveran το 1907. Ο John William Watson Stephens, ιατρός, περιέγραψε το 1922 το τέταρτο παράσιτο της ελονοσίας που προσβάλλει τον άνθρωπο, το *Plasmodium ovale* [2,3], ενώ το 1931, δύο ιατροί, οι Robert Knowles και Biraj Mohan Das Gupta, περιέγραψαν για πρώτη φορά το *Plasmodium knowlesi* σε ένα πίθηκο του γένους *Macaque*. Το 1924 ανακαλύφθηκε στη Γερμανία η παμακίνη, ενώ ο Hans Andersag εφηύρε τη χλωροκίνη το 1934 [3]. Άλλη μια σημαντική ανακάλυψη έγινε το 1939, όταν ο Paul Hermann Müller, Ελβετός χημικός, ανακάλυψε τις εντομοκτόνες ιδιότητες του DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane, διχλωρο-διφαινυλοτριχλωροαιθάνιο), του πρώτου εντομοκτόνου, που χρησιμοποιήθηκε ευρέως και με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε χώρες όπως η Βενεζουέλα, η Ιταλία, η Ελλάδα και οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) [2,3]. Το 1944 παρασκευάστηκε η προγουανίλη στην Αγγλία, ενώ έξι έτη αργότερα η πυριμεθαμίνη από επιστήμονες της Αγγλίας και των ΗΠΑ. Εν τω μεταξύ, το 1948 οι Cyril Garnham και Henry Shortt, Βρετανοί επιστήμονες, ανακάλυψαν το εξω-ερυθροκυτταρικό στάδιο του κύκλου ζωής του

παρασίτου που λαμβάνει χώρα εντός του ήπατος. Το 1956 ο Αμερικανός χημικός Robert Cooley Elderfield παρασκεύασε το φάρμακο της πριμακίνης [2], το οποίο αποτελεί ακόμη και σήμερα το μόνο σκεύασμα ικανό να απαλείψει τους υπνοζώιτες από το ήπαρ ασθενών που νόσησαν από τα πλασμώδια *P. vivax* και *P. ovale*. Το 1965 κατεγράφη το πρώτο περιστατικό *P. knowlesi* σε άνθρωπο [3]. Το 1971 Κινέζοι επιστήμονες κατάφεραν να απομονώσουν τη φαρμακευτική ουσία «αρτεμισίνη» από το φυτό Qinghao (*Artemisia annua*). Το 1980 καταγράφηκε για πρώτη φορά ανάπτυξη αντοχής στη χλωροκίνη σε περιοχές της ανατολικής Αφρικής [2]. Δύο έτη αργότερα μια αμερικανική ομάδα ερευνητών με επικεφαλής τον Wojciech Krotoski ανακάλυψε την ύπαρξη των υπνοζωιτών (στάδια του παρασίτου που παραμένουν σε φάση ύπνωσης στο ήπαρ και αφορούν στα *P. vivax* και *P. ovale*). Το 1987 δοκιμάστηκαν σε κλινικές έρευνες για πρώτη φορά εμβόλια με ανασυνδυασμένο DNA σποροζωιτών *P. falciparum* σε εθελοντές. Τα έτη 1990 και 1991 παρατηρήθηκε σε πολλές περιοχές ανά τον κόσμο αντοχή στη χλωροκίνη, ενώ αναπτύχθηκε αντοχή στο σχήμα πυριμεθαμίνης-σουλφαδοξίνης, καθώς και πολυφαρμακευτική αντοχή στη νοτιοανατολική Ασία. Ακολούθησε το 1991 η καθιέρωση της αρτεμισίνης και των παραγώγων της ως ανθελνοσυστακτών [2].

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Carter, R.; Mendis, K.N., Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev* **2002**, *15*, 564-594.
2. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential Malariology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/>

Δεν είναι λίγα τα παραδείγματα χωρών, στις οποίες, παρά τον χαρακτηρισμό τους ως ελεύθερες ελονοσίας, υπήρξε επανείσοδος ή ακόμη και επανεγκατάσταση του νοσήματος της ελονοσίας σε κάποια περίοδο της ιστορίας τους.

Γαλλία

Στη Γαλλία, η ελονοσία εξαλείφθηκε στα μέσα του προηγούμενου αιώνα. Ωστόσο, κατά καιρούς έχουν καταγραφεί κρούσματα ελονοσίας χωρίς ιστορικό ταξιδιού σε ενδημική χώρα.

Δύο κρούσματα σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Τουλούζ κατεγράφησαν το **1998**. Κανένας τους δεν είχε ταξιδέψει σε ενδημικές χώρες τα τελευταία 30 χρόνια. Τα ενδεχόμενα μετάδοσης μέσω μετάγγισης μολυσμένου αίματος και μέσω χρήσης μολυσμένων χειρουργικών εργαλείων αποκλείστηκαν. Με βάση το γεγονός ότι το εθνικό αεροδρόμιο της Τουλούζ βρίσκεται σε απόσταση μόλις τριών χιλιομέτρων από το συγκεκριμένο Νοσοκομείο, η πιο λογική εξήγηση φαινόταν να είναι η μετάδοση της νόσου μέσω νυγμού μολυσμένου κουνουπιού που εισήχθη από ενδημική χώρα του εξωτερικού και το οποίο μεταφέρθηκε από ένα αεροσκάφος [1].

Τέσσερα κρούσματα ελονοσίας «αεροδρομίου» (airport malaria) έλαβαν χώρα στα περίχωρα του αεροδρομίου Charles De Gaulle το **1999**. Ο πρώτος ασθενής ζούσε κοντά στο αεροδρόμιο (2,8 km) και εργαζόταν ως μηχανικός σε αυτό, ενώ δεν είχε ταξιδέψει ποτέ σε ενδημικές για την ελονοσία χώρες. Η δεύτερη ασθενής δεν είχε επισκεφθεί το αεροδρόμιο και, αν και είχε ταξιδέψει το ίδιο καλοκαίρι στην Ινδονησία, είχε λάβει την απαραίτητη χημειοπροφύλαξη. Ένα λεωφορείο από το αεροδρόμιο που περιελάμβανε και ένα άτομο που ζούσε στο ίδιο σπίτι, σταματούσε καθημερινά μπροστά από το σπίτι της. Το γεγονός ότι το τρίτο και τέταρτο κρούσμα κατοικούσαν κοντά στο δεύτερο κρούσμα, οδήγησε στη συσχέτιση τριών αυτών κρουσμάτων και στην υπόθεση της διάγνωσης ελονοσίας «αεροδρομίου». Το τρίτο και τέταρτο κρούσμα ζούσαν κοντά στο αεροδρόμιο (4 km) και δεν είχαν ταξιδέψει ποτέ σε ενδημικές χώρες [2].

Δύο κρούσματα ελονοσίας από *P. falciparum* κατεγράφησαν το **2006** στη νότια Γαλλία. Αυτοί οι δύο ασθενείς δεν είχαν ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές χώρες ή μετάγγισης αίματος. Και τα δύο κρούσματα συνέβησαν μετά από διαμονή κοντά στη Μασσαλία, γεγονός που οδήγησε στο χαρακτηρισμό τους ως κρούσματα εγχώριας μετάδοσης [3].

Ένα κρούσμα ελονοσίας *P. vivax* κατεγράφη στην Κορσική το **2006**. Το νησί της Κορσικής, το οποίο ανήκει στην ηπειρωτική χώρα της Γαλλίας, παρέμεινε ελεύθερο ελονοσίας από το 1972. Το συγκεκριμένο άτομο δεν είχε ποτέ ταξιδέψει σε ενδημικές χώρες, δεν είχε βρεθεί σε αεροδρόμιο την τελευταία δεκαετία, αλλά είχε ταξιδέψει στην ηπειρωτική Γαλλία με πλοίο και μετά στην περιοχή του Πόρτο [4].

Δύο κρούσματα (ένα ζευγάρι) με πιθανή ελονοσία «αεροδρομίου» κατεγράφησαν το **2008**. Δεν είχαν ποτέ ταξιδέψει σε ενδημικές χώρες και δεν είχαν υποβληθεί σε μετάγγιση αίματος ή σε ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων. Ωστόσο, πραγματοποίησαν ένα ταξίδι στο Saint Mard, που βρίσκεται κοντά στο αεροδρόμιο Charles de Gaulle (7 km), και συνεπώς το πιο πιθανό σενάριο για τη μόλυνσή τους ήταν η μετάδοση από ένα εισαχθέν μολυσμένο κουνούπι [5].

Ισπανία

Στη διάρκεια των πρώτων δεκαετιών του 20ού αιώνα, η Ισπανία ήταν μια χώρα με υψηλή ενδημικότητα για την ελονοσία. Το τελευταίο αυτόχthonο κρούσμα δηλώθηκε το 1961 και η Ισπανία έλαβε την «ελεύθερη ελονοσίας» πιστοποίηση το 1964. Αν και περίπου 400 εισαγόμενα κρούσματα καταγράφονται κάθε χρόνο, δεν έχει παρατηρηθεί ένδειξη εγχώριας μετάδοσης.

Ένα κρούσμα ελονοσίας από *Plasmodium ovale* κατεγράφη το **2001** στην κεντρική Ισπανία. Επρόκειτο για γυναίκα που ποτέ δεν είχε ταξιδέψει εκτός της χώρας, αλλά κατοικούσε σε μια περιοχή κοντά σε δύο ποταμούς και δύο διεθνή αεροδρόμια [6].

Ένα κρούσμα ελονοσίας από *Plasmodium vivax* κατεγράφη το **2010** στη Βορειοανατολική Ισπανία. Το κρούσμα δεν είχε ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές περιοχές, χειρουργικών επεμβάσεων ή μεταγγίσεων. Θεωρήθηκε ως αυτόχthonο κρούσμα που μεταδόθηκε από κουνούπι που προηγουμένως είχε πιθανόν μολυνθεί από τσίμπημα σε άτομο με παρασιταίμια το οποίο ερχόταν από κάποια ενδημική χώρα [7].

Λόγω της γειτνίασης της χώρας με την Αφρική, η Ισπανία είναι μια από τις πιο ευάλωτες ευρωπαϊκές χώρες, καθώς εργάτες μετανάστες φτάνουν στη χώρα μέσω των Στενών του Γιβραλτάρ. Συνεπώς, η περιστασιακή ή επιδημική επανεμφάνιση της ελονοσίας είναι ένας μόνιμος κίνδυνος.

Ιταλία

Η τελευταία εστία ελονοσίας κατεγράφη το 1956 στη Σικελία και ο ΠΟΥ κήρυξε την Ιταλία ελεύθερη ελονοσίας το 1970.

Κρούσμα *P. vivax* σε γυναίκα χωρίς ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές περιοχές δηλώθηκε το **1997**. Δεν είχε υποβληθεί ποτέ σε μετάγγιση αίματος και δεν είχε λάβει ποτέ ενδοφλέβια αγωγή, ενώ το πιο κοντινό αεροδρόμιο βρισκόταν 150 km μακριά. Η επιδημιολογική διερεύνηση που ακολούθησε έδειξε γειτνίαση με μια οικογένεια Ινδών. Ο πατέρας της οικογένειας είχε επιστρέψει από ταξίδι στην Ινδία τον Ιανουάριο του 1996, ενώ η μητέρα και η κόρη είχαν επιστρέψει από την Ινδία το Μάιο του 1997. Η κόρη της οικογένειας αυτής εμφάνισε πυρετό μια μέρα μετά την άφιξή της στην Ιταλία, αλλά τότε δεν είχε τεθεί υποψία για ελονοσία. Στη διάρκεια της διερεύνησης ελήφθησαν δείγματα αίματος προς εξέταση από όλη αυτή την οικογένεια, τα οποία έδειξαν την παρουσία μορφών ερυθροκυτταρικών σταδίων *P. vivax* στο αίμα της κόρης. Συνεπώς, το κρούσμα χαρακτηρίστηκε ως δευτερογενές εισαγόμενο. Ενημερωτικά, ο πατέρας της οικογένειας των Ινδών εμφάνισε εμπύρετο τις πρώτες μέρες του Σεπτεμβρίου και τελικά ανευρέθη παρασιταιμία [8].

Γερμανία

Η Γερμανία είναι μια από τις τέσσερις ευρωπαϊκές χώρες που παρουσιάζουν τους υψηλότερους αριθμούς εισαγόμενων κρουσμάτων ελονοσίας, αλλά δεν καταγράφονται κρούσματα εγχώριας μετάδοσης.

Δύο αυτόχθονα **κρούσματα** από *P. falciparum* δηλώθηκαν το **1997**. Τα κρούσματα προέκυψαν ταυτόχρονα σε παιδιατρικό τμήμα νοσοκομείου. Οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ ταξιδέψει σε ενδημικές για την ελονοσία χώρες και δεν είχαν υποβληθεί σε μετάγγιση αίματος. Το ίδιο χρονικό διάστημα νοσηλευόταν στο ίδιο νοσοκομείο κι ένα μικρό κορίτσι με ελονοσία από *P. falciparum*. Δεν υπήρξαν ενδείξεις για τον τρόπο μετάδοσης και τα κρούσματα θεωρήθηκαν ως αυτόχθονα [9].

Ηνωμένο Βασίλειο

Από τη δεκαετία του 1950, η εγχώρια μετάδοση ελονοσίας έχει ουσιαστικά εξαλειφθεί στη Μ.Βρετανία, ενώ τα εισαγόμενα κρούσματα έχουν αυξηθεί σε περίπου 2000 ανά έτος, εξαιτίας της αύξησης των ταξιδιών σε παγκόσμιο επίπεδο.

Δύο κρούσματα ελονοσίας που έλαβαν χώρα εντός νοσοκομείου κατεγράφησαν την περίοδο 1999-2001. Επρόκειτο για δύο ασθενείς νοσηλευόμενους για άλλη αιτία, που εμφάνισαν εμπύρετο και διεγνώσθησαν με ελονοσία [10].

Λουξεμβούργο

Δύο κρούσματα ελονοσίας «αεροδρομίου» δηλώθηκαν το **1997**. Επρόκειτο για μητέρα και παιδί που είχαν πρόσφατα ταξιδέψει από το αεροδρόμιο του Λουξεμβούργου στην Ισλανδία, αλλά δεν είχαν βρεθεί ποτέ σε ενδημική για την ελονοσία περιοχή. Ζούσαν σε ένα χωριό που απείχε 2 km από το αεροδρόμιο [11].

Τρία κρούσματα ελονοσίας αεροδρομίου δηλώθηκαν το **1999**. Τα δύο εξ αυτών ήταν ένα ζευγάρι που είχε ταξιδέψει αεροπορικώς στη Σκωτία και επέστρεψε, ενώ το τρίτο κρούσμα ήταν μία γυναίκα που δεν είχε ταξιδέψει αεροπορικώς, αλλά ζούσε κοντά στο αεροδρόμιο (3 km) [11].

Τα πέντε αυτά κρούσματα σημειώθηκαν στη διάρκεια περιόδων υψηλών θερμοκρασιών που πιθανόν να ευνόησαν την επιβίωση των εισαγόμενων κουνουπιών.

Αρμενία

Μέχρι τη δεκαετία του 1950 η Αρμενία ήταν ενδημική για την ελονοσία. Μετά την εφαρμογή ευρείας κλίμακας μέτρων ελέγχου και πρόληψης, η χώρα χαρακτηρίστηκε ως «ελεύθερη ελονοσίας» το 1963. Τα πρώτα αυτόχθονα κρούσματα επανεμφανίστηκαν το 1994 με αύξηση του αριθμού των καταγραφόμενων κρουσμάτων το 1998. Η δυσχερής οικονομική κατάσταση και η μετανάστευση ήταν οι παράγοντες που οδήγησαν στην αποσταθεροποίηση. Μετά την εφαρμογή

μέτρων ελέγχου, η χώρα κατάφερε να μειώσει τα κρούσματα εγχώριας μετάδοσης. Από το 2006 δεν έχει σημειωθεί κανένα αυτόχθονο κρούσμα κι έτσι η Αρμενία χαρακτηρίστηκε ως «ελεύθερη ελονοσίας» από τον ΠΟΥ το 2011 [12].

Γεωργία

Στη δεκαετία του '20 η ελονοσία αποτελούσε σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στη Γεωργία, αλλά μετά από εφαρμογή προγράμματος εξάλειψης, η ελονοσία εξαλείφθηκε το 1970. Στη διάρκεια των 25 χρόνων που ακολούθησαν, κανένα αυτόχθονο κρούσμα δεν εμφανίστηκε, αν και υπήρχαν εισαγόμενα κρούσματα. Το 1993, έκαναν την εμφάνισή τους τα πρώτα εγχώρια κρούσματα, με το μέγιστο του αριθμού των κρουσμάτων να σημειώνεται το 2002. Μετά από εκστρατείες μεγάλης κλίμακας, η Γεωργία κατάφερε να μειώσει την έκταση του προβλήματος στα 154 κρούσματα το 2005 και τελικά σε μηδέν κρούσματα το 2009 και το 2011. Έτσι, το 2012 η Γεωργία ξεκίνησε την προετοιμασία για την πιστοποίηση «ελεύθερη ελονοσίας» από τον ΠΟΥ [12].

Καζακστάν

Η ελονοσία εξαλείφθηκε το 1967 και μέχρι τη δεκαετία του '90 δηλώνονταν μόνο εισαγόμενα κρούσματα. Το πρώτο αυτόχθονο κρούσμα εμφανίστηκε το 1992, ενώ ο μεγαλύτερος αριθμός των καταγραφέντων αυτόχθονων κρουσμάτων ήταν 7 το 2000. Από το 2011 δεν έχει καταγραφεί εγχώριο κρούσμα ελονοσίας και το Μάρτιο του 2012 το Καζακστάν ανακηρύχθηκε «ελεύθερο ελονοσίας» από τον ΠΟΥ [12].

Κιργιστάν

Η ελονοσία εξαλείφθηκε το 1959 και μέχρι το 1986 δεν είχε καταγραφεί κανένα αυτόχθονο κρούσμα. Την περίοδο 1986-1988 επανεμφανίστηκαν λίγα εγχώρια κρούσματα. Από το 1989 έως το 1995 κατεγράφησαν μόνο εισαγόμενα κρούσματα, ενώ το 1996 επανεμφανίστηκε αυτόχθονο κρούσμα. Το 2002 καταγράφηκε επιδημία 2.712 αυτόχθονων κρουσμάτων από *P. vivax* και το 2004 δηλώθηκε το πρώτο αυτόχθονο κρούσμα από *P. falciparum*. Την περίοδο 2004-2010 μετά την εφαρμογή των απαραίτητων μέτρων, ο αριθμός των εγχώριων κρουσμάτων μειώθηκε και το 2011 δε δηλώθηκε κανένα αυτόχθονο κρούσμα [12].

Ελλάδα

Η Ελλάδα ήταν ενδημική για την ελονοσία μέχρι την εφαρμογή εντατικού προγράμματος εξάλειψης, το οποίο ξεκίνησε το 1946, τελείωσε τη δεκαετία του 1960 και στέφθηκε με μεγάλη επιτυχία, καταλήγοντας στην ανακήρυξη της χώρας ως «ελεύθερης ελονοσίας» το 1974. Έκτοτε, καταγράφονταν μόνο εισαγόμενα κρούσματα με λίγα σποραδικά κρούσματα εγχώριας μετάδοσης τα έτη 1999, 2000, 2009 και 2010. Το 2011 καταγράφηκαν συνολικά 96 κρούσματα. Τα 42 εξ αυτών χαρακτηρίστηκαν ως αυτόχθονα (δεν είχαν ταξιδέψει σε ενδημικές χώρες), 36 εκ των οποίων από το Δήμο Ευρώτα Λακωνίας, ενώ άλλα 23 κρούσματα καταγράφηκαν στην ίδια περιοχή σε μετανάστες από ενδημικές χώρες και χαρακτηρίστηκαν εισαγόμενα [13]. Ακολούθησε διερεύνηση των κρουσμάτων και των εστιών, καθώς επίσης και μέτρα ελέγχου και ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας και του κοινού. Εξαιτίας των συνεχών αφίξεων μεταναστών εργατών και της κλιματολογικής κατάστασης που ευνοεί την αναπαραγωγή και επιβίωση των ανωφελών κουνουπιών, η Ελλάδα είναι μια χώρα που βρίσκεται μονίμως σε κίνδυνο επανεγκατάστασης και πιθανών επιδημιών της νόσου.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Baixench, M.T.; Suzzoni-Blatger, J.; Magnaval, J.F.; Lareng, M.B.; Larrouy, G., [two cases of inexplicable autochthonous malaria in Toulouse, France]. *Med Trop (Mars)* **1998**, *58*, 62-64.
2. Lusina, D.; Legros, F.; Esteve, V.; Klerlein, M.; Giacomini, T., Airport malaria : Four new cases in suburban Paris during summer 1999. *Euro Surveill* **2000**, *5*, 76-80.
3. Doudier, B.; Bogreau, H.; DeVries, A.; Poncon, N.; Stauffer, W.M., 3rd; Fontenille, D.; Rogier, C.; Parola, P., Possible autochthonous malaria from Marseille to Minneapolis. *Emerg Infect Dis* **2007**, *13*, 1236-1238.

4. Armengaud, A.; Legros, F.; D'Ortenzio, E.; Quatresous, I.; Barre, H.; Houze, S.; Valayer, P.; Fanton, Y.; Schaffner, F., A case of autochthonous *plasmodium vivax* malaria, Corsica, August 2006. *Travel Med Infect Dis* **2008**, *6*, 36-40.
5. Pomares-Estran, C.; Delaunay, P.; Mottard, A.; Cua, E.; Roger, P.M.; Pradines, B.; Parzy, D.; Bogreau, H.; Rogier, C.; Jeannin, C., *et al.*, Atypical aetiology of a conjugal fever: Autochthonous airport malaria between Paris and French Riviera: A case report. *Malar J* **2009**, *8*, 202.
6. Cuadros, J.; Calvente, M.J.; Benito, A.; Arevalo, J.; Calero, M.A.; Segura, J.; Rubio, J.M., *Plasmodium ovale* malaria acquired in Central Spain. *Emerg Infect Dis* **2002**, *8*, 1506-1508.
7. Santa-Olalla Peralta, P.; Vazquez-Torres, M.C.; Latorre-Fandos, E.; Mairal-Claver, P.; Cortina-Solano, P.; Puy-Azon, A.; Adiego Sancho, B.; Leitmeyer, K.; Lucientes-Curdi, J.; Sierra-Moros, M.J., First autochthonous malaria case due to *Plasmodium vivax* since eradication, Spain, October 2010. *Euro Surveill* **2010**, *15*, 19684.
8. Baldari, M.; Tamburro, A.; Sabatinelli, G.; Romi, R.; Severini, C.; Cuccagna, G.; Fiorilli, G.; Allegri, M.P.; Buriani, C.; Toti, M., Malaria in Maremma, Italy. *Lancet* **1998**, *351*, 1246-1247.
9. Kruger, A.; Rech, A.; Su, X.Z.; Tannich, E., Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Trop Med Int Health* **2001**, *6*, 983-985.
10. Asgari, N., A case of hospital acquired malaria in England. *Euro Surveill* **2002**, *6*, pii2030.
11. Hemmer, R., Airport malaria in Luxembourg. *Euro Surveill* **1999**, *3*, pii1345.
12. World Health Organization Regional Office for Europe. <http://www.euro.who.int/>
13. Hellenic Center for Disease Control & Prevention. <http://www.keelpno.gr/>

3.2. Πρόσφατη ιστορία της ελonoσίας στην Ευρώπη

Μεταξύ του 1957 και του 1963 οι περισσότερες εκ των ευρωπαϊκών χωρών κατάφεραν να εξαλείψουν την ελonoσία και τελικά το 1975 η Ευρώπη έγινε η πρώτη ήπειρος ελεύθερη ελonoσίας [1,2].

Παρά τις εντατικά εφαρμοζόμενες στρατηγικές εξάλειψης, η εικόνα αυτή της Ευρώπης άλλαξε μέσα στη δεκαετία του '90, όταν η επίπτωση της ελonoσίας άρχισε πάλι να αυξάνεται λόγω: (1) πολιτικής και κοινωνικοοικονομικής αποσταθεροποίησης, που κατέληξε σε διακοπή των δραστηριοτήτων ελέγχου και πρόληψης, και (2) μαζικής μετανάστευσης από ενδημικές για την ελonoσία χώρες προς διάφορες χώρες της Ευρώπης, η οποία αποτέλεσε τον παράγοντα επανεμφάνισης άφθονων κρουσμάτων ελonoσίας στην Ευρώπη.

Η Ευρωπαϊκή Περιοχή του ΠΟΥ αποτελείται από 53 κράτη-μέλη. Εκτός από τα 27 κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, περιλαμβάνει επίσης χώρες της κεντρικής και ανατολικής Ευρώπης και κεντρικής Ασίας. Ο Πίνακας 1 δείχνει τα κράτη που αποτελούν την Ευρωπαϊκή Περιοχή του ΠΟΥ.

Πίνακας 1. Κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Περιοχής του ΠΟΥ [1]

1	Αλβανία	15	Φινλανδία	29	Λουξεμβούργο	43	Σλοβενία
2	Ανδόρα	16	Γαλλία	30	Μάλτα	44	Ισπανία
3	Αρμενία	17	Γεωργία	31	Μονακό	45	Σουηδία
4	Αυστρία	18	Γερμανία	32	Μαυροβούνιο	46	Ελβετία
5	Αζερμπαϊτζάν	19	Ελλάδα	33	Κάτω Χώρες	47	Τατζικιστάν
6	Λευκορωσία	20	Ουγγαρία	34	Νορβηγία	48	Π.Γ.Δ.Μ.
7	Βέλγιο	21	Ισλανδία	35	Πολωνία	49	Τουρκία
8	Βοσνία Ερζεγοβίνη	22	Ιρλανδία	36	Πορτογαλία	50	Τουρκμενιστάν
9	Βουλγαρία	23	Ισραήλ	37	Δημοκρατία της Μολδαβίας	51	Ουκρανία
10	Κροατία	24	Ιταλία	38	Ρωσική Ομοσπονδία	52	Ηνωμένο Βασίλειο & Β. Ιρλανδία
11	Κύπρος	25	Καζακστάν	39	Σαν Μαρίνο	53	Ουζμπεκιστάν
12	Δημοκρατία της Τσεχίας	26	Κιργιστάν	40	Ρουμανία		
13	Δανία	27	Λιθουανία	41	Σερβία		
14	Εσθονία	28	Λετονία	42	Σλοβακία		

Εισαγόμενη ελonoσία

Ως εισαγόμενο κρούσμα ελonoσίας περιγράφεται το κρούσμα στο οποίο η μόλυνση συμβαίνει σε μια ενδημική περιοχή, αλλά εκδηλώνεται κλινικά και διαγιγνώσκεται σε μια μη ενδημική [3].

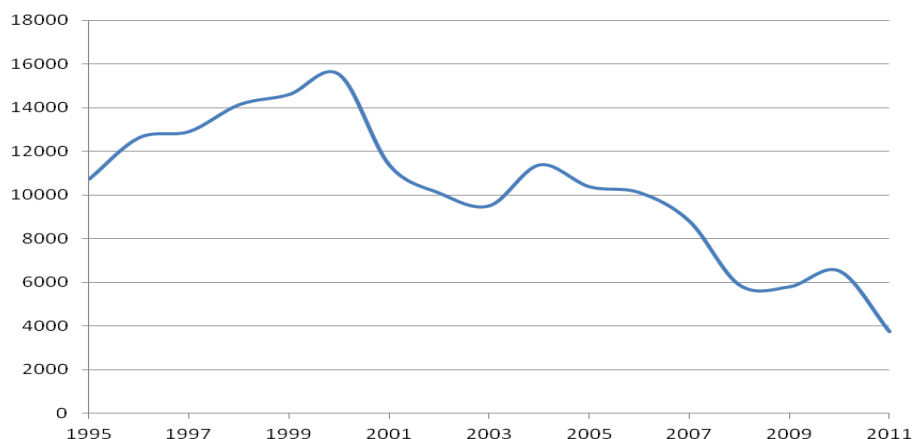
Καθώς εκατομμύρια ταξιδιώτες από την Ευρώπη επισκέπτονται ενδημικές για την ελonoσία χώρες κάθε χρόνο, χιλιάδες εισαγόμενα κρούσματα ελonoσίας καταγράφονται. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα εισαγόμενα κρούσματα ελonoσίας που έχουν καταγραφεί στη διάρκεια των τελευταίων ετών, με βάση πληροφορίες από βάσεις δεδομένων του ΠΟΥ, και το Διάγραμμα 1 που ακολουθεί δείχνει τις βαθμιαίες αλλαγές στην εισαγόμενη ελonoσία από το 1995.

Πίνακας 2. Εισαγόμενα κρούσματα ελonoσίας στην Ευρωπαϊκή Περιοχή του ΠΟΥ τα τελευταία τρία έτη [4]

Χώρα	Έτος		
	2009	2010	2011
Αζερμπαϊτζάν	2	2	4
Αλβανία	-	-	-
Ανδόρα	-	-	-
Αρμενία	-	1	0

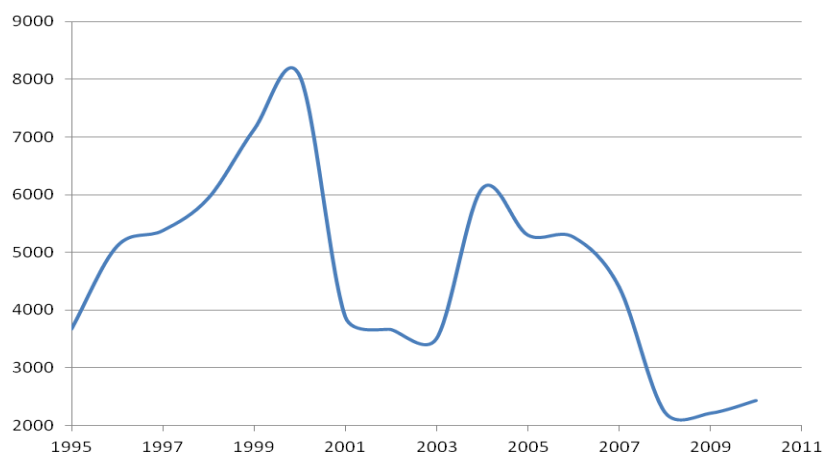
Αυστρία	44	48	-
Βέλγιο	181	213	250
Βοσνία Ερζεγοβίνη	0	2	2
Βουλγαρία	-	5	8
Γαλλία	2218	2438	-
Γερμανία	523	617	562
Γεωργία	6	0	5
Δημοκρατία της Μολδαβίας	57	-	13
Δημοκρατία της Τσεχίας	-	13	28
Δανία	54	61	-
Ελβετία	-	228	203
Ελλάδα	44	40	54
Εσθονία	4	1	1
Ηνωμένο Βασίλειο	1495	1761	1677
Ιρλανδία	90	82	61
Ισλανδία	-	-	-
Ισπανία	362	346	404
Ισραήλ	40	181	-
Ιταλία	-	-	-
Καζακστάν	2	3	4
Κάτω Χώρες	241	-	-
Κιργιστάν	0	3	5
Κροατία	3	8	7
Κύπρος	1	1	6
Λετονία	-	5	4
Λευκορωσία	-	-	-
Λιθουανία	3	3	3
Λουξεμβούργο	3	-	-
Μάλτα	1	0	1
Μαυροβούνιο	0	0	2
Μονακό	-	0	0
Νορβηγία	34	37	-
Ουγγαρία	8	5	10
Ουζμπεκιστάν	4	2	1
Ουκρανία	-	-	101
ΠΓΔΜ	2	2	0
Πολωνία	22	35	14
Πορτογαλία	44	-	-
Ρουμανία	12	19	40
Ρωσική Ομοσπονδία	107	101	-
Σαν Μαρίνο	2	-	-
Σερβία	12	13	24
Σλοβακία	0	-	-
Σλοβενία	7	9	7
Σουηδία	81	115	95
Τατζικιστάν	1	1	25
Τουρκία	46	78	132
Τουρκμενιστάν	-	0	0
Φινλανδία	34	33	34
Συνολικός αριθμός κρουσμάτων	5790	6512	3787

Διάγραμμα 1. Εισαγόμενα κρούσματα ελονοσίας στην Ευρωπαϊκή Περιοχή, 1995-2011

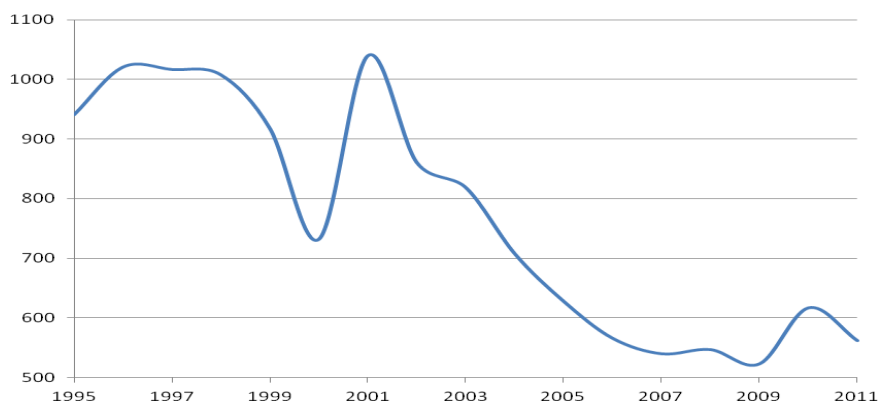


Το μεγαλύτερο ποσοστό εισαγόμενων κρουσμάτων προέρχεται από τέσσερις χώρες: τη Γαλλία, τη Γερμανία, την Ιταλία και το Ηνωμένο Βασίλειο [4-8]. Τα ακόλουθα Διαγράμματα (Διαγράμματα 2-5), που αφορούν σε αυτές τις χώρες, απεικονίζουν τις μεταβολές στον αριθμό των κρουσμάτων στη διάρκεια της περιόδου 1995-2011.

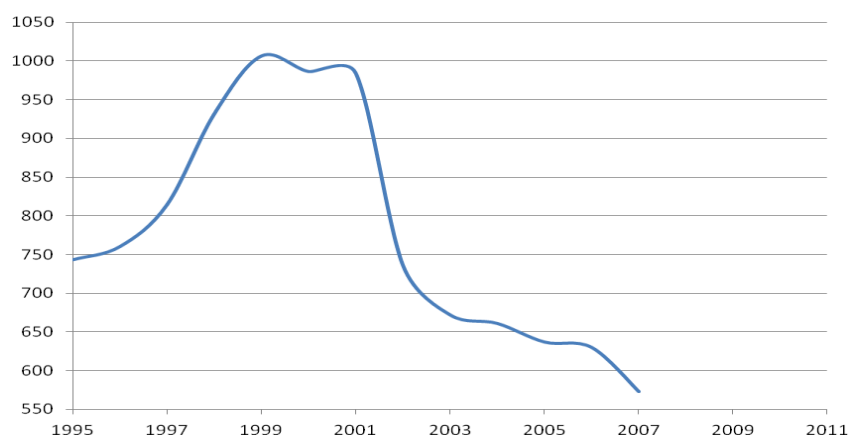
Διάγραμμα 2. Εισαγόμενα κρούσματα ελονοσίας στη Γαλλία, 1995-2011



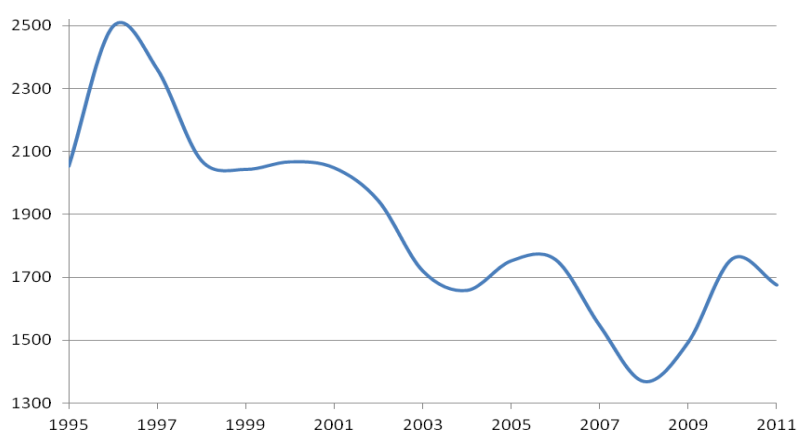
Διάγραμμα 3. Εισαγόμενα κρούσματα ελονοσίας στη Γερμανία, 1995-2011



Διάγραμμα 4. Εισαγόμενα κρούσματα ελονοσίας στην Ιταλία, 1995-2011



Διάγραμμα 5. Εισαγόμενα κρούσματα ελονοσίας στο Ηνωμένο Βασίλειο, 1995-2011



Αυτόχθονη ελονοσία

Ως αυτόχθονο (autochthonous) ορίζεται το κρούσμα στο οποίο η μόλυνση συμβαίνει εντός της μη ενδημικής περιοχής/χώρας (εγχώριο) και χαρακτηρίζεται είτε δευτερογενές εισαγόμενο (introduced – άμεση σύνδεση με εισαγόμενο κρούσμα) είτε αυτόχθονο ενδογενές (indigenous – χωρίς άμεση σύνδεση με εισαγόμενο κρούσμα) [3].

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας που δηλώθηκαν τα τελευταία χρόνια με βάση πληροφορίες από τις βάσεις δεδομένων του ΠΟΥ και το Διάγραμμα 6 που ακολουθεί δείχνει τις βαθμιαίες αλλαγές στην αυτόχθονη ελονοσία από το 1995.

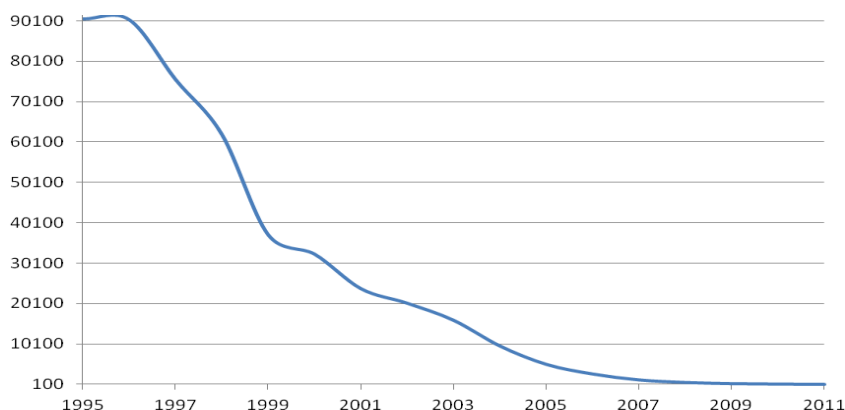
Πίνακας 3. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Ευρωπαϊκή Περιοχή του ΠΟΥ, 2009-2011 [4]

Χώρα	Έτος		
	2009	2010	2011
Αζερμπαϊτζάν	78	50	4
Αλβανία	-	-	-
Ανδόρα	-	-	-
Αρμενία	0	0	0
Αυστρία	0	0	-
Βέλγιο	0	0	0
Βοσνία Ερζεγοβίνη	0	0	0
Βουλγαρία	-	0	0
Γαλλία	1	1	-

3.2. Πρόσφατη ιστορία της ελonoσίας στην Ευρώπη

Γεωργία	1	0	1
Γερμανία	0	0	0
Δανία	0	0	-
Δημοκρατία της Μολδαβίας	0	-	0
Δημοκρατία της Τσεχίας	-	0	0
Ελβετία	-	0	0
Ελλάδα	7	4	42
Εσθονία	0	0	0
Ηνωμένο Βασίλειο	0	0	0
Λευκορωσία	-	-	-
Ισλανδία	-	-	-
Ιρλανδία	0	0	0
Ισπανία	0	1	0
Ισραήλ	0	0	0
Ιταλία	-	-	-
Καζακστάν	0	0	0
Κάτω Χώρες	0	-	-
Κιργιστάν	4	3	0
Κροατία	0	0	0
Κύπρος	0	0	0
Λετονία	-	0	0
Λιθουανία	0	0	0
Λουξεμβούργο	0	-	-
Μάλτα	0	0	0
Μαυροβούνιο	0	0	0
Μονακό	-	0	0
Νορβηγία	0	0	-
Φινλανδία	0	0	0
Ουγγαρία	0	0	0
Ουζμπεκιστάν	0	3	0
Ουκρανία	-	-	0
Π.Γ.Δ.Μ.	0	0	0
Πολωνία	0	0	0
Πορτογαλία	0	-	-
Ρουμανία	0	0	0
Ρωσική Ομοσπονδία	0	1	0
Σαν Μαρίνο	0	-	-
Σερβία	0	0	0
Σλοβακία	0	-	-
Σλοβενία	0	0	0
Σουηδία	0	0	0
Τατζικιστάν	164	111	53
Τουρκία	38	9	4
Τουρκμενιστάν	0	0	0
Συνολικός αριθμός κρουσμάτων	293	183	104

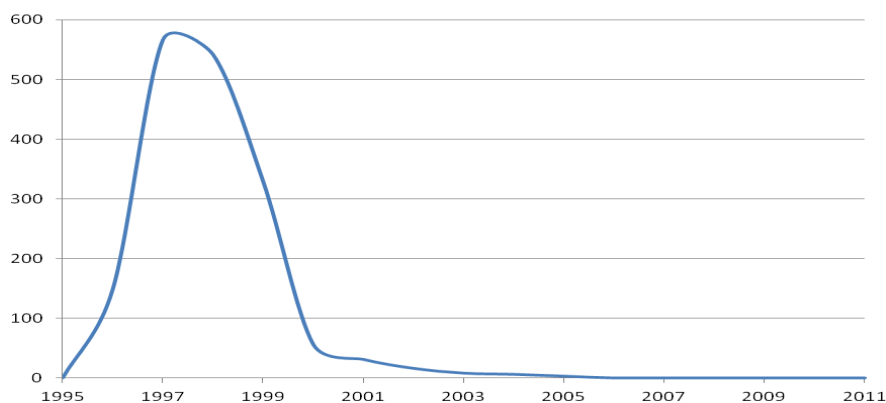
Διάγραμμα 6. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Ευρωπαϊκή Περιοχή, 1995-2011



Οι περιοχές που αντιμετωπίζουν το μεγαλύτερο πρόβλημα εγχώριας μετάδοσης ελονοσίας είναι αυτές της ανατολικής Ευρώπης και κεντρικής Ασίας. Εντός της δεκαετίας του '90, υπήρξαν μεγάλης κλίμακας επιδημίες στις χώρες της κεντρικής Ασίας και του Καυκάσου. Οι χώρες που επηρεάζονται περισσότερο είναι η Αρμενία, το Αζερμπαϊτζάν, η Γεωργία, το Καζακστάν, το Κιργιστάν, η Ρωσική Ομοσπονδία, το Τατζικιστάν, η Τουρκία, το Τουρκμενιστάν και το Ουζμπεκιστάν.

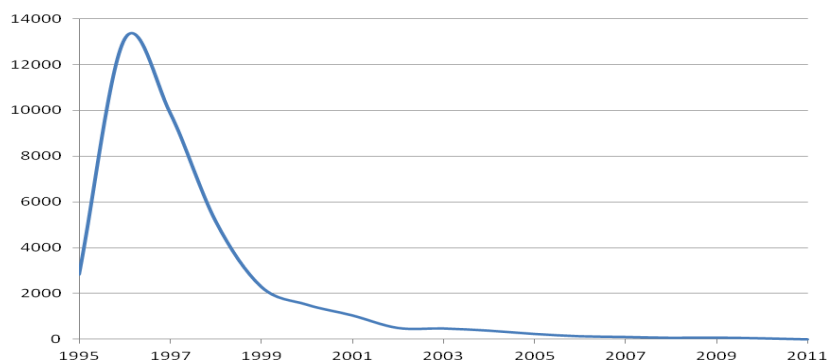
Αρμενία. Μέχρι τη δεκαετία του '50 ήταν ενδημική για την ελονοσία. Όπως ήδη αναφέρθηκε, έπειτα από την εφαρμογή μεγάλης κλίμακας μέτρων ελέγχου, έλαβε πιστοποίηση «ελεύθερη ελονοσίας» το 1963, αλλά υπήρξε επανεμφάνιση αυτόχθονων (*P. vivax*) κρουσμάτων το 1994, με το μεγαλύτερο αριθμό κρουσμάτων να δηλώνονται το 1997-1998 (Διάγραμμα 7) [1,2]. Μετά τις παρεμβάσεις ελέγχου των επιδημιών, μόνο τρία κρούσματα ελονοσίας δηλώθηκαν το 2005, ενώ από το 2006 δεν έχει σημειωθεί κανένα κρούσμα εγχώριας μετάδοσης [1].

Διάγραμμα 7. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Αρμενία, 1995-2011



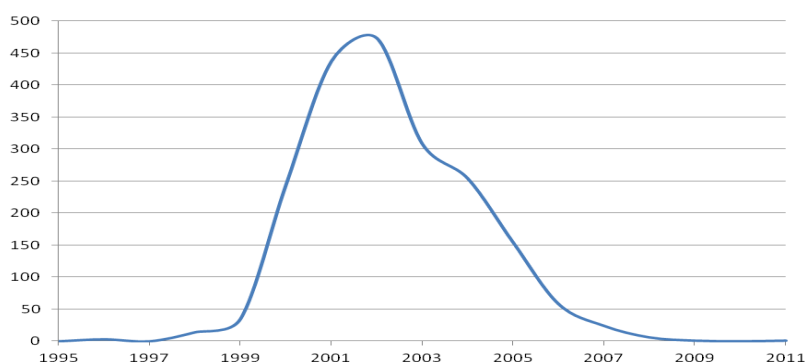
Αζερμπαϊτζάν. Το Αζερμπαϊτζάν παρουσίασε μία αιχμή 13.135 αυτόχθονων (*P. vivax*) κρουσμάτων το 1996 (Διάγραμμα 8), εξαιτίας κυρίως της επιδείνωσης των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, των αλλαγών στις γεωργικές πρακτικές και της εποχικής μετανάστευσης εργατών, αλλά μετά τις απαραίτητες παρεμβάσεις, τα κρούσματα που δηλώθηκαν το 2005 ήταν 242 και μόνο 50 κατά το έτος 2010 [1].

Διάγραμμα 8. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στο Αζερμπαϊτζάν, 1995-2011



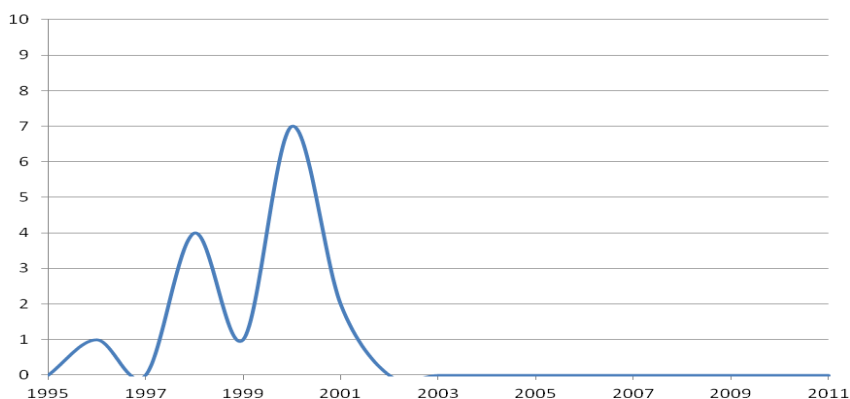
Γεωργία. Από το 2002, όταν δηλώθηκαν 473 κρούσματα *P. νίναχ*, υπάρχει μια σταθερή μείωση στην επίπτωση της ελονοσίας (Διάγραμμα 9), που κατέληξε στη δήλωση 154 αυτόχθονων κρουσμάτων το 2005, μόνο ενός το 2009 και ακόμη ενός το 2011 [1].

Διάγραμμα 9. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στη Γεωργία, 1995-2011



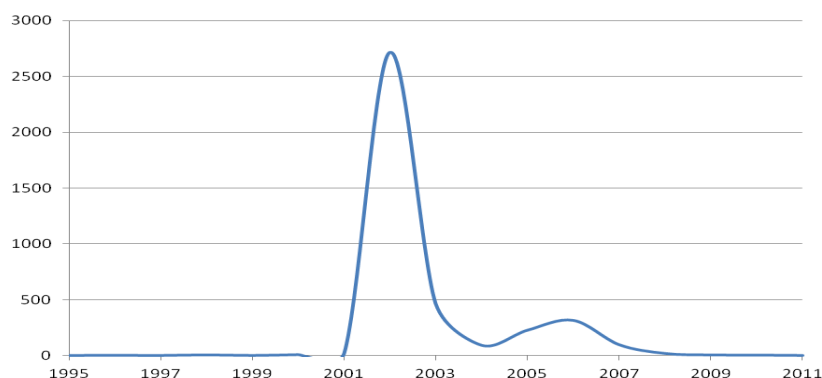
Καζακστάν. Η ελονοσία εξαλείφθηκε το 1967. Στο διάστημα 1990-1997 ο αριθμός των εισαγόμενων κρουσμάτων στη χώρα αυξανόταν σταθερά και το πρώτο εγχώριο κρούσμα δηλώθηκε το 1992. Στο διάστημα 1999-2001 σημειώθηκαν μόνο 10 (*P. νίναχ*) αυτόχθονα κρούσματα [1,2] και έκτοτε δεν υπάρχουν καθόλου δηλωμένα κρούσματα, όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 10.

Διάγραμμα 10. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στο Καζακστάν, 1995-2011



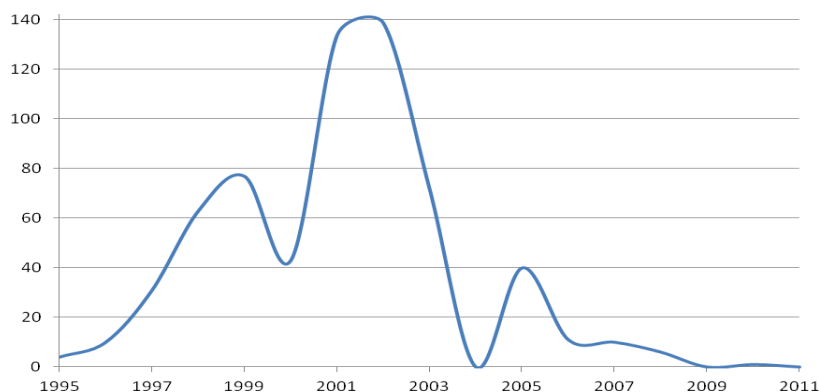
Κιργιστάν. Η ελονοσία είχε εξαλειφθεί το 1959. Αυτόχθονα κρούσματα παρατηρήθηκαν από το 1986 και ακολουθήθηκαν από σταθερή μείωση μέχρι το 1996, όταν κατεγράφη μόνο ένα εγχώριο κρούσμα, και από ένα μεγάλο διάλειμμα στην εγχώρια μετάδοση μετά από αυτό. Το 2002, το Κιργιστάν αντιμετώπισε μια κατάσταση επιδημίας [1,9], με 2.712 αυτόχθονα κρούσματα *P. νίναχ* εξαιτίας μεγάλων αριθμών μολυσμένων μεταναστών από το Τατζικιστάν. Τελικά, η εφαρμογή των απαραίτητων μέτρων κατέληξε σε μόλις 226 αυτόχθονα κρούσματα το 2005, τρία κρούσματα το 2010 και κανένα κρούσμα το 2011 [1], όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 11.

Διάγραμμα 11. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στο Κιργιστάν, 1995-2011



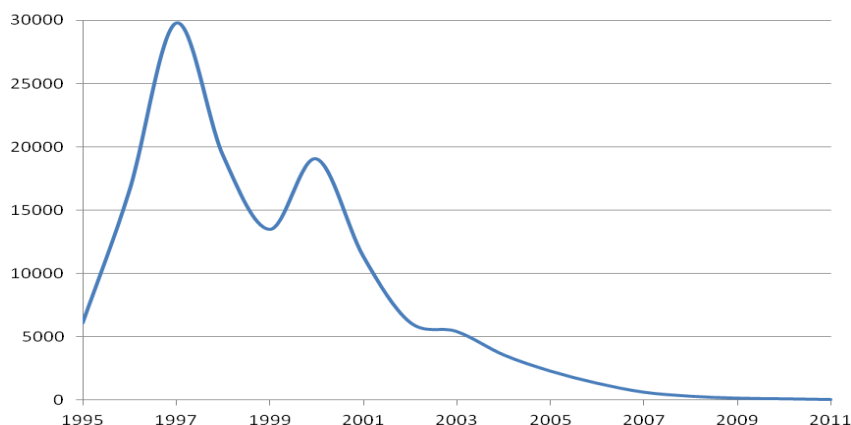
Ρωσική Ομοσπονδία. Η Ρωσία έχει αντιμετωπίσει πολυάριθμες επιδημίες ελονοσίας μέσα στην ιστορία [1]. Ο μεγαλύτερος αριθμός κρουσμάτων εγχώριας μετάδοσης (139) δηλώθηκε το 2002 στη Μόσχα. Στο Διάγραμμα 12 παρουσιάζονται οι αλλαγές στα κρούσματα με εγχώρια μετάδοση με την πάροδο του χρόνου.

Διάγραμμα 12. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στη Ρωσική Ομοσπονδία, 1995-2011



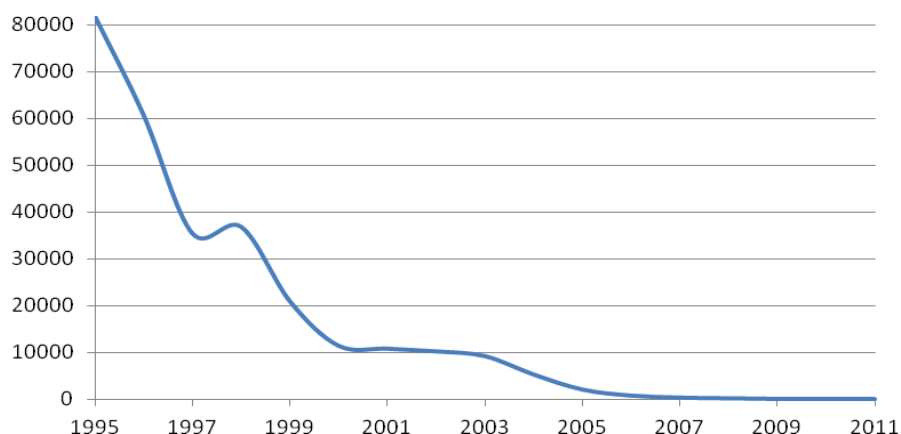
Τατζικιστάν. Το 1957 η εκστρατεία εξάλειψης είχε επιτυχή αποτελέσματα, αλλά το '90, εξαιτίας ενόπλων συγκρούσεων και μαζικών μετακινήσεων πληθυσμών, δηλώθηκαν μεγάλοι αριθμοί κρουσμάτων (σχεδόν 30.000 κρούσματα το 1997) [1]. Το 2005 κατεγράφησαν 2308 αυτόχθονα κρούσματα. Το Τατζικιστάν ήταν η μόνη περιοχή με αυτόχθονα κρούσματα από *P. falciparum* [10], αλλά η εγχώρια μετάδοση αυτού έχει διακοπεί από το 2009 [11]. Το 2010 καταγράφηκαν 111 ήταν κρούσματα εγχώριας μετάδοσης από *P. νίναχ*, τα οποία μειώθηκαν σε 53 κρούσματα το 2011. Στο Διάγραμμα 13 που ακολουθεί, φαίνεται η σταδιακή μείωση στα αυτόχθονα κρούσματα [4].

Διάγραμμα 13. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στο Τατζικιστάν, 1995-2011



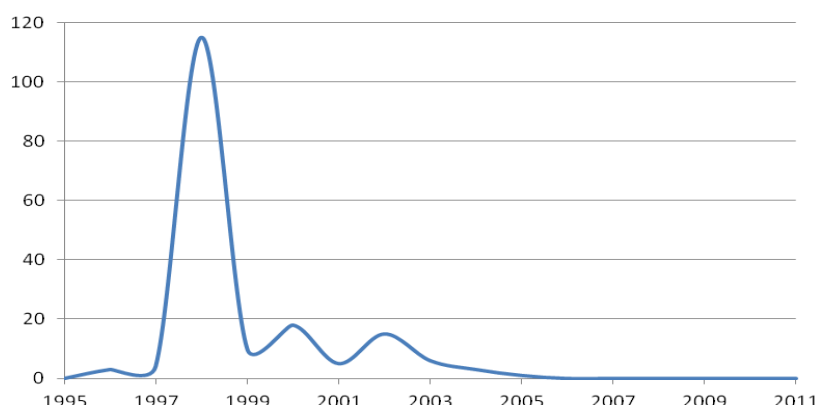
Τουρκία. Το 1945 δύο εκατομμύρια άνθρωποι έλαβαν θεραπεία για ελονοσία. Το πρώτο πρόγραμμα ελέγχου ξεκίνησε το 1925 και το πρώτο πρόγραμμα εξάλειψης το 1957, που οδήγησε στον έλεγχο του νοσήματος μέχρι το 1968 [12]. Πριν τα μέτρα ελέγχου, το κυρίαρχο είδος ήταν το *P. falciparum*, αλλά από το 1970 έχουν καταγραφεί μόνο κρούσματα από *P. vivax* [1]. Από το 1970 έως το 1990 υπήρξε μια σταδιακή αύξηση των κρουσμάτων ελονοσίας (έως 84.321 το 1994 [12]), με σταδιακή βελτίωση από το 1995 και μετά (Διάγραμμα 14), που κατέληξε στην καταγραφή 2.036 κρουσμάτων εγχώριας μετάδοσης το 2005 [2]. Το 2010 καταγράφηκαν μόνο 9 αυτόχθονα από 87 συνολικά κρούσματα [9] και μόνο τέσσερα αυτόχθονα (υποτροπές *P. vivax*) από τα οχτώ συνολικά κρούσματα το 2011 [1].

Διάγραμμα 14. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Τουρκία, 1995-2011



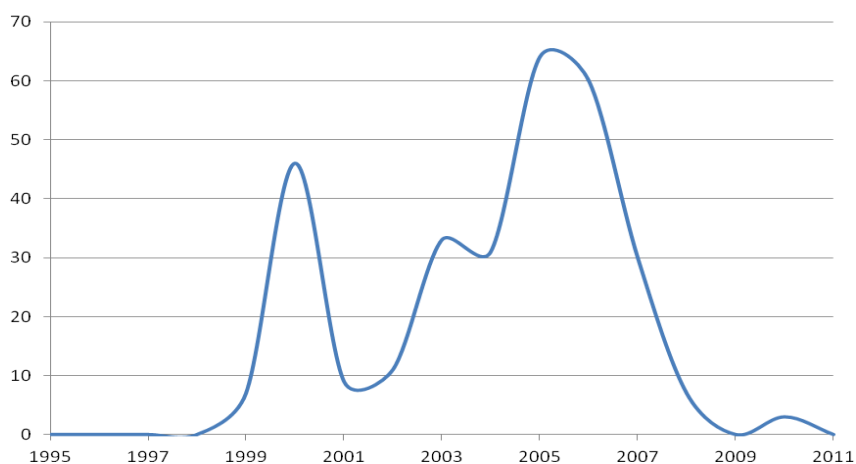
Τουρκμενιστάν. Έως το 1961 επετεύχθη πλήρης εξάλειψη της ελονοσίας. Μεταξύ 1960-1980 δηλώθηκαν σποραδικά (*P. vivax*) κρούσματα εγχώριας μετάδοσης. Το 1998 εμφανίστηκε μια επιδημία 115 κρουσμάτων, αλλά χάρη στην έγκαιρη εφαρμογή των απαραίτητων μέτρων, ένα χρόνο μετά δηλώθηκαν μόνο 10 κρούσματα [1]. Μεταξύ 2000-2003 κατεγράφησαν 44 κρούσματα εγχώριας μετάδοσης, ενώ τα έτη 2004 και 2005 δηλώθηκαν τρία και ένα κρούσματα αντίστοιχα [4]. Έκτοτε δεν έχει δηλωθεί κανένα αυτόχθονο κρούσμα (Διάγραμμα 15).

Διάγραμμα 15. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στο Τουρκμενιστάν, 1995-2011



Ουζμπεκιστάν. Η ελονοσία ήταν η νόσος που επικρατούσε στο Ουζμπεκιστάν, αλλά το 1946 ξεκίνησε η εφαρμογή προγράμματος εξάλειψης, το οποίο απέδωσε έως το 1961. Από το 1992 μέχρι το 1998 δε δηλώθηκε κανένα αυτόχθονο κρούσμα, αλλά το 1999 εμφανίστηκαν τα πρώτα επτά κρούσματα, ενώ το επόμενο έτος κατεγράφησαν 46 κρούσματα (Διάγραμμα 16). Όλα τα κρούσματα που δηλώθηκαν, εμφανίστηκαν κοντά στη συνοριογραμμή με το Αφγανιστάν. Τα τελευταία τέσσερα χρόνια υπάρχει μια αξιοσημείωτη μείωση στα αυτόχθονα κρούσματα που καταλήγει σε μηδέν κρούσματα το έτος 2011 [1].

Διάγραμμα 16. Αυτόχθονα κρούσματα στο Ουζμπεκιστάν, 1995-2011



Διακήρυξη της Τασκένδης:

Αυτές οι αξιοσημείωτες βελτιώσεις στις παρεμβάσεις ελέγχου και εξάλειψης έγιναν πραγματικότητα χάρη στη Διακήρυξη της Τασκένδης: «Η μετάβαση από τον έλεγχο στην εξάλειψη της ελονοσίας στην Ευρωπαϊκή Περιοχή του ΠΟΥ», την οποία προσυπέγραψαν όλες αυτές οι πληγείσες χώρες [1,13]. Ήταν μια δέσμευση για δράση που υπογράφηκε από τους Υπουργούς Υγείας των εμπλεκόμενων χωρών, που επαναβεβαίωσαν παλαιότερες δεσμεύσεις, με στόχο την επίτευξη πλήρους διακοπής της μετάδοσης της νόσου. Οι εννέα χώρες που αρχικά ενεπλάκησαν (Αρμενία, Αζερμπαϊτζάν, Γεωργία, Καζακστάν, Κιργιστάν, Τατζικιστάν, Τουρκία, Τουρκμενιστάν και Ουζμπεκιστάν) υπέγραψαν το 2005 και ακολούθησε η πρόσθετη συμμετοχή της Ρωσικής Ομοσπονδίας, η οποία υπέγραψε το 2007 [1]. Από το 2008 όλες οι προσβεβλημένες χώρες της Ευρωπαϊκής Περιοχής έχουν αναλάβει δραστηριότητες, με κατεύθυνση την εξάλειψη της νόσου. Ο

3.2. Πρόσφατη ιστορία της ελονοσίας στην Ευρώπη

Πίνακας 4 που ακολουθεί, συνοψίζει τη βελτιωμένη επιδημιολογική εικόνα των 10 αυτών χωρών στη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων ετών.

Πίνακας 4. Καταγεγραμμένα αυτόχθονα κρούσματα στις περισσότερο προσβεβλημένες χώρες της Ευρωπαϊκής Περιοχής του ΠΟΥ μεταξύ 2008-2011 [4]

Χώρα	Έτος			
	2011	2010	2009	2008
Αρμενία	0	0	0	0
Αζερμπαϊτζάν	4	50	78	72
Γεωργία	1	0	1	6
Καζακστάν	0	0	0	0
Κιργιστάν	0	3	4	18
Ρωσική Ομοσπονδία	0	1	0	6
Τατζικιστάν	53	111	164	314
Τουρκία	4	9	38	166
Τουρκμενιστάν	0	0	0	0
Ουζμπεκιστάν	0	3	0	7
Σύνολο	62	177	285	589

Κατάσταση ελεύθερη ελονοσίας (malaria-free status):

Ο Πίνακας 5 παρακάτω παρουσιάζει τις ενδημικές στην ελονοσία χώρες, που μετά από χρόνια χωρίς εγχώρια μετάδοση, κατάφεραν να λάβουν την πιστοποίηση «ελεύθερη ελονοσίας» από τον ΠΟΥ.

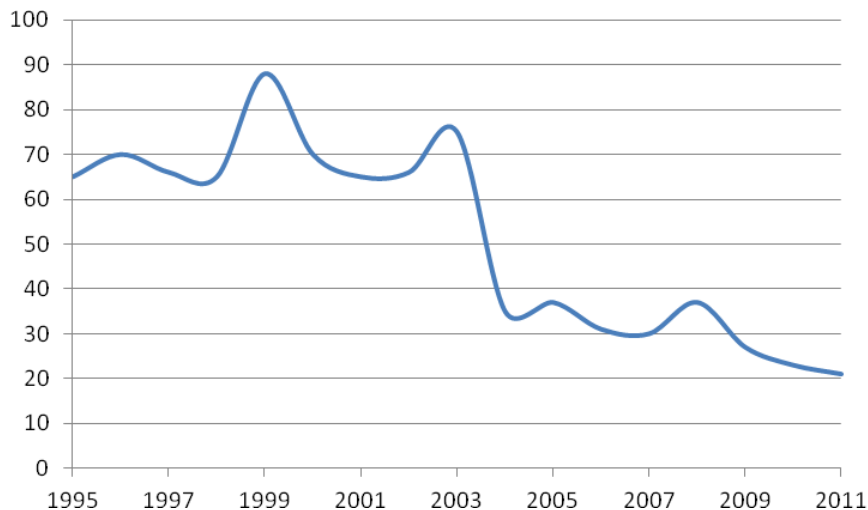
Πίνακας 5. Χώρες που έλαβαν πρόσφατη πιστοποίηση «ελεύθερη ελονοσίας» από τον ΠΟΥ^[12]

Χώρα	Πιστοποίηση
Τουρκμενιστάν	Οκτώβριος 2010
Αρμενία	Οκτώβριος 2011
Καζακστάν	Μάρτιος 2012
Γεωργία	Επίσημη αίτηση για πιστοποίηση στο τέλος του 2012

Η κατάσταση το 2011:

Ενώ το 2008 οι πληγείσες χώρες (Αζερμπαϊτζάν, Γεωργία, Κιργιστάν, Ρωσική Ομοσπονδία, Τατζικιστάν, Τουρκία και Ουζμπεκιστάν) δήλωσαν συνολικά 589 κρούσματα εγχώριας μετάδοσης, ελονοσίας, το 2011 αυτός ο αριθμός ήταν 104: 62 από το Αζερμπαϊτζάν, τη Γεωργία, το Τατζικιστάν και την Τουρκία, και **42 αυτόχθονα κρούσματα, 36 εκ των οποίων προερχόμενα από συρροή κρουσμάτων στο Δήμο Ευρώτα Λακωνίας στην Ελλάδα**. Η Γεωργία έχει ξεκινήσει τις διαδικασίες για την πιστοποίηση εξάλειψης μέχρι το τέλος του 2012 [1]. Οι τρεις εναπομείνουσες χώρες (Αζερμπαϊτζάν, Τουρκία, Τατζικιστάν) έχουν ήδη καταφέρει να μειώσουν τους αριθμούς των ετήσιων αυτόχθονων κρουσμάτων. Στο Διάγραμμα 17 παρουσιάζεται η μεταβολή στον αριθμό των θανάτων από ελονοσία στην Ευρωπαϊκή Περιοχή από το 1995 έως το 2011.

Διάγραμμα 17: Θάνατοι από ελονοσία στην Ευρωπαϊκή Περιοχή, 1995-2011 [4]



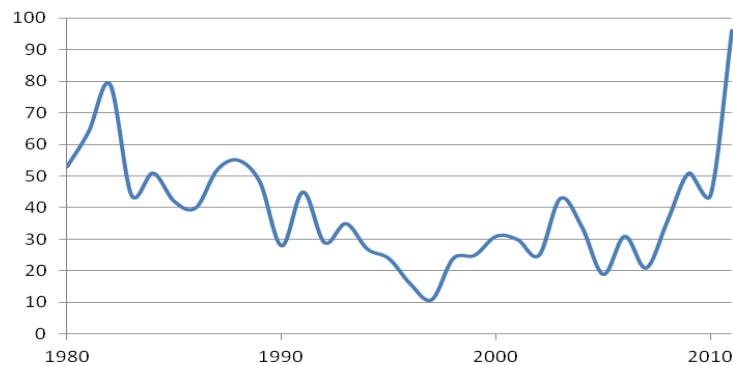
Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. World Health Organization Regional Office for Europe. <http://www.euro.who.int/>
2. WHO *Regional strategy: From malaria control to elimination in the WHO European Region 2006-2015*; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, 2006.
3. World Health Organization. <http://www.who.int/>
4. Who Centralized Information System for Infectious Diseases (cisid). <http://data.euro.who.int/CISID/>
5. Monge-Maillo, B.; Lopez-Velez, R., Migration and malaria in Europe. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2012**, 4, e2012014.
6. Odolini, S.; Gautret, P.; Parola, P., Epidemiology of imported malaria in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2012**, 4, e2012031.
7. ECDC *Annual epidemiological report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data*; ECDC: Stockholm, 2011.
8. ECDC *Epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010*; ECDC: Stockholm, 2010.
9. WHO *World malaria report 2011*; WHO: 2011.
10. WHO *World malaria report 2009*; WHO: 2009.
11. WHO *World malaria report 2010*; WHO: 2010.
12. Ozbilgina, A.; Topluoglu, S.; Es, S.; Islek, E.; Mollahaliloglu, S.; Erkok, Y., Malaria in Turkey: Successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Trop* **2011**, 120, 15-23.
13. WHO *Progress towards millennium development goals 4, 5 and 6 in the WHO European Region: 2011 update*; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, 2012.

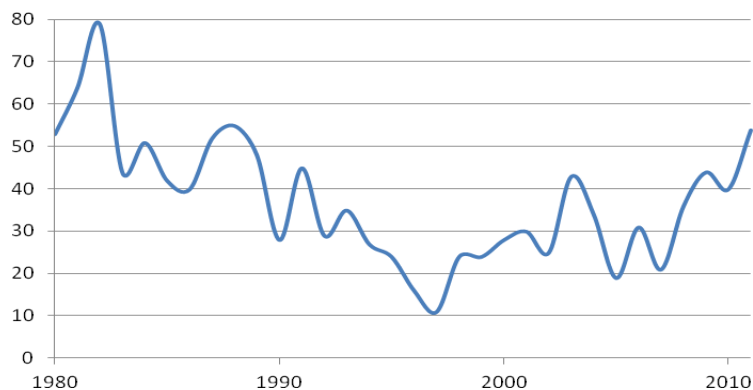
3.3. Πρόσφατη ιστορία της ελονοσίας στην Ελλάδα

Η Ελλάδα κατατασσόταν στις ενδημικές για την ελονοσία χώρες μέχρι το 1960. Έπειτα από ένα εντατικό πρόγραμμα εξάλειψης, που εφαρμόστηκε την περίοδο 1946-1960, η Ελλάδα κατάφερε να ανακηρυχθεί «ελεύθερη ελονοσίας» το 1974 [1]. Κατά το χρονικό διάστημα 1980-2010, δηλώνονταν κατά μέσο όρο 37 κρούσματα/έτος (ελάχιστη τιμή: 11 κρούσματα το 1997, μέγιστη τιμή: 79 κρούσματα το 1982) [2] και ήταν κυρίως εισαγόμενα από ενδημικές χώρες. Κρούσματα εγχώριας μετάδοσης δηλώθηκαν τα έτη 1999 (1 κρούσμα), 2000 (2 κρούσματα), 2009 (7 κρούσματα) και 2010 (4 κρούσματα) [1,2]. Στα Διαγράμματα (Διάγραμμα 18, Διάγραμμα 19 και Διάγραμμα 20) παρακάτω, παρουσιάζονται τα κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα από το 1980 έως το 2011.

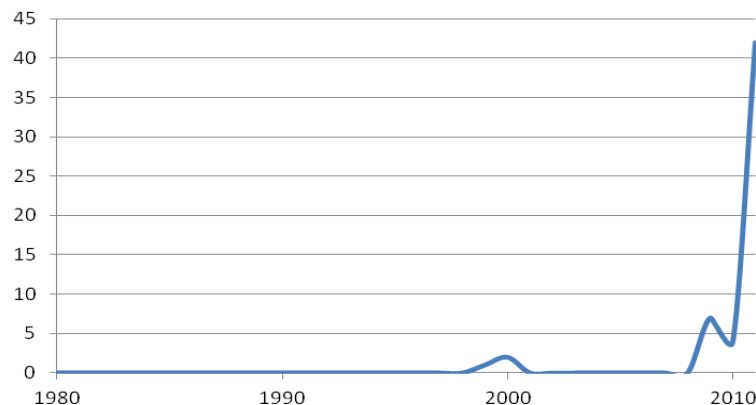
Διάγραμμα 18. Συνολικός αριθμός κρουσμάτων ελονοσίας στην Ελλάδα, 1980-2011



Διάγραμμα 19. Εισαγόμενα κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα, 1980-2011



Διάγραμμα 20. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα, 1980-2011



2009



Εικόνα 1. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα το έτος 2009

Το 2009, καταγράφηκαν συνολικά 51 κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα.

- **Συρροή κρουσμάτων:**

Μεταξύ Αυγούστου και Οκτωβρίου 2009, **οκτώ** κρούσματα ελονοσίας καταγράφηκαν στο δήμο Ευρώτα Λακωνίας (Πελοπόννησος, Νότια Ελλάδα) [Εικόνα 1]. Τα πρώτα **δύο** κρούσματα ήταν μετανάστες εργάτες από Πακιστάν και Αφγανιστάν που ήρθαν στην Ελλάδα το καλοκαίρι του 2009 και δούλευαν σε αγροτικές εργασίες της περιοχής (**εισαγόμενα κρούσματα**). Τέσσερα από τα υπόλοιπα έξι ανήκαν στην τοπική κοινότητα Ρομά, ενώ τα άλλα δύο ήταν ελληνικής εθνικότητας που δεν ανήκαν σε ευπαθή πληθυσμιακή ομάδα και κατοικούσαν στην περιοχή. Κανένα από τα έξι αυτά περιστατικά δεν ανέφερε ιστορικό ταξιδιού σε ενδημική για την ελονοσία χώρα (**αυτόχθονα κρούσματα**) [1].

- **Μεμονωμένο αυτόχθονο κρούσμα**

Στα μέσα Αυγούστου του 2009, ένα μεμονωμένο αυτόχθονο κρούσμα καταγράφηκε στη Νέα Μάκρη Αττικής. Το κρούσμα ήταν μία 17 ετών μαθήτρια ελληνικής καταγωγής, που εισήχθη στο Νοσοκομείο λόγω υψηλού πυρετού και δεν είχε ταξιδέψει ποτέ σε ενδημικές περιοχές, ούτε είχε επισκεφθεί το εθνικό αεροδρόμιο (απόσταση: 10 km από την περιοχή), ούτε είχε υποβληθεί ποτέ σε μετάγγιση [3]. Πολλοί μετανάστες εργάτες από ενδημικές περιοχές κατοικούν σε αυτή την περιοχή και επίσης υπάρχουν πολλοί βάλτοι σε απόσταση μερικών χιλιομέτρων. Αυτό ήταν ένα σποραδικό αυτόχθονο κρούσμα, χωρίς ενδείξεις περαιτέρω εγχώριας μετάδοσης [3].

2010



Εικόνα 2. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα το έτος 2010

Το 2010, καταγράφηκαν συνολικά 44 κρούσματα ελονοσίας. Τα 40 εξ αυτών ήταν εισαγόμενα, ενώ τα υπόλοιπα 4 θεωρήθηκαν αυτόχθονα.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 2, το ένα εκ των τεσσάρων αυτόχθονων κρουσμάτων ήταν ένας νεαρός Ρομά στην περιοχή του δήμου Ευρώτα Λακωνίας, δύο κρούσματα ήταν δύο παιδιά Ρομά στη Θήβα Βοιωτίας με ασαφές ιστορικό ταξιδιών και άλλο ένα κρούσμα καταγράφηκε στο Μαραθώνα [1].

2011



Εικόνα 3. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα το έτος 2011

Το 2011 καταγράφηκαν συνολικά 96 κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα. Τα 42 εξ αυτών ήταν αυτόχθονα και η διάγνωση αφορούσε σε άτομα χωρίς ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές χώρες. Τα 36 εξ αυτών των αυτόχθονων κρουσμάτων καταγράφηκαν στο Δήμο Ευρώτα Λακωνίας, ενώ στην ίδια περιοχή καταγράφηκαν επίσης άλλα 23 κρούσματα, που αφορούσαν σε μετανάστες από ενδημικές χώρες (εισαγόμενα) [1]. Η Εικόνα 3 επικεντρώνεται στη συρροή κρουσμάτων που σημειώθηκε στο Δήμο Ευρώτα Λακωνίας, καθώς και στα έξι αυτόχθονα κρούσματα που σημειώθηκαν στην υπόλοιπη επικράτεια.

Ειδικά στην Περιφερειακή Ενότητα Λακωνίας, διεγνώσθησαν 59 κρούσματα ελονοσίας:

- 36 αυτόχθονα κρούσματα:
 - 28 σε Έλληνες χωρίς ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές χώρες
 - 8 σε αλλοδαπούς από μη ενδημικές χώρες (2 από Μαρόκο, 1 από Πολωνία, 3 από Ρουμανία και 2 ακόμη από Ρουμανία που διεγνώσθησαν στη Ρουμανία αφού εργάστηκαν στην Ελλάδα)
- 23 πιθανότατα εισαγόμενα κρούσματα:
 - 21 σε μετανάστες από το Πακιστάν (ενδημική για την ελονοσία χώρα)
 - 2 σε μετανάστες από το Αφγανιστάν (ενδημική για την ελονοσία χώρα)

2012



Εικόνα 4. Αυτόχθονα κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα το έτος 2012

Το 2012 καταγράφηκαν συνολικά 93 κρούσματα ελονοσίας, εκ των τα 73 ήταν εισαγόμενα (64 μετανάστες από ενδημικές χώρες και 9 ταξιδιώτες σε ενδημικές χώρες). Όσον αφορά στα υπόλοιπα 20 κρούσματα (Εικόνα 4), υπήρξαν ενδείξεις εγχώριας μετάδοσης (14 ασθενείς ελληνικής καταγωγής και έξι αλλοδαποί από μη ενδημικές χώρες) [4]. Πέραν της εστίας στο Δήμο Ευρώτα Λακωνίας, κατά το 2012, καταγράφηκε επίσης και μια συρροή κρουσμάτων στο Δήμο Σοφάδων Καρδίτσας, όπου είχαμε συνολικά 11 κρούσματα, τα 9 εξ αυτών σε μετανάστες από ενδημικές χώρες (εισαγόμενα) και τα δύο σε μετανάστες από μη ενδημική για την ελονοσία χώρα (Ρουμανία), που διέμεναν σε κοντινή απόσταση (δευτερογενή εισαγόμενα λόγω άμεσης επιδημιολογικής σύνδεσης) [4].

Όλα τα δείγματα που ελήφθησαν υπεβλήθησαν σε εργαστηριακές εξετάσεις και διεγνώσθησαν ή επιβεβαιώθηκαν στο Κέντρο Αναφοράς της Ελονοσίας του Τομέα Παρασιτολογίας, Εντομολογίας και Τροπικών Νοσημάτων της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας στην Αθήνα.

Αν και η Ελλάδα κηρύχθηκε «ελεύθερη ελονοσίας» από τον ΠΟΥ το 1974, υπάρχει πιθανότητα επανεισόδου και επανεγκατάστασης της νόσου εξαιτίας των εξής γεγονότων:

- Υπάρχει μεγάλος αριθμός εργατών μεταναστών από ενδημικές χώρες
- Σε πολλές περιοχές υπάρχουν ανωφελή κουνούπια
- Τα τελευταία χρόνια, οι κλιματολογικές αλλαγές που συμβαίνουν ευνοούν την αναπαραγωγή και δραστηριοποίηση των ανωφελών [5].

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Hellenic Center for Disease Control & Prevention. <http://www.keelpno.gr/>
2. WHO Centralized Information System for Infectious Diseases (cisid). <http://data.euro.who.int/CISID/>
3. Loupa, C.V.; Tzanetou, K.; Kotsantis, I.; Panopoulos, S.; Lelekis, M., Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in a Greek schoolgirl of the Attica region. *Malar J* **2012**, *11*, 52.
4. HCDCP *Epidemiological surveillance report: Malaria in Greece, 2012*; HCDCP: 2013.
5. Danis, K.; Baka, A.; Lenglet, A.; Van Bortel, W.; Terzaki, I.; Tseroni, M.; Detsis, M.; Papanikolaou, E.; Balaska, A.; Gewehr, S., *et al.*, Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011. *Euro Surveill* **2011**, *16*.

4. Ιστορικά δεδομένα της ελονοσίας για την Ελλάδα

Η ελονοσία ήταν διαδεδομένη σε όλη την Ελλάδα κατά την περίοδο 1900-1940 με εξαίρεση τις ορεινές περιοχές, ορισμένες πόλεις και μερικές αγροτικές περιοχές στις οποίες είχαν επιτύχει τα ανθελονοσιακά μέτρα. Κατά τα άλλα, όλη η υπόλοιπη χώρα ήταν υπερενδημική με επιδημικές εξάρσεις που έκαναν την εμφάνισή τους κάθε 2,5 περίπου έτη. Ενδημικές περιοχές υπήρχαν στη Μακεδονία, την Ήπειρο, τη Θράκη και τη Θεσσαλία, αλλά τα διαμερίσματα με την υψηλότερη ενδημικότητα ήταν η Στερεά Ελλάδα και η Πελοπόννησος, ενώ η νησιωτική Ελλάδα ήταν εκείνη με τα χαμηλότερα επίπεδα ενδημικότητας. Τόσο το *P. falciparum* όσο και το *P. vivax* κυκλοφορούσαν στη χώρα. Η νόσος εμφανιζόταν με δύο εξάρσεις: μία μεγαλύτερη -των πρωτοπαθών προσβολών- στη διάρκεια της περιόδου μετάδοσης (Ιούνιος-Οκτώβριος) και μία μικρότερη -των υποτροπών- στη διάρκεια των πρώτων μηνών της άνοιξης. Η μορφή του καλοήθους τριταίου πυρετού εμφανιζόταν κυρίως την άνοιξη και τους πρώτους μήνες του καλοκαιριού, η μορφή του κακοήθους τριταίου κυρίως τους τελευταίους μήνες του καλοκαιριού και το φθινόπωρο, ενώ η μορφή του τεταρταίου ήταν πιο σπάνια και εμφανιζόταν στη διάρκεια του χειμώνα. Ευνοϊκές για τη μετάδοση της ελονοσίας συνθήκες αποτελούσαν οι άφθονες βροχοπτώσεις στη διάρκεια του χειμώνα και της άνοιξης, καθώς και η επικράτηση σταθερά υψηλής θερμοκρασίας και υγρασίας στη διάρκεια της περιόδου μετάδοσης. Αξίζει να σημειωθεί πως υπήρχαν και κάποιες ελονοσιομετρικές μέθοδοι, όπως ο σπληνικός δείκτης, τις οποίες εφάρμοζαν οι δάσκαλοι στα παιδιά καταμετρώντας τους διογκωμένους σπλήνες στην αρχή κάθε σχολικής χρονιάς και επομένως τα νέα περιστατικά ελονοσίας.

Κατά τη διάρκεια της Τουρκοκρατίας (1453-1828) ελάχιστα είναι τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με την κατάσταση της νόσου στη χώρα. Το 1833 ιδρύθηκε η Υγειονομική Αστυνομία και οι Νομαρχιακές Υγειονομικές Υπηρεσίες, ενώ το 1834 συγκροτήθηκε το Βασιλικό Ιατροσυνέδριο. Το 1843 η Ιατρική Εταιρεία Αθηνών ξεκίνησε την προσπάθεια με τον τίτλο «Περί της κινίνης και της θεραπείας των διαλειπόντων πυρετών», ενώ έγιναν και οι πρώτες περιγραφές ικτερώδους αιμοσφαιρινουρικού πυρετού μετά τη λήψη αλάτων κινίνης από Έλληνες ιατρούς. Την περίοδο 1866-1914 δε σημειώθηκε πρόοδος στην υγειονομική οργάνωση της χώρας πέραν της ψήφισης του νόμου περί κινίνης (1908) και της ανασυγκρότησης του Βασιλικού Ιατροσυνεδρίου (1914).

Το ανθελονοσιακό πρόγραμμα στην ενδημική για την ελονοσία Ελλάδα χωρίζεται σε πέντε χρονικές περιόδους.

Πρώτη περίοδος: 1900-1930

- **1905:** Ίδρυση του «Συλλόγου προς περιστολή των ελωδών νόσων», με στόχο την ευρεία διάθεση και σωστή χρήση της κινίνης.
- **1905-1908:** Πρώτη προσπάθεια συστηματικής καταγραφής δεδομένων σχετικά με την οφειλόμενη στην ελονοσία νοσηρότητα στη χώρα ανά διαμέρισμα, εγχείρημα που ξεκίνησε με χρήση ερωτηματολογίων σε επαρχίες της χώρας (Πίνακας 6).
- **1906:** Επίσκεψη του Sir Ronald Ross στη λίμνη Κωπαΐδα, προς μελέτη της κατάστασης της νόσου στην Ελλάδα και υπόδειξη μέτρων διαχείρισης του προβλήματος. Με την επιστροφή του στην Αγγλία, έναρξη εράνου προς υποστήριξη του Συλλόγου προς περιστολή των ελωδών νόσων.
- **1908:** Ψήφιση του «νόμου περί κινίνης», προς εξασφάλιση της διάθεσης του φαρμάκου σε όλη την επικράτεια.
- **1921:** Αναδιοργάνωση της Στατιστικής Υπηρεσίας, που επέτρεψε την έκτοτε καταγραφή ακριβέστερων στατιστικών δεδομένων.
- **1922:** Σημαντική έξαρση επιδημιών, κυρίως σε Μακεδονία και Θράκη, λόγω μεγάλης κλίμακας εισόδου προσφύγων από τη Μ. Ασία προερχόμενων κυρίως από ενδημικές περιοχές. Ο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός και η Επιτροπή Αποκαταστάσεως Προσφύγων κατέβαλαν αρκετά μεγάλη προσπάθεια για τη θεραπεία των πληγέντων από την επιδημία.
- **1923-1924:** Συνέχιση συστήματος καταγραφής δεδομένων με χρήση ερωτηματολογίων (Πίνακας 7).

- **1930:** Ίδρυση «Ειδικής Ανθελonoσιακής Υπηρεσίας», με σκοπό τη λήψη συστηματικών μέτρων κατά της ελονοσίας, που όμως καταργήθηκε σύντομα λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.
 - ο Εξυγιαντικές προσπάθειες σε Αθήνα, Μαραθώνα, Τανάγρα, Νέα Αγχίαλο.
 - ο Διοργάνωση σεμιναρίων για τους ιατρούς και ημερίδων ενημέρωσης για το κοινό, όπως και έκδοση ενημερωτικών φυλλαδίων.
 - ο Ίδρυση Υπουργείου Υγιεινής, το οποίο δημιούργησε ειδικά ανθελonoσιακά συνεργεία και μετέπειτα προχώρησε σε ίδρυση ειδικής υπηρεσίας για τη διανομή της κίνινης, αλλά και για την εφαρμογή μέτρων για την προστασία του πληθυσμού.

Πίνακας 6. Ποσοστό νοσηρότητας οφειλόμενης σε ελονοσία ανά γεωγραφικό διαμέρισμα, 1905-1908

Διαμέρισμα	Ποσοστό νοσηρότητας
Θεσσαλία	38%
Στερεά Ελλάδα	34%
Πελοπόννησος	36%
Νησιά Ιονίου Πελάγους	12%
Νησιά Αιγαίου Πελάγους	16,5%

Πίνακας 7. Ποσοστό νοσηρότητας οφειλόμενης σε ελονοσία ανά γεωγραφικό διαμέρισμα, 1923-1924

Διαμέρισμα	Εκατοστιαία αναλογία	
	1923	1924
Στερεά Ελλάδα	42,46	29,81
Πελοπόννησος	32,30	32,81
Θεσσαλία	54,77	20,7
Εύβοια	37,84	34,24
Κυκλάδες	26,58	16,14
Ιόνια νησιά	29,83	32,47
Μακεδονία	40,98	40,96
Θράκη	32,52	32,10
Ήπειρος	43,13	37,02
Νησιά αρχιπελάγους (σημερινά Δωδεκάνησα εκτός Κω και Ρόδου)	27,49	27,56
Κρήτη	23,85	23,99
Ελλάδα	35,61	29,84

Δεύτερη περίοδος: 1931-1936

- **1930-1940:** Ίδρυση Ανθελonoσιακών Σταθμών (Ροδοδάφνη, Δράμα, Υπάτη, Κομοτηνή, Λαμία).
- **1932-1939:** Ίδρυση Ερευνητικών Εργαστηρίων στην ύπαιθρο (Καβάλα, Κερκίνη, Θεσσαλονίκη, Λουτρά Υπάτης).
- **1935:** Πλειάδα δημοσιεύσεων από Έλληνες ιατρούς σχετικά με τη νόσο
- **1935:** Ολοκλήρωση αποξηραντικών έργων σε βόρεια Ελλάδα
- **1936:** Ίδρυση Έδρας «Ελonoσιολογίας και νοσημάτων θερμών χωρών» στην Υγειονομική Σχολή
- **1936:** Έναρξη αποξηραντικών έργων σε Θεσσαλία
 - ο Μελέτη ειδών πλασμωνδίου και της κατανομής τους.
 - ο Ταυτοποίηση πληθυσμών κουνουπιών και μελέτη της κατανομής τους στην επικράτεια (Πίνακας 8).

4. Ιστορικά δεδομένα της ελονοσίας για την Ελλάδα

Πίνακας 8. Είδη ανωφελών κουνουπιών ανά περιοχή

Περιοχή	Είδη <i>Anopheles</i>
Αλμυρός Χανίων και Αλμυρός Λασιθίου	<i>An. elutus</i> και <i>An. superpictus</i>
Αγυιά Χανίων, Ιωάννινα, πεδιάδα Θεσ/νίκης, Λεύκη Καβάλας	<i>An. maculipennis</i> και <i>An. elutus</i>
Νέα Καρβάλη, Αλμυρός Χανίων, Ευηνοχώρι Μεσολογγίου, Σκάλα Λακωνίας, Κομοτηνή	<i>An. Elutus</i>
Δεκελή-Τας Καβάλας, Γιόφυρος Ηρακλείου, Χάνδακες λίμνης Αγυιάς Χανίων	<i>An. Algeriensis</i>
Νέα Καρβάλη, Πολύστηλο πεδιάδας Φιλίππων, Παγγαίο, Μάλια Ηρακλείου	<i>An. Bifurcates</i>
Δεκελή-Τας Καβάλας, Νέα Καρβάλη	<i>An. Hyrcanus</i>
Παγγαίο, Χαλκιδική	<i>An. Plumbeus</i>
Οίτη, Παγγαίο	<i>An. Marteri</i>
Λιθότοπος Σερρών, κάτω τμήμα Σελινούντα Αιγίου	<i>An. Superpictus</i>
Κοίτη Στρυμόνα, βόρεια του ρουφράχτη Κερκίνης	<i>An. Superpictus</i>
Νερατζές και Σινανιά Αιγίου	<i>An. Superpictus</i>
Βρύσες, Πέραμα, Τεφελί Κρήτης	<i>A. superpictus</i>
Κερκίνη, πλησίον Καβάλας, Λαμία	<i>An. elutus, An. maculipennis, An. Superpictus</i>
Μαραθώνας, Καβάλα, πεδιάδα Σερρών	<i>An. elutus, An. maculipennis, An. Superpictus</i>
Κομοτηνή	<i>An. Algeriensis</i>
Έλος Δεκελή-Τας στα περίχωρα Καβάλας	<i>An. Hyrcanus</i>
Αιγιαλεία	<i>An. Superpictus</i>
Μακεδονία	<i>An. elutus, An. maculipennis, An. Superpictus</i>

Στον Πίνακα 9 που ακολουθεί παρουσιάζεται η εποχιακή κατανομή των εργαστηριακά διαγνωσμένων περιστατικών ελονοσίας από το Τμήμα Ελονοσιολογίας της Υγειονομικής Σχολής Αθηνών για την περίοδο 1931-1938. Στον Πίνακα 10 παρακάτω, φαίνεται η κατά ηλικία κατανομή των εργαστηριακά διαγνωσμένων θετικών περιστατικών ελονοσίας στα εργαστήρια της Υγειονομικής Σχολής Αθηνών τη χρονική περίοδο 1931-1938, στον Πίνακα 11 η θνησιμότητα από ελονοσία ανά έτος ανά 100.000 κατοίκους τη χρονική περίοδο 1921-1937 και στον Πίνακα 12 η θνησιμότητα από ελονοσία ανά έτος ανά 100.000 κατοίκους τη χρονική περίοδο 1921-1937 διαχωρισμένη σε ύπαιθρο χώρα και αστικά κέντρα (Εικόνα 5).

Πίνακας 9. Εποχιακή κατανομή θετικών για ελονοσία περιστατικών, 1931-1938

Μήνας	Σύνολο θετικών περιστατικών	Ποσοστό επί του συνόλου των θετικών
Ιανουάριος	91	2
Φεβρουάριος	64	1
Μάρτιος	49	1
Απρίλιος	274	4
Μάιος	503	7
Ιούνιος	514	7
Ιούλιος	747	10
Αύγουστος	1505	20
Σεπτέμβριος	1602	21
Οκτώβριος	1314	17
Νοέμβριος	633	8
Δεκέμβριος	180	2
Σύνολο	7476	100

Πίνακας 10. Κατανομή εργαστηριακώς διαγνωσμένων περιστατικών ελονοσίας κατά ηλικία, 1931-1938

Ηλικία (έτη)	Θετικά περιστατικά	Εκατοστιαία αναλογία θετικών περιστατικών
0-4	820	16
5-9	1236	23
10-14	951	18
15-19	479	9
20-24	255	5
25-29	213	4
30-39	414	8
40-49	352	7
50-59	250	5
60+	266	5
Σύνολο	5236	100

Πίνακας 11. Θνησιμότητα οφειλόμενη σε ελονοσία ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος, 1921-1937

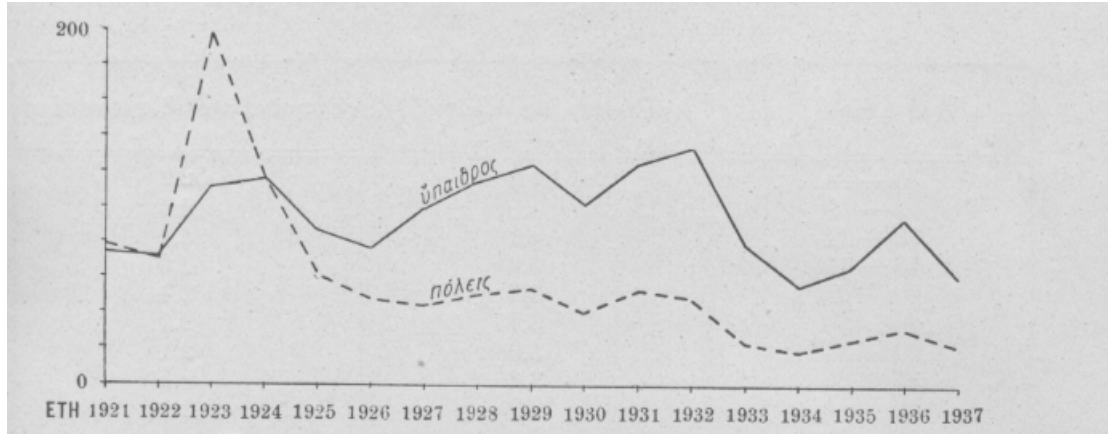
Έτος	Θνησιμότητα ανά 100.000 πληθυσμού
1921	65,6
1922	58
1923	128,7
1924	108
1925	77,1
1926	66,1
1927	78,7
1928	93,5
1929	101,9
1930	88,2
1931	101,8
1932	107,5
1933	62,1
1934	44,2
1935	51,3
1936	74,7
1937	48,3

Πίνακας 12. Θνησιμότητα οφειλόμενη σε ελονοσία ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος, 1921-1937 σε αγροτικές και αστικές περιοχές

Έτος	Θνησιμότητα από ελονοσία ανά 100.000 πληθυσμού	
	Υπαιθρος χώρα	Αστικά κέντρα
1921	75	79,3
1922	71,3	71
1923	110,9	199,3
1924	115,3	116,3
1925	87,7	61,3
1926	77,2	48,2
1927	98,4	44
1928	114,7	50,8
1929	125	54,3
1930	101	41,6
1931	125,3	53,6
1932	135	49,8

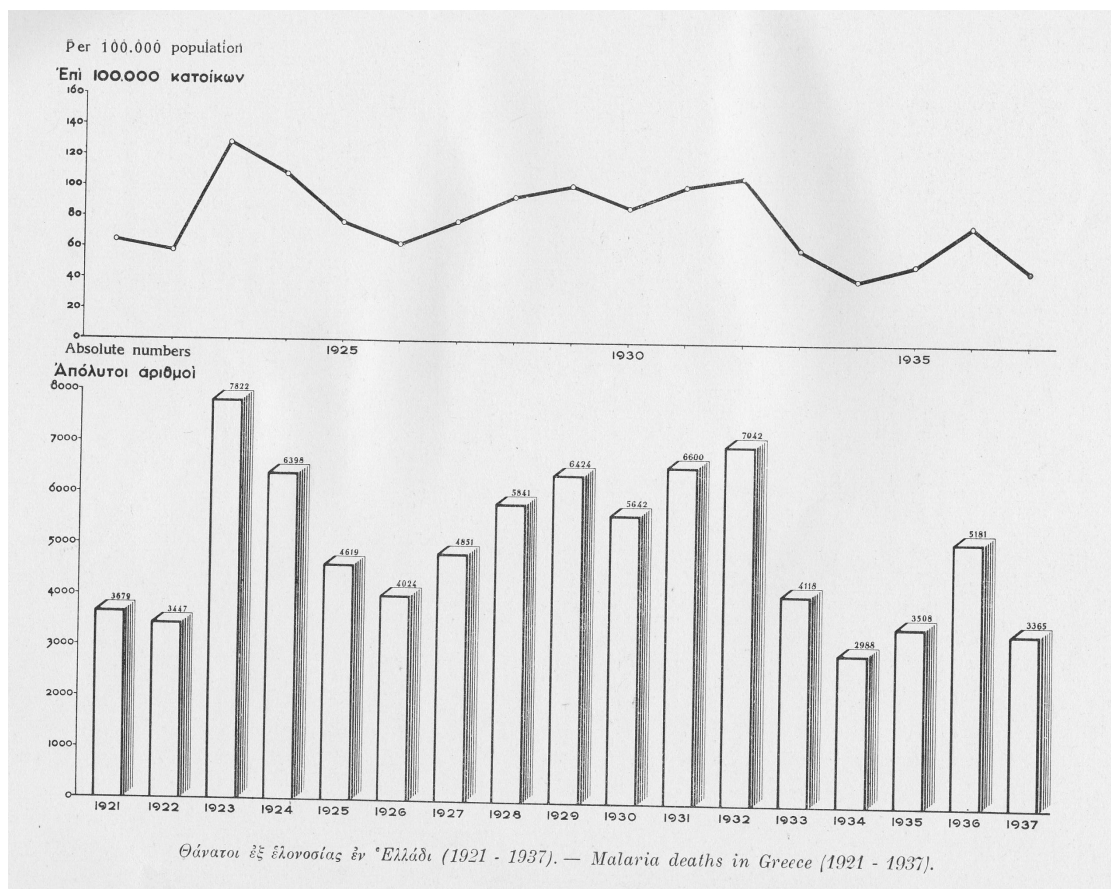
4. Ιστορικά δεδομένα της ελονοσίας για την Ελλάδα

1933	79,5	25,5
1934	56,4	19,4
1935	66,4	24,2
1936	95,2	32,1
1937	60,7	21,8



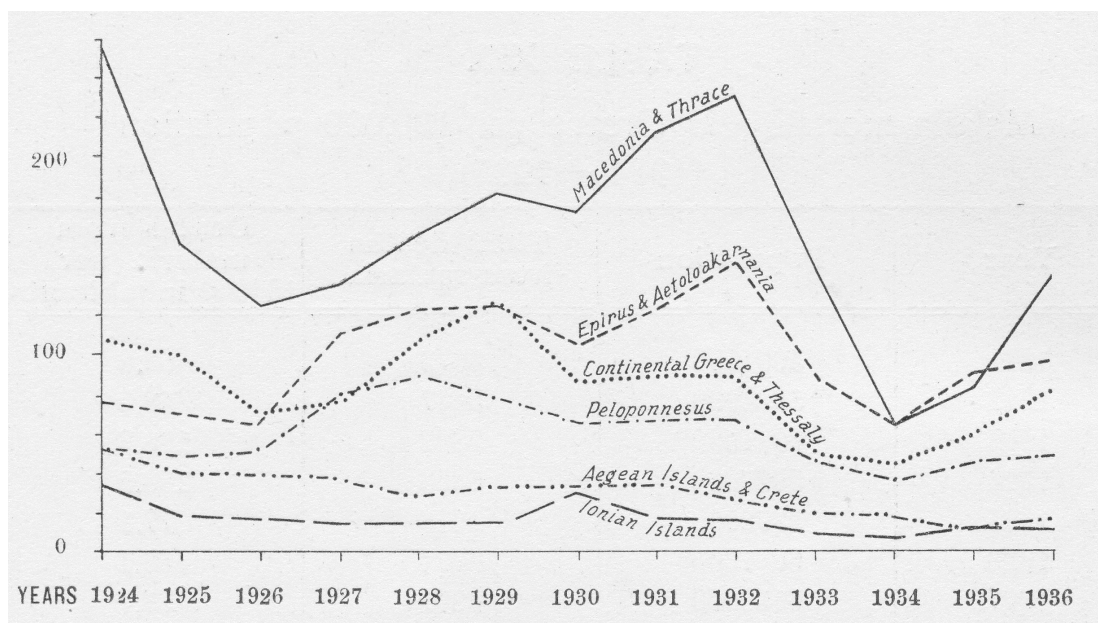
Εικόνα 5. Πορεία θνησιμότητας από ελονοσία σε ύπαιθρο χώρα και αστικά κέντρα, 1921-1937
[Πηγή: Λιβαδάς Α. και Σφάγγος Ι., 1940]

Στην Εικόνα 6 παρακάτω παρουσιάζεται ο αριθμός των θανάτων που οφείλονταν σε ελονοσία για το χρονικό διάστημα 1921-1937.



Εικόνα 6. Θάνατοι οφειλόμενοι σε ελονοσία, 1921-1937
[Πηγή: Λιβαδάς Α. και Σφάγγος Ι., 1940]

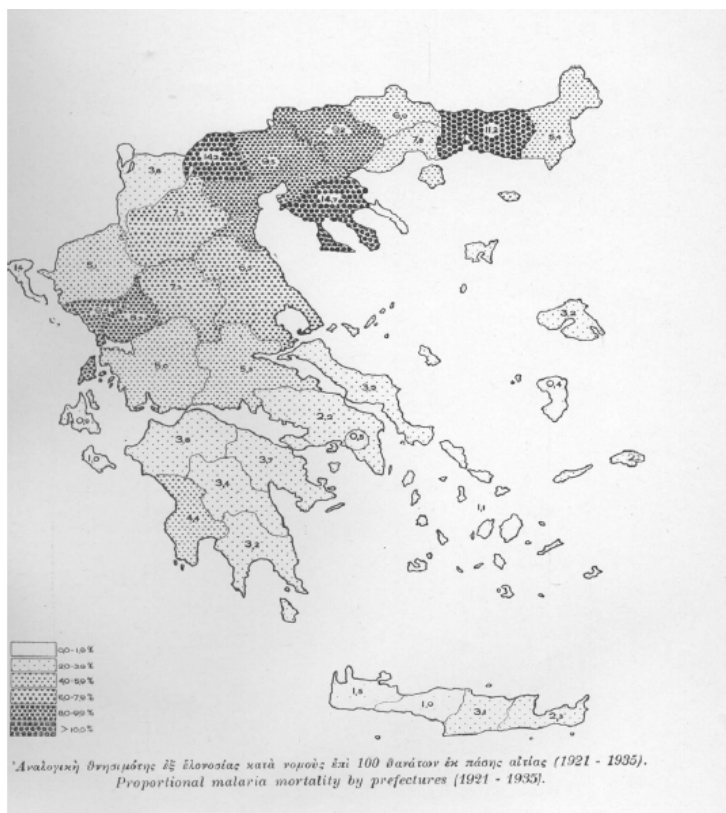
Η Εικόνα 7 δείχνει την οφειλόμενη σε ελονοσία θνησιμότητα ανά 100.000 πληθυσμού σε κάθε γεωγραφικό διαμέρισμα της ελληνικής επικράτειας για το χρονικό διάστημα 1924-1936.



Εικόνα 7. Θνησιμότητα οφειλόμενη σε ελονοσία ανά 100.000 πληθυσμού ανά διαμερίσματα, 1924-1936

[Πηγή: Λιβαδάς Α. και Σφάγγος Ι., 1940]

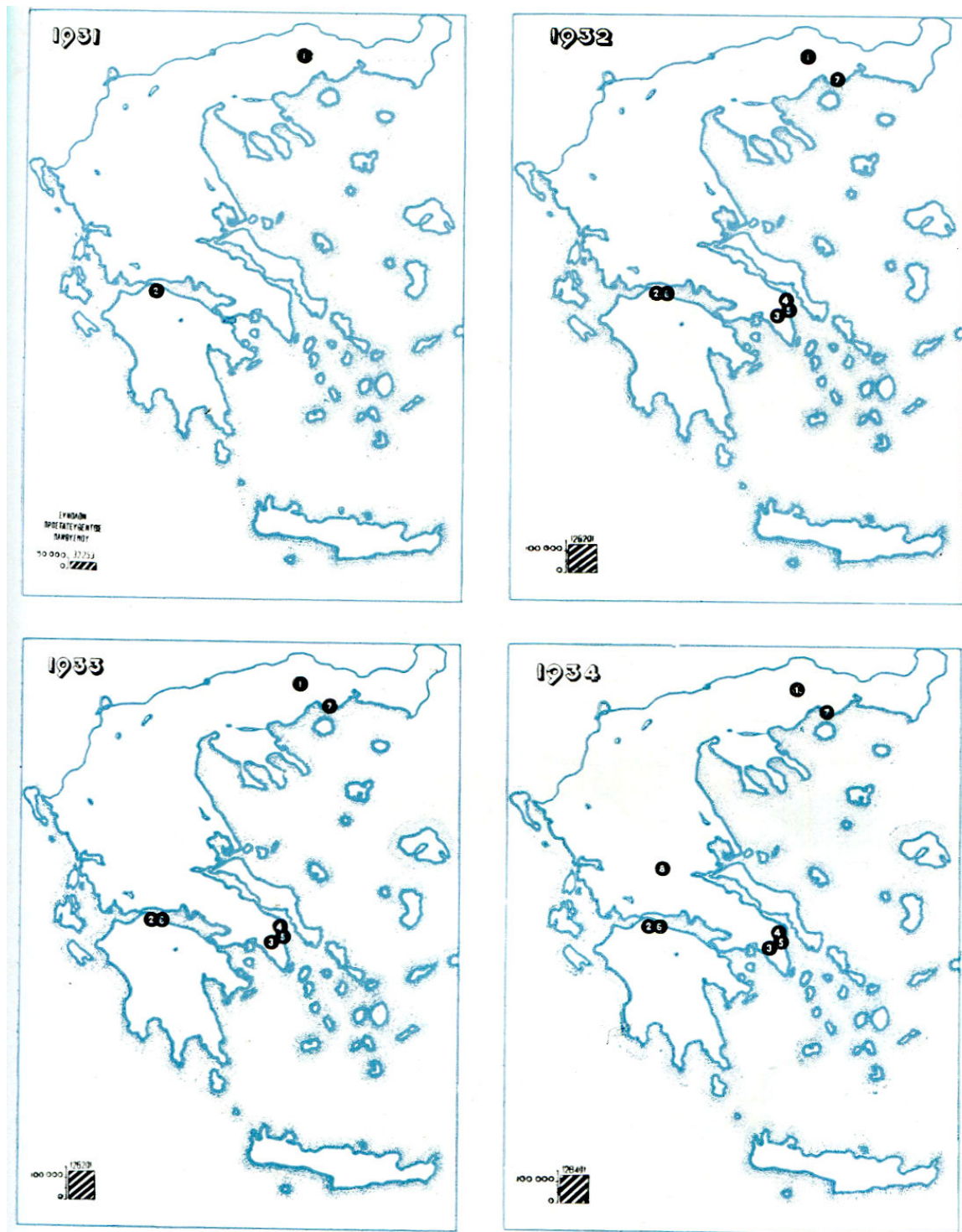
Η Εικόνα 8 παρουσιάζει την αναλογική, οφειλόμενη σε ελονοσία, θνησιμότητα ανά 100 θανάτους, οφειλόμενους σε οποιαδήποτε αιτία ανά νομό, για το χρονικό διάστημα 1921-1935, ενώ η Εικόνα 9 παρακάτω απεικονίζει τις περιοχές στις οποίες εφαρμόζονταν τοπικά ανθελονοσιακά προγράμματα τα έτη 1931, 1932, 1933 και 1934.



4. Ιστορικά δεδομένα της ελονοσίας για την Ελλάδα

Εικόνα 8. Αναλογική θνησιμότητα οφειλόμενη σε ελονοσία ανά 100 θανάτους από κάθε αιτία, ανά νομό, 1921-1935

[Πηγή: Λιβαδάς Α. και Σφάγγος Ι., 1940]



Εικόνα 9. Τοπικά ανθελονοσιακά προγράμματα, 1931-1934
[Πηγή: Λιβαδάς Α. και Σφάγγος Ι., 1940]

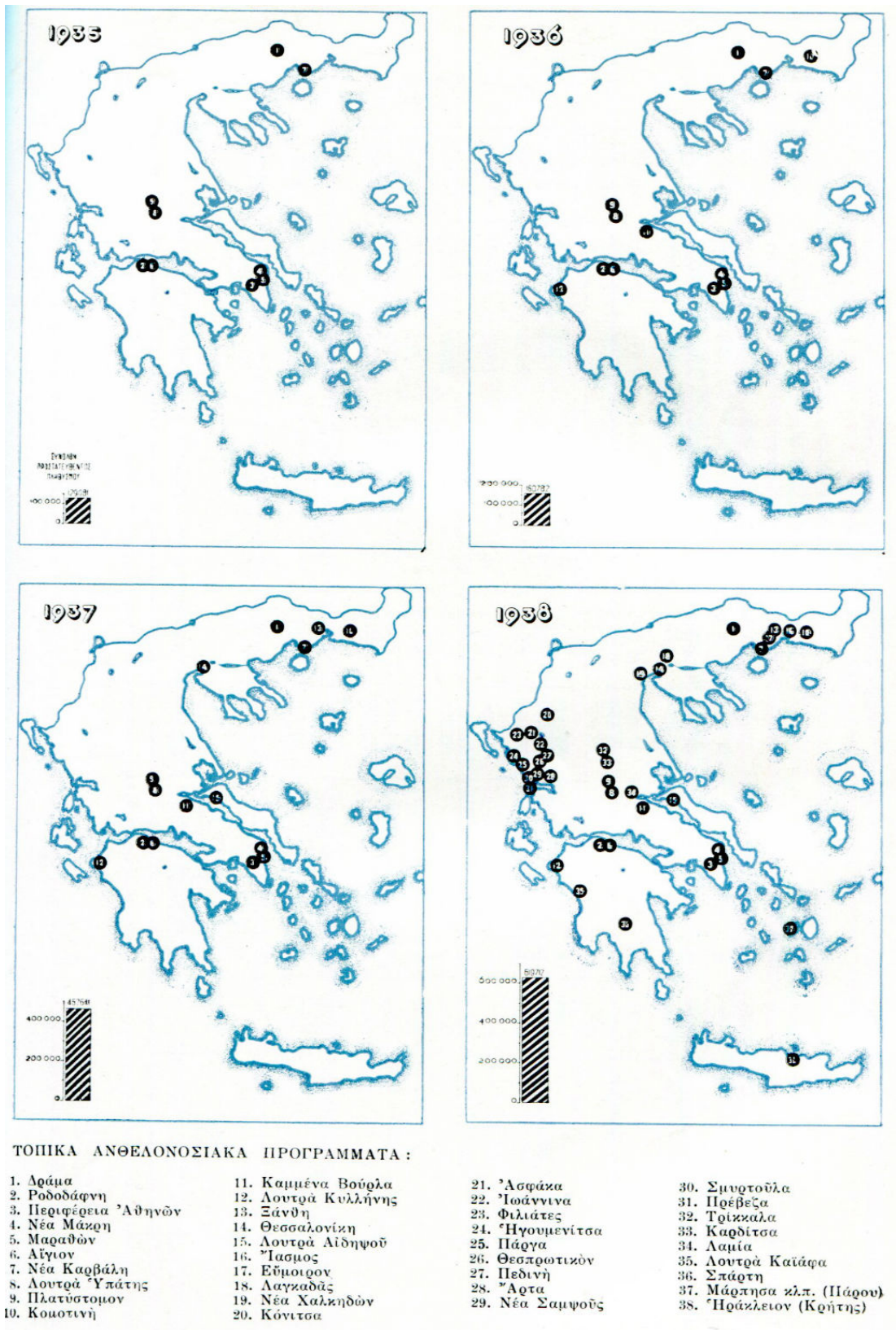
Τρίτη περίοδος: 1937-1944

- **1937:** Ανάθεση από Υπουργείο Κρατικής Υγιεινής και Αντιλήψεως για «Οργάνωση και εφαρμογή γενικότερου Ανθελonoσιακού Προγράμματος στη χώρα»
- **1938:** Έναρξη αποξηραντικών έργων σε Θεσσαλία.
 - Ίδρυση ανθελonoσιακών ιατρείων στις περιοχές που είχαν πληγεί σοβαρά από ελonoσία.
 - Ευρεία χρήση προνυμφοφάγων ψαριών *Gambusia* (Εικόνα 10).
 - Έναρξη συστηματικού ανθελonoσιακού προγράμματος υπό την Υγειονομική Σχολή με ανάθεση στις «Επιθεωρήσεις ελonoσίας» και τα «Υγειονομικά κέντρα» της περιφέρειας της χώρας. Τα τοπικά προγράμματα και συνολικά οι ανθελonoσιακές υποδομές στη χώρα απεικονίζονται στην εικόνα Εικόνα 11 και στην Εικόνα 12 αντίστοιχα.
 - Διακοπή του προγράμματος λόγω του πολέμου.
- **1942:** Ευρείας κλίμακας επιδημία με μεγάλο αριθμό θυμάτων σε όλη την ελληνική επικράτεια.



Εικόνα 10. Κατανομή χρήσης προνυμφοφάγων ψαριών στη χώρα, 1937-1939
[Πηγή: Λιβαδάς Α. και Σφάγγος Ι., 1940]

4. Ιστορικά δεδομένα της ελονοσίας για την Ελλάδα



Εικόνα 11. Τοπικά ανθελονοσιακά προγράμματα, 1935-1938
[Πηγή: Λιβαδάς Α. και Σφάγγος Ι., 1940]

4. Ιστορικά δεδομένα της ελονοσίας για την Ελλάδα

- **1947:** Πρώτη τοπική επιδημία στην Αττική (συνοικισμός Ραπεντώσας), η οποία αποδόθηκε σε διακοπή αντιπρονομφικής αγωγής.
- **1946-1948:** Δεν κατεγράφη κανένας θάνατος από ελονοσία.

Πέμπτη περίοδος: 1951-1973

- **1951:** Λόγω δυσκολιών στην προμήθεια των απαραίτητων για ψεκασμό εντομοκτόνων, αποφασίστηκε αναστολή ψεκασμού των κατοικιών σε Πελοπόννησο και Κρήτη, και ταυτόχρονη ενίσχυση της επιδημιολογικής επιτήρησης στις περιοχές αυτές.
- **1951-1952:** Ψεκασμός κατοικιών μόνο σε αγροτικές περιοχές.
- **1952:** Παρατηρείται για πρώτη φορά αντοχή των ανωφελών κουνουπιών στα εντομοκτόνα (περιοχή Σκάλας Λακωνίας).
- **1963-1973:** Συνολικά καταγεγραμμένα περιστατικά ελονοσίας μόλις 578, σε αντίθεση με τα προηγούμενα έτη, π.χ. πριν το 1946 είχαν καταγραφεί περίπου 20000 περιστατικά/έτος. Τα είδη των πλασμωνδίων ήταν: 55% *P. vivax*, 33% *P. malariae*, 12% *P. falciparum* και η κατάταξη των κρουσμάτων: 33% αυτόχθονα, 28% εισαγόμενα, 19% από μετάγγιση αίματος.

Στον Πίνακα 13 που ακολουθεί, παρουσιάζεται η σημαντική πτωτική πορεία του αριθμού των κρουσμάτων κατά τη δεκαετία 1963-1973 στην Ελλάδα.

Πίνακας 13. Αριθμός κρουσμάτων ανά έτος τη δεκαετία 1963-1973 στην Ελλάδα

Έτος	Αριθμός κρουσμάτων ελονοσίας
1963	76
1964	100
1965	75
1966	28
1967	27
1968	48
1969	38
1970	26
1971	60
1972	65
1973	35
Σύνολο	578

Αν και η ελονοσία καταπολεμήθηκε επιτυχώς και η Ελλάδα θεωρήθηκε ελεύθερη ελονοσίας, το γεγονός της ύπαρξης πληθυσμών ανωφελών κουνουπιών, των συχνών εισαγόμενων κρουσμάτων αλλά και της εμφάνισης αντοχής στα εντομοκτόνα, θα έπρεπε να αποτελεί έκτοτε παράγοντα επαγρύπνησης προς αποφυγή επανεισόδου και επανεγκατάστασης της νόσου αυτής, που για πολλά χρόνια επιβάρυνε τη Δημόσια Υγεία της χώρας.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

Για τη συγγραφή του κεφαλαίου αυτού, χρησιμοποιήθηκαν εικόνες και άλλες πληροφορίες από τα συγγράμματα:

- Λιβαδάς, Α. 1955. Η Ελονοσία. Ιστορία-Γεωγραφική κατανομή-Παρασιτολογία-Παθογένεια-Ιστοπαθολογία-Κλινική-Θεραπεία-Εντομολογία-Επιδημιολογία-Καταπολέμησης. Αθήναι.
- Λιβαδάς Α. και Σφάγγος, Ι. 1940. Η Ελονοσία εν Ελλάδι 1930-1940. ΤΥΠΟΙΣ «ΠΥΡΣΟΥ» Α.Ε. Αθήναι (Μέρος Α και Μέρος Β)

καθώς επίσης και από τις εξής δύο διδακτορικές διατριβές:

- Παγωνάκη Μ.Α. Εντομολογική και οροεπιδημιολογική μελέτη της κατάστασης της ελονοσίας στο Ν. Έβρου. Πανεπιστήμιο Θράκης, 2008
- Αβραμίδης Δ.Σ. Συμβολή εις την ιστορία και της επιδημιολογίας της ελονοσίας εν Ελλάδι (ιδία κατά την περίοδον 1963-1973). Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1975

Ταξινόμηση

Τα πλασμώδια ανήκουν στο παρασιτικό υποφύλο Apicomplexa του Βασιλείου των Protista. Έχουν βρεθεί πάνω από 200 είδη του γένους *Plasmodium* να παρασιτούν σε ερπετά, πτηνά και θηλαστικά. Στους ανθρώπους, όμως, η ελονοσία προκαλείται ως επί το πλείστον από τέσσερα είδη *Plasmodium*, το *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* και *P. malariae*. Ένα πέμπτο είδος, το *P. knowlesi*, σχετικά πρόσφατα αναγνωρίστηκε ότι προκαλεί λοιμώξεις στους ανθρώπους, κυρίως σε χώρες της βορειοανατολικής Ασίας. Έχουν παρατηρηθεί επίσης, ελάχιστα περιστατικά ελονοσίας από τα είδη *P. brasilianum*, *P. cynomology*, *P. cynomology bastianellii*, *P. inui*, *P. rhodiani*, *P. schwetzi*, *P. semiovale*, *P. simium* και *P. eylesi*, τα οποία είναι κυρίως παθογόνα των πιθήκων. Εικάζεται ότι σχεδόν όλα τα είδη που προσβάλλουν τον άνθρωπο μεταπήδησαν σε αυτόν από τους πιθήκους [1,2]. Όλα τα πλασμώδια της ελονοσίας έχουν παρόμοιους κύκλους ζωής, οι οποίοι αποτελούνται από ένα στάδιο εντός του εντόμου διαβιβαστή και από εξω-ερυθροκυτταρικό και ερυθροκυτταρικό στάδιο εντός του σπονδυλωτού ξενιστή. Ακολουθεί η κατάταξη των πλασμωδίων (Πίνακας 14).

Πίνακας 14. Ταξινόμηση πλασμωδίων [3,4]

Φύλο (Phylum)	Protozoa
Υποφύλο (Subphylum)	Apicomplexa
Κλάση (Class)	Sporozoa
Τάξη (Order)	Coccidia
Υποτάξη (Suborder)	Haemosporida
Οικογένεια (Family)	Plasmodiidae
Γένος (Genus)	<i>Plasmodium</i>

Όλα τα παράσιτα τα οποία ανήκουν στο φύλο Protozoa είναι μονοκύτταροι οργανισμοί. Διαθέτουν βλεφαρίδες, μικρονημάτια και σύστημα μικροσωληνίσκων, οργανίδια που τους παρέχουν τη δυνατότητα ενεργητικής κίνησης. Χαρακτηριστικό τους αποτελούν, όπως και στα περισσότερα παράσιτα, οι περίπλοκοι κύκλοι ζωής, που περιλαμβάνουν και σεξουαλικό στάδιο αναπαραγωγής. Αρκετά άλλα γνωστά παράσιτα ανήκουν στο φύλο Protozoa, όπως το παράσιτο *Cryptosporidium*, που ανήκει στην υποτάξη των Haemosporida [3]. Ο Πίνακας 15 δείχνει την ομαδοποίηση των πλασμωδίων.

Πίνακας 15. Ομαδοποίηση πλασμωδίων [4]

Ομάδα πλασμωδίων	Πλασμώδια που ανήκουν στην ομάδα
Ομάδα του τεταρταίου πυρετού	<i>P. malariae</i> , <i>P. brasilianum</i>
Ομάδα του καλοήθους τριταίου πυρετού	<i>P. vivax</i> , <i>P. cynomology</i> , <i>P. cynomology bastianellii</i>
Ομάδα του κακοήθους τριταίου	<i>P. (Laverania) falciparum</i>
Ομάδα Ovale	<i>P. ovale</i> , <i>P. simium</i>
Ομάδα Knowlesi	<i>P. knowlesi</i>

Το γονιδίωμα του πλασμωδίου

Έχει αναγνωσθεί το γονιδίωμα δύο ειδών *Plasmodium*, των *P. falciparum* και *P. yoelii yoelii*, ενώ έχουν δημοσιευτεί και βρίσκονται σε διάφορα στάδια ολοκλήρωσης τα γονιδιώματα των *P. vivax*, *P. knowlesi*, *P. cynomolgi* και *P. chabaudi chabaudi*, ενώ είναι σε εξέλιξη η ανάγνωση των γονιδιωμάτων των *P. gallicaneum* και *P. reichenowi* Dennis. Ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι 14 στα παθογόνα είδη *Plasmodium* που έχουν μελετηθεί, με παρόμοιο μέγεθος γονιδιώματος που κυμαίνεται μεταξύ 23 -27 Mb. Ο αριθμός των γονιδίων εκτιμάται σε περίπου 5.500 γονίδια, εκ των οποίων φαίνεται ότι τουλάχιστον το 77% είναι αυτόλογα μεταξύ των 5 ειδών. Σημαντική είναι η διαφορά στην αναλογία G+C που είναι σημαντικά μικρότερη στο *P. falciparum* (19,4) σε σχέση με το *P. vivax* (42,3), με τα άλλα 3 είδη να έχουν ενδιάμεσες τιμές. Η σημασία (εάν υπάρχει) αυτών των διαφορών δεν έχει διευκρινιστεί [5].

Το γονιδίωμα του *P. vivax* έχει μέγεθος ~26,8 Mb. Παρουσιάζει σημαντικό βαθμό ομοιότητας με το *P. falciparum*, αν και φαίνεται ότι είναι περισσότερο συγγενές με το *P. cynomolgi* και το *P.*

knowlesi. Σύγκριση των γονιδίων του *P. vivax* με το *P. falciparum*, δείχνει ότι τα δύο είδη έχουν περίπου το ίδιο μεταβολικό δυναμικό και αυτό ισχύει και για τον απικοπλάστη, αν και έχουν εντοπιστεί κάποιες διαφοροποιήσεις [5].

Ανοσολογική απάντηση

Το παράσιτο της ελονοσίας κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του εκφράζει μία μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνών, ανάλογα με το στάδιο ανάπτυξης στο οποίο βρίσκεται κάθε φορά. Οι πρωτεΐνες αυτές συνεχώς μεταβάλλονται, καθιστώντας ιδιαίτερα δύσκολη την ανάπτυξη αναμνηστικής ανοσολογικής απάντησης σε μία νέα λοίμωξη. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί αποτελεσματικό εμβόλιο κατά της ελονοσίας. Όπως σε όλες τις νόσους, η ανοσία κατά της ελονοσίας διακρίνεται σε φυσική ή εγγενή και επίκτητη ανοσία.

Η φυσική ανοσία στην ελονοσία δεν διαφέρει από αυτή των υπόλοιπων νόσων και ορίζεται ως η έμφυτη αντίσταση του ξενιστή στην εγκατάσταση της λοίμωξης, σε συνδυασμό με την άμεση αποτρεπτική απάντηση εναντίον της εισόδου των παρασίτων. Η φυσική ανοσία είναι παρούσα στον ξενιστή και δεν εξαρτάται από προηγούμενες λοιμώξεις. Ειδικά για την ελονοσία, στους μηχανισμούς που ανήκουν στη φυσική ανοσία περιλαμβάνονται παραλλαγές της δομής της αιμοσφαιρίνης ή ορισμένων ενζύμων, που προσφέρουν προστασία από τη λοίμωξη και από τη σοβαρή νόσο. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η έλλειψη του αντιγόνου Duffy των ερυθρών αιμοσφαιρίων που προστατεύει από τη λοίμωξη με *P. vivax*. Ο παραπάνω φαινότυπος επικρατεί στην Αφρική, γεγονός που ευθύνεται για τη φαινομενική εξαφάνιση του συγκεκριμένου παρασίτου από την ήπειρο. Επίσης, οι θαλασσαιμίες (50% μείωση της λοίμωξης), η ομόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια C (90% μείωση), η αιμοσφαιρινοπάθεια E και η φορεία ελλειπτοκυττάρωσης φαίνεται να προστατεύουν από λοιμώξεις τόσο από *P. falciparum* όσο και από *P. vivax*. Τέλος, ανεπάρκεια της γλυκοζο-6-φωσφορικής δεϋδρογονάσης (G6PD) (50% προστασία) και δρεπανοκυτταρική αναιμία (90% προστασία) προσφέρουν προστασία διαφορετικού βαθμού από τη σοβαρή ελονοσία [6,7].

Κατά την είσοδο των παρασίτων στον οργανισμό προκαλείται άμεση, μη ειδική απάντηση, με σκοπό τον περιορισμό της νόσου. Η κυτταρική ανοσία είναι αυτή που παίζει το σημαντικότερο ρόλο και ιδιαίτερα τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK, natural killers). Τα NK-κύτταρα βρίσκονται στο αίμα, σε δευτερεύοντα λεμφικά όργανα καθώς και σε περιφερικούς μη λεμφικούς ιστούς. Έχει αποδειχθεί ότι μετά την είσοδο των παράσιτων στον οργανισμό, αυξάνονται σε αριθμό και καταστρέφουν ερυθρά μολυσμένα με *P. falciparum*. Επίσης, παράγουν ιντερφερόνη-γ σε απάντηση στη μόλυνση με *P. falciparum*, ενεργοποιώντας έτσι τα μακροφάγα. Εκτός από τη φυσική ανοσία, τα NK-κύτταρα είναι εξίσου σημαντικά στην εκκίνηση και ανάπτυξη της επίκτητης ανοσίας καθώς επάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών χημειοκινών, όπως ιντερλευκίνη-8, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί άλλα κύτταρα. Τα δένδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα, τα γδ T-κύτταρα και τα NK T-κύτταρα αντιλαμβάνονται την παρουσία του παρασίτου και συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση. Τα NK T-κύτταρα θεωρούνται, επίσης, δυνητικοί αναστολείς του ηπατικού σταδίου ανάπτυξης του παρασίτου σε ποντίκια *in vitro*. NK1.1 CD4 T-κύτταρα ποντικών έχει βρεθεί ότι ρυθμίζουν την απάντηση των IgG αντισωμάτων στην γλυκοζυλο-φωσφατυδυλ-ινοσιτόλη του *P. falciparum* και αυτό μπορεί να είναι σημαντικό για τον ταχύ, ειδικό έλεγχο του παρασίτου, που είναι μη ελεγχόμενος από το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (MHC). Τέλος, αναφορικά με το ρόλο της χυμικής ανοσίας, η ελονοσία προκαλεί την παραγωγή μη ειδικών ανοσοσφαιρινών, αλλά η σημασία της εν λόγω πολυκλωνικής ενεργοποίησης των B-κυττάρων για τη φυσική ανοσία δεν είναι γνωστή [4,8-10].

Η επίκτητη ανοσία κατά της ελονοσίας αναπτύσσεται μετά από λοίμωξη και η προστατευτική της επάρκεια ποικίλλει, εξαρτώμενη από τα χαρακτηριστικά του ξενιστή, τον τόπο διαμονής και τον αριθμό των λοιμώξεων. Υπάρχουν τρεις τύποι επίκτητης ανοσίας: α) η ανοσία κατά της νόσου (η οποία προστατεύει από τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου), β) η ανοσία κατά του παρασίτου (προστατεύει από την υψηλή παρασιταιμία) και γ) η ανοσία «στεριρότητας» (sterilizing immunity, προστατεύει από νέα λοίμωξη διατηρώντας μία χαμηλού βαθμού ασυμπτωματική παρασιταιμία). Η μόλυνση με το παράσιτο της ελονοσίας σε μη ανοσοποιημένο άτομο οδηγεί στην εμφάνιση οξείας κλινικής νόσου, ακόμη και αν ο αριθμός των παρασίτων στο αίμα είναι χαμηλός. Η λοίμωξη μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρής μορφής νόσο με επακόλουθο ακόμη και θάνατο. Μετά όμως από δύο ακόμη ή και περισσότερες λοιμώξεις, αναπτύσσεται μία κατάσταση προάσπισης κατά της νόσου, η

5. Το παράσιτο και ο κύκλος μετάδοσης της ελονοσίας

οποία καταστέλλει την οξύτητα των κλινικών εκδηλώσεων ακόμη και παρουσία υψηλής παρασιταιμίας, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής νόσου. Συχνές και πολλαπλές λοιμώξεις οδηγούν με αργό ρυθμό στην ανάπτυξη ανοσίας κατά του παρασίτου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα πολύ χαμηλή ή μη ανιχνεύσιμη παρασιταιμία. Η ανοσία «στεριότητας», αν και ποτέ δεν επιτυγχάνεται πλήρως, έχει ως αποτέλεσμα υψηλό βαθμό ανοσολογικής ανταπόκρισης, χαμηλά επίπεδα παρασιταιμίας και ασυμπτωματική κατάσταση φορείας [6,7].

Η απόκτηση ειδικής ανοσίας έναντι της ελονοσίας είναι εξαιρετικά αργή και όχι ιδιαίτερα αποτελεσματική. Αυτό οφείλεται τόσο στην παρουσία ποικίλων αντιγονικά στελεχών σε μία περιοχή, όσο και στην ύπαρξη πολυμορφικών αντιγονικών επιτόπων κατά τη διάρκεια μίας λοίμωξης. Ο ξενιστής έτσι υποχρεώνεται να αναπτύξει ανοσολογική απάντηση έναντι πολλών και διαφορετικών αντιγονικών επιτόπων. Παρ' όλα αυτά, η απάντηση είναι εξειδικευμένη τόσο κατά του είδους όσο και κατά του στελέχους του παράσιτου. Στον Πίνακα 16 καταγράφονται τα αντιγόνα-στόχοι των ανοσολογικών μηχανισμών.

Πίνακας 16. Αντιγόνα-στόχοι των ανοσολογικών μηχανισμών [3]

Στάδιο	Αντιγόνα επιφανείας	Διαλυτά αντιγόνα
1. Σποροζωίτες	circumsporozoite protein (CSP)*	thrombospondin-related adhesive protein (TRAP)
2. Ηπατικά στάδια	liver stage antigen 1 (LSA-1) liver stage antigen 3 (LSA-3)	exported protein-1 (EXP-1)
3. Μεροζωίτες	merozoite surface protein 1 (MSP-1)* merozoite surface protein 2 (MSP-2)* merozoite surface protein 3 (MSP-3) merozoite surface protein 4 (MSP-4) merozoite surface protein 5 (MSP-5)	rhoptry-associated protein-1 (RAP-1) apical membrane antigen 1 (AMA-1)* glutamate-rich protein (GLURP)* erythrocyte-binding antigen (EBA-175) serine-rich antigen (SERA) ring-infected erythrocyte surface antigen (RESA)
4. Μολυσμένα ερυθρά	erythrocyte membrane protein (PfEMP1)*	
5. Γαμετοκύτταρα	Pfs 230 Pfs 48/45	
6. Γαμέτες	Pfg25/27 Pfs25/28 Pvs25/28	

* Αντιγόνα γνωστά για τον εξαιρετικό τους πολυμορφισμό

Στις ενδημικές περιοχές, η επίκτητη ανοσία αναπτύσσεται σε πολύ μικρή ηλικία. Στις περιοχές αυτές τα παιδιά που γεννιούνται από ανοσοποιημένες μητέρες προστατεύονται από τη νόσο κατά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής τους από τα μητρικά αντισώματα. Αυτή την παροδική ανοσία διαδέχονται ένα με δύο χρόνια αυξημένης ευαισθησίας και ακολουθεί η απόκτηση ενεργούς ανοσίας. Ο κίνδυνος εγκεφαλικής ελονοσίας βαίνει αυξανόμενος μέχρι την ηλικία των δύο ετών. Μέχρι τα πέντε έτη εξαιτίας των επαναλαμβανόμενων και συχνών λοιμώξεων, η σοβαρότητα της κλινικής νόσου μειώνεται και ταυτόχρονα μειώνονται κάθετα και τα ποσοστά θνητότητας. Μέχρι την ενηλικίωση, οι περισσότεροι κάτοικοι των ενδημικών περιοχών έχουν αποκτήσει ανοσία «στεριότητας». Αντίθετα, άτομα που διαμένουν σε μη ενδημικές περιοχές αποκτούν μερική μόνο ανοσία [4,6,7,11]. Συμπερασματικά, το επίπεδο της ανοσίας κατά της ελονοσίας επηρεάζει την κλινική έκβαση της νόσου, ανάλογα με την περιοχή διαμονής και την ηλικία του ασθενούς.

Η επίκτητη ανοσία έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται τόσο από το στέλεχος όσο και από το στάδιο ανάπτυξης του παράσιτου. Έχει τεκμηριωθεί επίκτητη ανοσία κατά ποικίλων αντιγόνων του παρασίτου στο προ-ερυθροκυτταρικό (σποροζωίτης), ασεξουαλικό ερυθροκυτταρικό (μεροζωίτης) και σεξουαλικό στάδιο (γαμετοκύτταρα), όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 16. Η φυσική έκθεση στους σποροζωίτες δεν επάγει πλήρη ανοσία, αλλά περιορίζει μόνο τον αριθμό των παρασίτων, μειώνοντας έτσι τη νοσηρότητα και θνητότητα. Στόχος της επίκτητης ανοσίας είναι οι ασεξουαλικές

ερυθροκυτταρικές μορφές και κυρίως οι εξωκυτταρικοί κυκλοφορούντες μεροζωΐτες. Αν και το προ-ερυθροκυτταρικό στάδιο αποτελεί επίσης στόχο της ανοσολογικής απάντησης, εντούτοις, η εισβολή των σποροζωιτών ή η ενδοηπατική ανάπτυξη του παρασίτου δεν καταστέλλονται αποτελεσματικά [7]. Η επίκτητη ανοσία είναι κυρίως χυμική και επάγει τόσο πολυκλωνική όσο και ειδική μονοκλωνική παραγωγή ανοσοσφαιρίνων, κυρίως IgM και IgG. Περίπου το 5% αυτών των αντισωμάτων είναι ειδικά του γένους και του σταδίου, τα οποία αντιδρούν με μία ευρεία ποικιλία παρασιτικών αντιγόνων. Παθητική ανοσοποίηση με μεταφορά IgG από ανοσοποιημένους δότες ενδέχεται να προσφέρει προστασία, μειώνοντας την παρασιταίμια. Σε περίπτωση επανειλημμένης έκθεσης στο παράσιτο, παρατηρείται αύξηση τόσο της ολικής IgE όσο και των IgE αντιελονοσιακών αντισωμάτων, άρα επικράτηση της Th2 ανοσολογικής απόκρισης των Τ-λεμφοκυττάρων. Τα επίπεδα της IgE είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με εγκεφαλική ελονοσία ή άλλες μορφές σοβαρής νόσου συγκρινόμενα με ασθενείς με ανεπίπλεκτα ελονοσία. Η παθογενετική επίδραση της IgE κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στην υπερπαραγωγή εντός των τριχοειδών παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF, Tumor Necrosis Factor) και μονοξειδίου του αζώτου, λόγω εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν IgE [4].

Τα αντισώματα μετά τη σύνδεσή τους με τους μεροζωΐτες αναστέλλουν την εισβολή τους στα ερυθρά αιμοσφαίρια και την ανάπτυξή τους εντός αυτών. Επίσης, η σύνδεση των αντισωμάτων με τα μολυσμένα ερυθρά (οψωνινοποίηση) προάγει την καταστροφή τους στο σπλήνα και αυξάνει σημαντικά τη φαγοκυττάρωσή τους ή την καταστροφή τους από τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Η αλληλεπίδραση των οψωνοποιημένων ερυθρών με τα παραπάνω ανοσοδραστικά κύτταρα επάγει και την απελευθέρωση παραγόντων όπως ο TNF, ο οποίος αφενός είναι εξαιρετικά τοξικός για τα παράσιτα, αφετέρου μπορεί να προκαλέσει ιστικές βλάβες [4].

Η κυτταρική ανοσία στην επίκτητη ανοσία προστατεύει τόσο από τα προ-ερυθροκυτταρικά όσο και από τα ερυθροκυτταρικά στάδια του παρασίτου. Τα CD4 T-κύτταρα είναι απαραίτητα για την προστασία από τα ασεξουαλικά στάδια. Δεν είναι όμως το ίδιο ξεκάθαρος και ο ρόλος των CD8 T-κυττάρων, τα οποία εντούτοις υπεισέρχονται στην προερυθροκυτταρική ανοσία και συνεισφέρουν στην προστασία κατά της σοβαρής ελονοσίας. Έχει προταθεί ότι τα CD8 T-κύτταρα παίζουν κυρίως κατασταλτικό ρόλο στην οξεία ελονοσία. Καθώς τα ερυθροκύτταρα του ανθρώπου δεν εκφράζουν MHC αντιγόνα, τα CD8 κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα δε συμμετέχουν στην άμυνα κατά των παρασίτων στο ερυθροκυτταρικό στάδιο [4].

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η ελονοσία προκαλεί σημαντική ανοσοκαταστολή του ξενιστή. Η αιμοζωΐνη των προσβεβλημένων ερυθρών θεωρείται ότι αναστέλλει την ωρίμανση των αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων, μειώνοντας έτσι την αλληλεπίδρασή τους με τα T-κύτταρα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την ανοσοκαταστολή. Κατά συνέπεια, αυξάνεται τόσο ο κίνδυνος δευτεροπαθών λοιμώξεων (όπως μη-τυφοειδική σαλμονέλλωση, λοίμωξη από ιό έρπητα ζωστήρα, από ιό ηπατίτιδας Β, από ιό Moloney της λευχαιμίας των ποντικών και λοιμώξεις από νηματέλμινθες) όσο και η πιθανότητα επανενεργοποίησης υποκείμενων λοιμώξεων (όπως λοιμώδους μονοπυρήνωσης από τον ιό Epstein-Barr), ενώ μείωση της ανοσολογικής απόκρισης σε ορισμένα εμβόλια είναι επίσης πιθανή [12]. Η επίκτητη ανοσία κατά της ελονοσίας δε διαρκεί πολύ. Απουσία επαναλοίμωξης για έξι μήνες ως ένα χρόνο καθιστά την επίκτητη ανοσία μη αποτελεσματική και το άτομο γίνεται και πάλι ευάλωτο σε μία λοίμωξη. Η ανοσία καθίσταται λιγότερο αποτελεσματική κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εξαιτίας της φυσιολογικής ανοσοκαταστολής και η έγκυος είναι πιο ευπαθής στην ελονοσία και στις επιπλοκές της [7]. Η ανοσοκαταστολή στο HIV/AIDS επίσης αυξάνει τον κίνδυνο νόσησης από ελονοσία, εμφάνισης επιπλοκών ακόμη και θανάτου [13].

Στελέχη βραδείας επώασης *P. vivax*

Αν και τυπικά αναφέρεται ότι ο χρόνος επώασης του *P. vivax* στον άνθρωπο είναι περίπου δύο εβδομάδες, έχει διαπιστωθεί από τον προηγούμενο αιώνα ότι ο χρόνος αυτός δεν είναι ο ίδιος για όλα τα στελέχη. Σήμερα θεωρείται ότι υπάρχουν στελέχη του *P. vivax*, τα οποία έχουν περίοδο αρκετών μηνών μεταξύ μόλυνσης και εμφάνισης της νόσου (temperate climate *P. vivax*). Το παραπάνω φαινόμενο θεωρείται ότι είναι προσαρμογή του παρασίτου σε κλίματα που έχουν ψυχρές περιόδους, κατά τις οποίες δεν υπάρχουν οι διαβιβαστές, καθώς η νόσος και συνεπώς η κυκλοφορία του παρασίτου στο αίμα συμβαίνει όταν οι διαβιβαστές είναι πάλι δραστήριοι, οπότε

5. Το παράσιτο και ο κύκλος μετάδοσης της ελονοσίας

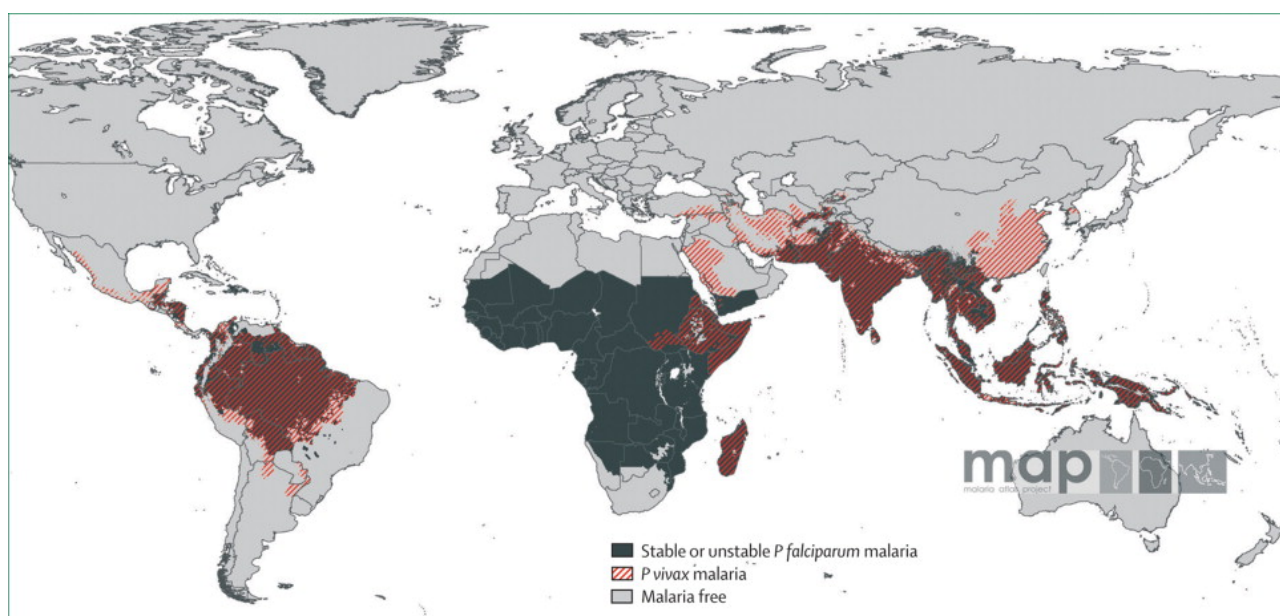
και αυξάνουν οι πιθανότητες μετάδοσης. Παράλληλα, αναφέρονται και προσαρμογές για την σπορογονία του παρασίτου σε χαμηλότερες θερμοκρασίες [14].

Γεωγραφική κατανομή των πλασμοδίων

Στην Αφρική, το 85% των κρουσμάτων ελονοσίας οφείλονται στο *P. falciparum*. Παρ' όλα αυτά, το *P. vivax* είναι προς το παρόν το πιο διαδεδομένο παγκοσμίως και απαντάται κυρίως στην Ασία, Κεντρική και Νότια Αμερική, και στη Μέση Ανατολή, όπου το 70-90% των κρουσμάτων ελονοσίας οφείλονται στο είδος αυτό και το υπόλοιπο ποσοστό κυρίως στο *P. falciparum* [1,4]. Το *P. malariae* προκαλεί σποραδικές λοιμώξεις στην Αφρική, σε μέρη της Ινδίας, στο Δυτικό Ειρηνικό Ωκεανό και τη Νότια Αμερική, ενώ το *P. ovale* περιορίζεται σε τροπική Αφρική, Νέα Γουινέα και Φιλιππίνες [4]. Λοιμώξεις από *P. knowlesi* έχουν αναφερθεί μόνο σε νοτιοανατολικές Ασιατικές χώρες, όπως Μαλαισία, Ταϊλάνδη, Βιετνάμ, Μιανμάρ και Φιλιππίνες [4]. Αναλύσεις του μιτοχονδριακού γενετικού υλικού (mtDNA) αποκάλυψαν ότι το *P. knowlesi* προέρχεται από ένα προγονικό παρασιτικό πληθυσμό που προϋπήρχε της ανθρώπινης εγκατάστασης στη Νοτιοανατολική Ασία και ότι η ελονοσία από *P. knowlesi* ήταν αρχικά ζωνόσος, με τους άγριους πιθήκους να λειτουργούν ως δεξαμενή της νόσου [15]. Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 17) καταγράφεται η γεωγραφική κατανομή των πλασμοδίων παγκοσμίως [4], ενώ η Εικόνα 13 απεικονίζει την κατανομή των δύο σημαντικότερων πλασμοδίων (*P. falciparum* και *P. vivax*) παγκοσμίως.

Πίνακας 17. Παγκόσμια γεωγραφική κατανομή πλασμοδίων

Είδος πλασμοδίου	Γεωγραφική κατανομή
<i>P. falciparum</i>	80-90% κρουσμάτων στην Αφρική, 40-50% στο Δ. Ειρηνικό και ΝΑ Ασία, 4-30% στη Ν. Ασία, Ν. Αμερική και υπόλοιπη τροπική ζώνη
<i>P. vivax</i>	70-90% κρουσμάτων στην Ασία και Ν. Αμερική, 50-60% στη ΝΑ Ασία και Δ. Ειρηνικό, 1-10% στην Αφρική
<i>P. ovale</i>	8% κρουσμάτων στην Αφρική, απομακρυσμένα κρούσματα στην Ασία
<i>P. malariae</i>	2-3% στην Αφρική, σποραδικά στην Ασία και Ν. Αμερική
<i>P. knowlesi</i>	Αναφερόμενο στη ΝΑ Ασία, 70% κρουσμάτων σε κάποιες από αυτές τις περιοχές



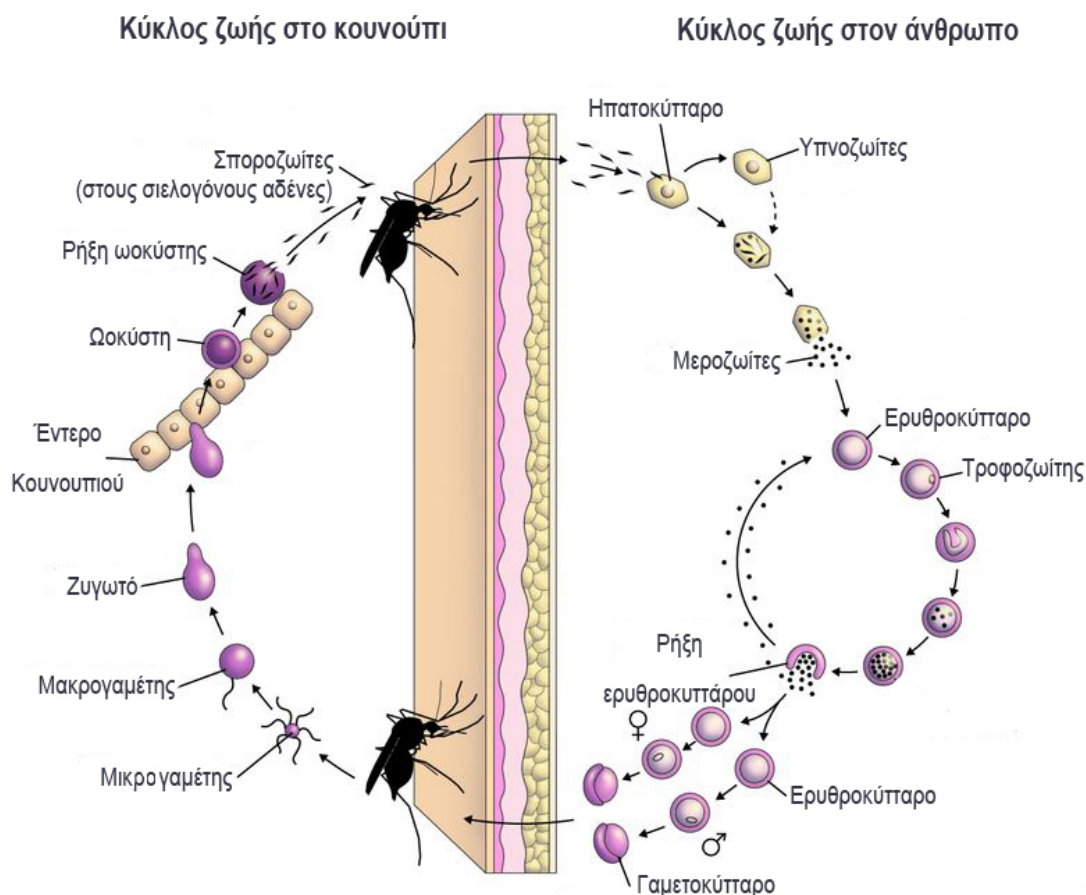
Εικόνα 13. Παγκόσμια γεωγραφική κατανομή των *P. falciparum* και *P. vivax* [Πηγή: Malaria Atlas Project]

Ο κύκλος μετάδοσης

Το παράσιτο της ελονοσίας χαρακτηρίζεται από ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο κύκλο ζωής, ο οποίος εξελίσσεται σε πολλά στάδια τόσο εντός του κουνουπιού-διαβιβαστή όσο και εντός του ανθρώπου-ξενιστή, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 14. Τα τρία στάδια του κύκλου ζωής του πλασμοδίου είναι:

1. Μόλυνση του ανθρώπου με σποροζώιτες
2. Ασεξουαλική αναπαραγωγή
3. Σεξουαλική αναπαραγωγή

Τα δύο πρώτα στάδια λαμβάνουν χώρα αποκλειστικά μέσα στον οργανισμό του ανθρώπου-ξενιστή, ενώ το τρίτο στάδιο ξεκινά εντός του ανθρωπίνου σώματος και ολοκληρώνεται εντός του κουνουπιού [3]. Η μόλυνση του ανθρώπου ξεκινά όταν ένα μολυσμένο θηλυκό ανωφέλες κουνούπι τσιμπά ένα άτομο και εγχύει το μολυσμένο με σποροζώιτες σιέλό του εντός της κυκλοφορίας του αίματος. Ο σιέλος δρα ως αντιπηκτικός παράγοντας για το αίμα που το κουνούπι επιθυμεί να αναρροφήσει. Αυτό είναι το πρώτο στάδιο στον κύκλο ζωής του πλασμοδίου (στάδιο μόλυνσης). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως μια μεγάλη ποσότητα σποροζωιτών ενοφθαλμίζονται σε ανάγγιες περιοχές του δέρματος [16]. Μερικοί εξ αυτών μπορεί να καταστραφούν από μακροφάγα, ενώ άλλοι εισέρχονται στους λεμφαδένες οδηγώντας σε δραστηριοποίηση του ανοσολογικού συστήματος [4]. Από την άλλη μεριά, μπορεί να προκύψει μια πρώιμη ανοσολογική καταστολή επηρεάζοντας έτσι την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή σε μελλοντική επαναμόλυνση, καθώς και σε πιθανό εμβολιασμό με ένα προ-ερυθροκυτταρικό εμβόλιο [17].



Εικόνα 14. Κύκλος ζωής του πλασμοδίου
[Πηγή: JHSPHOPEN coursewear]

Το επόμενο στάδιο στον κύκλο ζωής της ελονοσίας είναι αυτό της ασεξουαλικής αναπαραγωγής, που χωρίζεται σε δύο φάσεις: την προερυθροκυτταρική (ή πιο σωστά εξωερυθροκυτταρική) και την ερυθροκυτταρική φάση. Εντός μόλις 30-60 λεπτών από τη στιγμή του ενοφθαλμισμού των

5. Το παράσιτο και ο κύκλος μετάδοσης της ελονοσίας

παρασίτων, οι σποροζώιτες βρίσκουν το δρόμο τους μέσω της κυκλοφορίας του αίματος προς τον πρώτο τους στόχο, το ήπαρ. Οι σποροζώιτες εισέρχονται στα ηπατοκύτταρα και ξεκινούν να διαιρούνται σχηματίζοντας τους σχιστοζώιτες σε 6-7 ημέρες [3]. Κάθε σχιστοζώιτης δίνει γένεση σε χιλιάδες μεροζώιτες (εξωερυθροκυτταρική σχιζογονία), που έπειτα απελευθερώνονται εντός της αιματικής κυκλοφορίας, σηματοδοτώντας το τέλος της εξωερυθροκυτταρικής φάσης του ασεξουαλικού σταδίου αναπαραγωγής. Αξίζει να αναφερθεί ότι, όσον αφορά στα πλασμώδια *P. vivax* και *P. ovale*, οι σποροζώιτες μπορεί να μην ακολουθήσουν την οδό της άμεσης αναπαραγωγής, αλλά να παραμείνουν σε μια φάση ύπνωσης (υπνοζώιτες) εντός του ήπατος. Οι υπνοζώιτες αυτοί μπορεί να ενεργοποιηθούν μετά από αρκετό χρονικό διάστημα, προκαλώντας ετεροχρονισμένη εμφάνιση της νόσου ή μελλοντικές υποτροπές, εισερχόμενοι (ως μεροζώιτες πλέον) στην κυκλοφορία του αίματος μετά από εβδομάδες, μήνες ή ακόμη και χρόνια [3,4,18]. Η εξωερυθροκυτταρική φάση δεν είναι παθογόνος και δεν οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων ή σημείων της νόσου. Η διάρκειά της δεν είναι η ίδια για όλα τα είδη παρασίτου της ελονοσίας. Ο Πίνακας 18 δείχνει τον απαιτούμενο χρόνο για την ολοκλήρωση αυτής της φάσης για το κάθε είδος πλασμωδίου.

Πίνακας 18. Διάρκεια εξωερυθροκυτταρικής φάσης [3,4]

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. knowlesi</i>
Διάρκεια εξωερυθροκυτταρικής φάσης (ημέρες)	6-8	9	14-16	5-7	8-9

Οι μεροζώιτες που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος, κατευθύνονται προς το δεύτερό τους στόχο, τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Καθώς εισέρχονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, σηματοδοτούν την έναρξη της ερυθροκυτταρικής φάσης. Το πρώτο κυτταρικό στάδιο μετά την είσοδο στα ερυθροκύτταρα είναι η δακτυλιοειδής μορφή (ring stage), που εξελίσσεται σε τροφοζώιτη. Οι τροφοζώιτες δεν έχουν τη δυνατότητα να πέψουν την αίμη την οποία μετατρέπουν σε αιμοζώινη και πέπτουν τη σφαιρίνη που χρησιμοποιείται ως πηγή αμινοξέων για την αναπαραγωγή τους [3]. Το επόμενο κυτταρικό στάδιο είναι ο ερυθροκυτταρικός σχιστοζώιτης (αρχικά ανώριμος και στη συνέχεια ώριμος σχιστοζώιτης). Κάθε ώριμος σχιστοζώιτης δίνει γένεση σε μια καινούρια γενεά μεροζωιτών (ερυθροκυτταρική σχιζογονία) που, μετά τη ρήξη των ερυθροκυττάρων, απελευθερώνονται εντός της κυκλοφορίας του αίματος προκειμένου να εισβάλουν σε άλλα ερυθροκύτταρα. Αυτή είναι η στιγμή της εμφάνισης παρασιταιμίας και των κλινικών εκδηλώσεων [3,4]. Η ηπατική φάση συμβαίνει μόνο μία φορά, ενώ η ερυθροκυτταρική φάση υπόκειται σε πολλαπλούς κύκλους. Η απελευθέρωση μεροζωιτών μετά από κάθε τέτοιο κύκλο ευθύνεται για τα πυρετικά κύματα, όπως δείχνει ο Πίνακας 19 που ακολουθεί:

Πίνακας 19. Διάρκεια ερυθροκυτταρικού κύκλου και τύπος πυρετού ανά είδος πλασμωδίου

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Διάρκεια ερυθροκυτταρικού κύκλου (ώρες)	48	50	48	72	24
Τύπος πυρετού	τριταίος	τριταίος	τριταίος	τεταρταίος	Διαλείπων καθημερινός

Μικρό ποσοστό των ενδοερυθροκυτταρικών παρασίτων δεν προχωρούν σε σχιζογονία, αλλά διαφοροποιούνται σε αρσενικά και θηλυκά γαμετοκύτταρα, που αποτελούν μη παθογόνο μορφή του παρασίτου [4]. Όταν ένα θηλυκό ανωφελές κουνούπι τσιμπά ένα μολυσμένο άτομο, αναρροφά αυτά τα γαμετοκύτταρα με το γεύμα αίματος (τα κουνούπια μπορούν να μολυνθούν μόνο αν έχουν γεύμα στη διάρκεια της περιόδου κυκλοφορίας γαμετοκυττάρων στην ανθρώπινη αιματική κυκλοφορία). Τα γαμετοκύτταρα, στη συνέχεια, ωριμάζουν και σχηματίζουν τους μικρογαμέτες (αρσενικά γαμετοκύτταρα) και μακρογαμέτες (θηλυκά γαμετοκύτταρα), στη διάρκεια μιας

διαδικασίας γνωστής ως γαμετογένεσης. Ο απαιτούμενος χρόνος για την ωρίμανση των γαμετοκυττάρων διαφέρει για κάθε είδος πλασμωδίου: 3-4 ημέρες για τα πλασμώδια *P. vivax* και *P. ovale*, 6-8 ημέρες για το *P. malariae* και 8-10 ημέρες για το *P. falciparum* [3]. Εντός του πεπτικού συστήματος του κουνουπιού, ο πυρήνας του μικρογαμετοκυττάρου διαιρείται τρεις φορές, παράγοντας οκτώ μαστιγοφόρους μικρογαμέτες, ενώ στα μακρογαμετοκύτταρα λαμβάνει χώρα εκβολή πολικών σωματίων προς σχηματισμό μακρογαμετών. Κάθε μικρογαμέτης γονιμοποιεί ένα μακρογαμέτη, σχηματίζοντας ένα ζυγωτό. Το ζυγωτό, μετά τη σύντηξη των πυρήνων και τη γονιμοποίηση, μετατρέπεται στο λεγόμενο ωοκινέτη (ookinete). Ο ωοκινέτης, έπειτα, διαπερνά το τοίχωμα του εντέρου του κουνουπιού, όπου εγκυστεύεται σε μια μορφή γνωστή ως ωοκύστη. Εντός της ωοκύστης, ο πυρήνας του ωοκινέτη διαιρείται, παράγοντας χιλιάδες σποροζωίτες. Αυτό είναι το τέλος του τρίτου σταδίου (στάδιο σεξουαλικής αναπαραγωγής-σπορογονία). Η σπορογονία διαρκεί συνήθως 8-15 ημέρες. Ο Πίνακας 20 παρακάτω, δείχνει τη διάρκεια της σπορογονίας για το κάθε είδος.

Πίνακας 20. Διάρκεια σπορογονίας ανά είδος πλασμωδίου

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Διάρκεια σπορογονίας (ημέρες)	8-10	12-14	14-16	9-10

Η ωοκύστη διαρρηγνύεται και οι μεροζωίτες απελευθερώνονται εντός της κοιλότητας του κουνουπιού, βρίσκοντας το δρόμο τους προς τους σιελογόνους αδένες, αλλά μόνο λίγες εκατοντάδες αυτών των σποροζωιτών καταφέρνουν να εισέλθουν [3]. Έτσι, όταν το προαναφερθέν μολυσμένο κουνούπι τσιμπήσει ξανά, εγχύει το μολυσμένο σιέλο του εντός του επόμενου θύματος σηματοδοτώντας την έναρξη ενός νέου κύκλου ζωής.

Περίοδος επώασης

Η περίοδος επώασης είναι ο χρόνος μεταξύ της έκθεσης στον παθογόνο οργανισμό και της εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Στην ελονοσία, υποδεικνύει το χρονικό διάστημα μεταξύ της εισόδου των σποροζωιτών στην αιματική κυκλοφορία και της ρήξης των μολυσμένων ερυθροκυττάρων. Είναι διαφορετικός για το κάθε πλασμώδιο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21. Διάρκεια περιόδου επώασης ανά είδος πλασμωδίου

Είδος πλασμωδίου	Περίοδος επώασης (ημέρες)
<i>P. vivax</i>	12-17 ή και μέχρι 6-12 μήνες
<i>P. ovale</i>	16-18 ή και περισσότερο
<i>P. malariae</i>	18-40 ή και περισσότερο
<i>P.falciparum</i>	9-14

Επισημάνσεις:

- Μετά από επανειλημμένες προσβολές από ελονοσία, αναπτύσσεται μία κατάσταση προάσπισης κατά της νόσου
- Το μεγαλύτερο ποσοστό κρουσμάτων ελονοσίας στην Αφρική οφείλεται σε *P. falciparum*, ενώ στην Ασία σε *P. vivax*.
- Ο κύκλος ζωής του παρασίτου της ελονοσίας είναι περίπλοκος, με πολλά στάδια και φάσεις.
- Η παθογόνος φάση είναι η ερυθροκυτταρική, όταν απελευθερώνονται οι μεροζωΐτες στην κυκλοφορία του αίματος, οδηγώντας σε παρασιταιμία.
- Κάθε ερυθροκυτταρικός κύκλος καταλήγει σε απελευθέρωση νέων μεροζωΐτων και σε εκδήλωση πυρετικού κύματος.
- Το κουνούπι μολύνεται μόνο αν τσιμπήσει ένα άτομο στη φάση της γαμετοκυτταραιμίας.
- Μορφές των παρασίτων *P. vivax* και *P. ovale* μπορούν να παραμείνουν σε φάση ύπνωσης στο ήπαρ για μακρύ χρονικό διάστημα και οδηγούν στην εμφάνιση υποτροπών μέχρι και αρκετά έτη μετά από την αρχική νόσο.
- Άτομα που προέρχονται από ενδημικές για την ελονοσία περιοχές, λόγω της επανειλημμένης έκθεσης στη νόσο από μικρή ηλικία, μπορεί να εμφανίσουν υποτροπή της κλινικής νόσου με πολύ λίγα ή καθόλου και συμπτώματα.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Rich, S.M.; Ayala, F.J., Evolutionary origins of human malaria. In *Malaria: Genetic and evolutionary aspects*, Dronamraju, K.R.; Arese, P., Eds. Springer US: New York, 2006; pp 125-146.
2. Daneshvar, C.; Davis, T.M.; Cox-Singh, J.; Rafa'ee, M.Z.; Zakaria, S.K.; Divis, P.C.; Singh, B., Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection. *Clin Infect Dis* **2009**, *49*, 852-860.
3. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential malariaology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
4. Malaria Site. <http://www.malariasite.com/>
5. Carlton, J.M.; Adams, J.H.; Silva, J.C.; Bidwell, S.L.; Lorenzi, H.; Caler, E.; Crabtree, J.; Angiuoli, S.V.; Merino, E.F.; Amedeo, P., et al., Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nature* **2008**, *455*, 757-763
6. Carter, R.; Mendis, K.N., Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin Microbiol Rev* **2002**, *15*, 564-594.
7. Doolan, D.L.; Dobano, C.; Baird, J.K., Acquired immunity to malaria. *Clin Microbiol Rev* **2009**, *22*, 13-36.
8. Mannoor, M.K.; Weerasinghe, A.; Halder, R.C.; Reza, S.; Morshed, M.; Ariyasinghe, A.; Watanabe, H.; Sekikawa, H.; Abo, T., Resistance to malarial infection is achieved by the cooperation of nk1.1(+) and nk1.1(-) subsets of intermediate tcr cells which are constituents of innate immunity. *Cell Immunol* **2001**, *211*, 96-104.
9. Stevenson, M.M.; Riley, E.M., Innate immunity to malaria. *Nat Rev Immunol* **2004**, *4*, 169-180.
10. Ariyasinghe, A.; Morshed, S.R.; Mannoor, M.K.; Bakir, H.Y.; Kawamura, H.; Miyaji, C.; Nagura, T.; Kawamura, T.; Watanabe, H.; Sekikawa, H., et al., Protection against malaria due to innate immunity enhanced by low-protein diet. *J Parasitol* **2006**, *92*, 531-538.
11. Kumar, A.; Valecha, N.; Jain, T.; Dash, A.P., Burden of malaria in India: Retrospective and prospective view. *Am J Trop Med Hyg* **2007**, *77*, 69-78.
12. Millington, O.R.; Di Lorenzo, C.; Phillips, R.S.; Garside, P.; Brewer, J.M., Suppression of adaptive immunity to heterologous antigens during plasmodium infection through hemozoin-induced failure of dendritic cell function. *J Biol* **2006**, *5*, 5.
13. Abu-Raddad, L.J.; Patnaik, P.; Kublin, J.G., Dual infection with HIV and malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa. *Science* **2006**, *314*, 1603-1606.
14. White, N.J. *Determinants of relapse periodicity in Plasmodium vivax malaria*. *Malar J* **2011**, *10*, 297
15. Lee, K.S.; Divis, P.C.; Zakaria, S.K.; Matusop, A.; Julin, R.A.; Conway, D.J.; Cox-Singh, J.; Singh, B., *Plasmodium knowlesi*: Reservoir hosts and tracking the emergence in humans and macaques. *PLoS Pathog* **2011**, *7*, e1002015.
16. Vanderberg, J.P.; Frevert, U., Intravital microscopy demonstrating antibody-mediated immobilisation of *Plasmodium berghei* sporozoites injected into skin by mosquitoes. *Int J Parasitol* **2004**, *34*, 991-996.
17. Guilbride, D.L.; Guilbride, P.D.; Gawlinski, P., Malaria's deadly secret: A skin stage. *Trends Parasitol* **2012**, *28*, 142-150.
18. Centers for Disease Control and Prevention (cdc). <http://www.cdc.gov/>

Η ελονοσία είναι εμπύρετο νόσημα με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, από συμπτώματα που μοιάζουν με γριπώδη συνδρομή, μέχρι την εκδήλωση σοβαρής επιπλεγμένης ελονοσίας με εκδηλώσεις, όπως οι σπασμοί, το κώμα και η πολυοργανική ανεπάρκεια [1-3].

Οι περισσότερες από τις κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται στην ανοσολογική απάντηση του ασθενούς (υπερπαραγωγή ιντερλευκινών-interleukin IL, TNF και άλλων κυτοκινών), που πυροδοτείται κυρίως από την ερυθροκυτταρική φάση του κύκλου ζωής του πλασμοδίου και την απελευθέρωση μεροζωιτών στην κυκλοφορία του αίματος (παρασιταιμία) [1,2]. Όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια ρήγνυνται, αιμοζώϊνη και άλλοι τοξικοί παράγοντες διεγείρουν τα μακροφάγα του αίματος, με αποτέλεσμα να παράγουν κυτοκίνες, οι οποίες ευθύνονται για τα πυρετικά κύματα [4]. Η ελονοσία μπορεί να μιμηθεί άλλες νόσους και τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι τυπικά, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε διαφοροδιαγνωστικά διλήμματα σε ενδημικές για την ελονοσία χώρες, ενώ σε μη ενδημικές χώρες μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στους κλινικούς ιατρούς που δεν είναι εξοικειωμένοι με τη νόσο. Αυτοί που διαμένουν σε ενδημικές περιοχές μπορεί να έχουν μολυνθεί αρκετές φορές και να έχουν αναπτύξει μια μορφή ανοσίας που παρά την παρασιταιμία, το άτομο δεν εκδηλώνει συμπτώματα. Από την άλλη μεριά, εκείνοι που ζουν σε μη ενδημικές χώρες και μολύνονται για πρώτη φορά, εμφανίζουν στην πλειοψηφία πιο σοβαρή κλινική εικόνα που μπορεί να είναι και θανατηφόρα [2]. Η ελονοσία κλινικά διακρίνεται σε μη επιπλεγμένη και σοβαρή (επιπλεγμένη).

Μη επιπλεγμένη ελονοσία

Ορισμός: *συμπτώματα ελονοσίας χωρίς σημεία σοβαρής νόσου ή ένδειξη δυσλειτουργίας ζωτικών οργάνων* [5]. Οι εκδηλώσεις της μη επιπλεγμένης νόσου είναι περιλαμβάνουν [1,3,5]:

- Πυρετό
- Ρίγος
- Κεφαλαλγία
- Ζάλη
- Άλγος στη ράχη
- Μυαλγία, άλγος οστών και αρθρώσεων
- Βήχα, θωρακαλγία
- Αδυναμία, εξάντληση
- Γαστρεντερικές ενοχλήσεις (ναυτία, έμετοι, διάρροιες)

Ενώ τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση και τις εργαστηριακές δοκιμασίες είναι:

- Αυξημένη θερμοκρασία σώματος
- Εφίδρωση
- Σπληνομεγαλία
- Ηπατομεγαλία (σπανιότερα)
- Ήπιος ίκτερος
- Θρομβοπενία
- Ήπια αναιμία

Η τυπική κλινική εικόνα της ελονοσίας, όπως περιγράφεται στα ιστορικά συγγράμματα, η οποία είναι όμως ασυνήθης, χαρακτηρίζεται από τρία στάδια:

1. Ψυχρό στάδιο (χαρακτηριζόμενο από: αίσθημα ψύχους ακολουθούμενο από ρίγος σε όλο το σώμα που διαρκεί 15-60 λεπτά, ψυχρό-ξηρό-ωχρό δέρμα)
2. Θερμό στάδιο (υψηλός πυρετός έως και 40-41 °C που διαρκεί 2-6 ώρες, έντονη κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, ερυθρό και ξηρό δέρμα)
3. Στάδιο εφίδρωσης (έντονη εφίδρωση για 2-4 ώρες, αίσθημα εξάντλησης) [1,2,4]

Η συνολική διάρκεια του πυρετικού παροξυσμού είναι 8-12 ώρες. Το διάστημα μεταξύ των πυρετικών κυμάτων εξαρτάται από τη διάρκεια του ερυθροκυτταρικού κύκλου [2]. Όταν ένας κύκλος ολοκληρώνεται, απελευθερώνονται νέοι μεροζωΐτες και ένα νέο πυρετικό κύμα εμφανίζεται. Ο Πίνακας 22 παρακάτω, δείχνει τον τύπο του πυρετού για κάθε είδος πλασμοδίου:

Πίνακας 22. Τύπος πυρετού στην κλινική εικόνα της ελονοσίας με βάση το υπεύθυνο πλασμώδιο

Είδος πλασμωδίου	Καλοήθης τριταίος	Κακοήθης τριταίος	Τεταρταίος	Διαλείπων καθημερινός
<i>P. vivax</i>	×			
<i>P. ovale</i>	×			
<i>P. falciparum</i>		×		
<i>P. malariae</i>			×	
<i>P. knowlesi</i>				×

- Τριταίος πυρετός: πυρετικοί παροξυσμοί κάθε 48 ώρες
- Τεταρταίος πυρετός: πυρετικοί παροξυσμοί κάθε 72 ώρες
- Διαλείπων καθημερινός: πυρετικοί παροξυσμοί κάθε 24 ώρες

Σοβαρή (επιπλεγμένη) ελονοσία

Ορισμός: “η παρουσία των παρακάτω κλινικών συμπτωμάτων και σημείων, σε ασθενή με ελονοσία από *P. falciparum* [1,3,5,6]:

- Εξάντληση
- Υπερπυρεξία
- Αφυδάτωση
- Υπόταση
- Κυκλοφορική καταπληξία
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Υπογλυκαιμία
- Σοβαρή αναιμία
- Αυτόματες αιμορραγίες
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Αιμοσφαινουρία
- Ίκτερος
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Γενικευμένοι σπασμοί
- Διαταραχές επιπέδου συνείδησης
- Κώμα
- Μεταβολική οξέωση
- Οξύ άλγος κοιλίας
- Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας
- Πνευμονικό Οίδημα
- Νεφρική ανεπάρκεια”

Επιπλοκές ελονοσίας από *P. falciparum*:

Σοβαρή αναιμία

Η σοβαρή αναιμία (αιματοκρίτης: <15%, αιμοσφαιρίνη:< 5g/ dl) [7] είναι μία από τις πιο σοβαρές αιτίες θανάτου από ελονοσία, ειδικά στις αφρικανικές χώρες. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε σοβαρή αναιμία είναι οι ακόλουθοι [2,8]:

- Απευθείας ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα παράσιτα
- Ενεργοποίηση του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, που οδηγεί στην καταστροφή υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Μειωμένη ελαστικότητα των προσβεβλημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, που οδηγεί στην καταστροφή τους
- Δυσλειτουργία στην παραγωγή ερυθροποιητίνης
- Καταστολή του μυελού των οστών από τις κυτοκίνες

Εγκεφαλική ελονοσία

Η εγκεφαλική ελονοσία χαρακτηρίζεται από την παρουσία κώματος και την επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *P. falciparum*, ενώ έχουν αποκλειστεί όλα τα άλλα πιθανά αίτια. Όταν οι μεροζώιτες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος (αφού διαρραγούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια), απελευθερώνονται επίσης τοξίνες που κάνουν τα κοντινότερα μακροφάγα να εκκρίνουν TNF. Η δράση του παράγοντα TNF οδηγεί στην έκφραση προσκολλητικών μορίων στο ενδοθήλιο των αγγείων (cell adhesion molecules, CAMs). Έτσι, τα αιμοπετάλια προσδένονται σε αυτά τα μόρια (υπεύθυνη πρωτεΐνη: PfEMP-1 των προσβεβλημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων), ακολουθούμενα από την προσκόλληση και ερυθρών αιμοσφαιρίων (μολυσμένων και μη), οδηγώντας στη δημιουργία ροζετών (δομές που σχετίζονται με την προσκόλληση των ερυθροκυττάρων και σχηματισμό θρόμβων που οδηγεί σε σοβαρή κλινική εικόνα) [2,9]. Η ανάπτυξη των θρόμβων αυτών στα τριχοειδή του εγκεφάλου έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων της συγκεκριμένης μορφής της νόσου. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να δείχνει ήπια

λεμφοκυττάρωση, αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης και αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος [2]. Πιθανά σημεία είναι η διέγερση (με παρουσία μανιακών ή ψυχωσικών επεισοδίων), ο οπισθοτόνος (χωρίς σημεία μηνιγγισμού), οι γενικευμένοι σπασμοί, οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και το κώμα [4].

Σύνδρομο τροπικής σπληνομεγαλίας

Το σύνδρομο τροπικής σπληνομεγαλίας, γνωστό και ως υπεραντιδραστική σπληνομεγαλία της ελονοσίας, συμβαίνει λόγω μη φυσιολογικής υπεραντιδραστικής ανοσολογικής απάντησης του ανθρωπίνου σώματος ως αποτέλεσμα επανειλημμένων προσβολών από το παράσιτο [2,4]. Είναι μια πολύ σπάνια εκδήλωση που συμβαίνει κυρίως σε ενήλικες. Τα κυρίαρχα συμπτώματα είναι: κοιλιακό άλγος, παρουσία ψηλαφητής μάζας, μαζική απώλεια βάρους και καχεξία. Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι: νορμοκυτταρική νορμόχρωμη αναιμία, δικτυοερυθροκυττάρωση, θρομβοπενία και λευκοπενία οφειλόμενες σε υπερσπληνισμό, αυξημένα πολυκλωνικά αντισώματα IgM στον ορό και κρουσφαιρίνες, χαμηλά επίπεδα C₃ του συμπληρώματος και παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα [2]. Τις περισσότερες φορές, η εξέλιξη της κατάστασης αυτής είναι καλοήγη, αλλά μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της σοβαρής αναιμίας ή μπορεί να γίνουν ευάλωτοι σε αναπνευστικές και δερματικές λοιμώξεις [1,2].

Υποτροπές:

Σε περιστατικά ελονοσίας οφειλόμενα σε *P. vivax* και *P. ovale*, μπορεί να προκύπτουν επαναλαμβανόμενες προσβολές (relapses) από τη νόσο, λόγω των υπνοζωιτών που βρίσκονται στο ήπαρ και μπορούν να επανενεργοποιηθούν εβδομάδες, μήνες ή ακόμη και χρόνια μετά τη μόλυνση με τους σποροζωίτες. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, κύρια αιτία της κατάστασης αυτής είναι η απουσία ή ανεπαρκής λήψη ειδικής θεραπείας για την εκρίζωση των υπνοζωιτών (βλ. κεφάλαιο για τη θεραπεία της ελονοσίας). Σε περιστατικά ελονοσίας οφειλόμενα σε *P. falciparum* και *P. malariae*, παράσιτα μπορούν να παραμείνουν στο αίμα και να προκαλούν επανεμφάνισεις συμπτωμάτων (recrudescences) που οφείλονται είτε σε φαρμακευτική αντοχή είτε σε ανεπαρκή θεραπεία.

Η ελονοσία στα παιδιά

Ο μεγαλύτερος αριθμός των θανάτων από ελονοσία παγκοσμίως αφορά σε παιδιά. Τα μεγαλύτερα παιδιά παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις όμοιες με εκείνες των ενηλίκων, ενώ τα παιδιά που είναι <5 ετών είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή ελονοσία και κακή πρόγνωση (θάνατο). Η σοβαρή αναιμία και η εγκεφαλική ελονοσία είναι οι πιο συχνές επιπλοκές στα παιδιά, ιδιαίτερα στις ενδημικές χώρες. Εκείνα που καταφέρνουν να επιζήσουν της εγκεφαλικής ελονοσίας συνήθως έχουν νευρολογικές υπολειμματικές βλάβες (π.χ. υποτονία, σπαστικότητα, τρόμος, αταξία, ημιπληγία, τύφλωση) [2]. Από την άλλη μεριά, τα νεογνά φαίνεται να είναι μερικώς προστατευμένα είτε από τα μητρικά αντισώματα είτε από την εμβρυική αιμοσφαιρίνη (HbF) που παρέχει στα ερυθρά αιμοσφαίρια αντοχή στην ελονοσία [1].

Η ελονοσία στην κύηση

Η ελονοσία κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι κυοφορούσες γυναίκες είναι τρεις φορές σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή επιπλεγμένη ελονοσία σε σχέση με τις μη κυοφορούσες, ενώ οι πιθανές επιπλοκές περιλαμβάνουν την αυτόματη έκτρωση, τον πρόωρο τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης, την εμβρυϊκή λοίμωξη και τον περιγεννητικό θάνατο [3]. Η ελονοσία στη διάρκεια της κύησης είναι πιο συχνή λόγω της φυσιολογικής ανοσολογικής καταστολής στην έγκυο, πιο άτυπη όσον αφορά στα συμπτώματα, πιο σοβαρή όσον αφορά στις πιθανές επιπλοκές και με μεγαλύτερο κίνδυνο για κακή έκβαση εξαιτίας όλων αυτών των γεγονότων [3,5,6].

Ενδογενής αντοχή στην ελονοσία

Ειδικά βιολογικά χαρακτηριστικά μπορούν να παρέχουν προστασία έναντι της ελονοσίας, όπως φαίνεται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- **Στίγμα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας**

Οι ετεροζυγώτες για δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbAS) προστατεύονται > 90% έναντι των εκδηλώσεων σοβαρής ελονοσίας και του θανάτου [10,11]. Η προστασία αυτή αυξάνεται με την ηλικία [12]. Πιθανοί μηχανισμοί για την παρεχόμενη αυτή προστασία είναι:

- Ο αυξημένος ρυθμός κάθαρσης των δρεπανοκυττάρων [τα εκφράζοντα το στίγμα ερυθρά αιμοσφαίρια (AS)] από την κυκλοφορία από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα [2,13] που οδηγεί σε μειωμένη πυκνότητα παρασίτων στο αίμα
- Τα χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στα δρεπανοκύτταρα [τα εκφράζοντα το στίγμα ερυθρά αιμοσφαίρια (AS)] που πιθανόν να αποτελούν ακατάλληλο περιβάλλον για την ανάπτυξη του παρασίτου [2,13]

Οι ομοζυγώτες για δρεπανοκυτταρική αναιμία (SS) βρίσκονται σε ακόμη χαμηλότερο κίνδυνο προσβολής από ελονοσία, αλλά αν προσβληθούν, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας [14].

- **Θαλασσαιμίες – Μεσογειακή αναιμία**

Η α-θαλασσαιμία παρέχει προστασία έναντι της σοβαρής και θανατηφόρας ελονοσίας, αλλά δεν προστατεύει από την ήπια νόσηση [15,16]. Η προστατευτική της δράση σχετίζεται με πολυμορφισμό στον υποδοχέα συμπληρώματος-1 (Complement Receptor-1, CR1). Τα ερυθρά αιμοσφαίρια με έλλειψη του υποδοχέα αυτού δεν είναι ικανά να διαμορφώσουν ροζέτες.

Στη β-θαλασσαιμία, η προστασία παρέχεται από τα αυξημένα επίπεδα εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης [13]. Επιπρόσθετα, τα μολυσμένα β-θαλασσαιμικά ερυθροκύτταρα είναι πιο επιρρεπή στη φαγοκυττάρωση σε σχέση με τα μολυσμένα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη πυκνότητα παρασίτων στο αίμα [13].

- **Έλλειψη του ενζύμου glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)**

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια με έλλειψη G6PD φαγοκυτταρώνονται πιο εύκολα [16]. Μείωση στη δραστηριότητα της G6PD παρέχει αντοχή στη σοβαρή ελονοσία, επειδή τα ερυθροκύτταρα παρέχουν εχθρικό περιβάλλον για την ανάπτυξη των παρασίτων, λόγω επιρρέειας στο οξειδωτικό στρες.

- **Αντιγόνο Duffy**

Το αντιγόνο Duffy εκφράζεται φυσιολογικά στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων. Έλλειψη του αντιγόνου αυτού παρέχει προστασία έναντι της ελονοσίας από *P. vivax* [13].

Επισημάνσεις:

- Οι κλινικές εκδηλώσεις της ελονοσίας μπορεί να μην είναι τυπικές, οπότε η νόσος δε συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση, ειδικά σε μη ενδημικές περιοχές ή χώρες.
- Η τυπική κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από έντονο ρίγος, υψηλό πυρετό και εν συνεχεία από έντονη εφίδρωση.
- Η πυρετική κίνηση, η οποία εξαρτάται από το είδος του πλασμωδίου, τις περισσότερες φορές δεν ακολουθεί το κλασικό νοσολογικό πρότυπο για το κάθε είδος πλασμωδίου και έχει συνήθως την εικόνα ενός διαλείποντος.
- Οι κυοφορούσες γυναίκες και τα μικρά παιδιά είναι πιο επιρρεπή στην εμφάνιση σοβαρής νόσου και σε χειρότερη έκβαση γενικότερα.
- Αιματολογικές γενετικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης ή των ερυθροκυττάρων προστατεύουν από τη βαρεία νόσο ή/και τις επιπλοκές της ελονοσίας.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Malaria Site. <http://www.malariasite.com/>
2. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential malariology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
3. CDC *Treatment of malaria (Guidelines for Clinicians)*; CDC: 2012.
4. Centers for disease control and prevention (cdc). <http://www.cdc.gov/>
5. WHO *Guidelines for the treatment of malaria*; WHO: 2010.
6. WHO *Malaria case management: Operations manual*; WHO: 2009.
7. WHO, Severe *Falciparum malaria*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2000**, *94*, Supplement 1, 1-90.
8. Perkins, D.J.; Were, T.; Davenport, G.C.; Kempaiah, P.; Hittner, J.B.; Ong'echa, J.M., Severe malarial anemia: Innate immunity and pathogenesis. *Int J Biol Sci* **2011**, *7*, 1427-1442.
9. van der Heyde, H.C.; Nolan, J.; Combes, V.; Gramaglia, I.; Grau, G.E., A unified hypothesis for the genesis of cerebral malaria: Sequestration, inflammation and hemostasis leading to microcirculatory dysfunction. *Trends Parasitol* **2006**, *22*, 503-508.
10. Aidoo, M.; Terlouw, D.J.; Kolczak, M.S.; McElroy, P.D.; ter Kuile, F.O.; Kariuki, S.; Nahlen, B.L.; Lal, A.A.; Udhayakumar, V., Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* **2002**, *359*, 1311-1312.
11. Williams, T.N.; Mwangi, T.W.; Wambua, S.; Alexander, N.D.; Kortok, M.; Snow, R.W.; Marsh, K., Sickle cell trait and the risk of *Plasmodium falciparum* malaria and other childhood diseases. *J Infect Dis* **2005**, *192*, 178-186.
12. Williams, T.N.; Mwangi, T.W.; Roberts, D.J.; Alexander, N.D.; Weatherall, D.J.; Wambua, S.; Kortok, M.; Snow, R.W.; Marsh, K., An immune basis for malaria protection by the sickle cell trait. *PLoS Med* **2005**, *2*, e128.
13. Lopez, C.; Saravia, C.; Gomez, A.; Hoebeke, J.; Patarroyo, M.A., Mechanisms of genetically-based resistance to malaria. *Gene* **2010**, *467*, 1-12.
14. Williams, T.N.; Obaro, S.K., Sickle cell disease and malaria morbidity: A tale with two tails. *Trends Parasitol* **2011**, *27*, 315-320.
15. Williams, T.N., Red blood cell defects and malaria. *Mol Biochem Parasitol* **2006**, *149*, 121-127.
16. Williams, T.N., Human red blood cell polymorphisms and malaria. *Curr Opin Microbiol* **2006**, *9*, 388-394.

6.2. Εργαστηριακή διάγνωση της ελονοσίας

Το γεγονός ότι η ελονοσία έχει κατά βάση άτυπα συμπτώματα, έχει σαν αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ειδικότητα της κλινικής εξέτασης-διάγνωσης. Το γεγονός αυτό, ειδικά στις ενδημικές χώρες, οδήγησε στην αλόγιστη χρήση ανθελονοσιακών φαρμάκων, κατάσταση που είχε σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντοχής σε αυτά. Επιπλέον, η ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης εξαρτάται από την εποχή, την ηλικιακή ομάδα, το επίπεδο της ενδημικότητας της νόσου και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων [1]. Ως εκ τούτου, η ανάγκη για ακρίβεια στη διάγνωση της ελονοσίας ενεργοποίησε εκτεταμένες έρευνες στο πεδίο των εργαστηριακών διαγνωστικών εργαλείων. Η εργαστηριακή διάγνωση της ελονοσίας περιλαμβάνει την ανίχνευση του παρασίτου ή των αντιγόνων/προϊόντων αυτού ή του γενετικού υλικού στο αίμα του ασθενούς [2]. Οι απαιτήσεις μιας διαγνωστικής δοκιμασίας είναι η ειδικότητα, η ευαισθησία, η ευκολία στην εφαρμογή και το προσιτό κόστος, αλλά οι περισσότερες εκ των χρησιμοποιούμενων μεθόδων στις μέρες μας παρουσιάζουν μειονεκτήματα σε έναν ή και περισσότερους από αυτούς τους τομείς [3]. Οι διαθέσιμες διαγνωστικές τεχνικές περιλαμβάνουν:

- Μικροσκόπηση
- Ανοσολογικές τεχνικές
- Μοριακές τεχνικές

Μικροσκόπηση

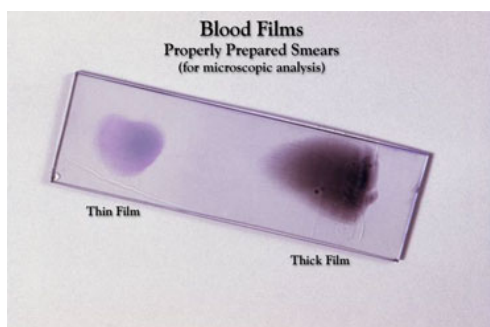
Μελέτη επιχρίσματος αίματος

Η μικροσκόπηση επιχρισμάτων παχείας σταγόνας και λεπτής στιβάδας αίματος αποτελεί το χρυσό κανόνα (gold standard) στη διάγνωση της ελονοσίας. Η διαδικασία περιλαμβάνει τα εξής βασικά βήματα: λήψη περιφερικού αίματος, χρώση Giemsa στο επίχρισμα και εξέταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων για παράσιτα ελονοσίας κάτω από το μικροσκόπιο.

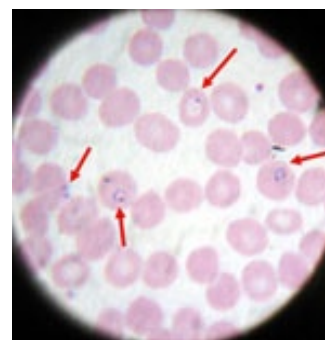
Επίχρισμα παχείας σταγόνας. Δεν περιλαμβάνει διαδικασία μονιμοποίησης σε μεθανόλη· αυτό επιτρέπει στα ερυθρά αιμοσφαίρια να αιμολυθούν κι έτσι τα λευκοκύτταρα και τα παράσιτα ελονοσίας θα είναι τα μόνα ανιχνεύσιμα στοιχεία. Ωστόσο, η αιμόλυση μπορεί να οδηγήσει σε αλλοιώσεις της μορφολογίας των πλασμωδίων, δυσκολεύοντας έτσι τη διάκριση του είδους του πλασμωδίου. Ως εκ τούτου, τα επιχρίσματα παχείας σταγόνας χρησιμοποιούνται κυρίως για την εκτίμηση της παρασιταιμίας. (Ευαισθησία: 5-10 παράσιτα/μL) [2]

Επίχρισμα λεπτής στιβάδας. Μονιμοποιείται σε μεθανόλη. Αυτού του τύπου τα επιχρίσματα επιτρέπουν στον εξεταστή να ταυτοποιήσει το είδος του παρασίτου, να υπολογίσει το μέγεθος της παρασιταιμίας και να αναγνωρίσει μορφές των παρασίτων, όπως τα γαμετοκύτταρα και οι σχιστοζωίτες. (Ευαισθησία: 200 παράσιτα/μL) [2]

Η Εικόνα 15 δείχνει τα επιχρίσματα παχείας σταγόνας και λεπτής στιβάδας σε αντικειμενοφόρο πλάκα και η Εικόνα 16 τα παράσιτα εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μικροσκόπιο.



Εικόνα 15. Παχεία σταγόνα και λεπτή στιβάδα



Εικόνα 16. Μολυσμένα ερυθρά υπό το μικροσκόπιο

[Πηγή: CDC]

Πλεονεκτήματα

Είναι μια φθηνή μέθοδος που δίνει στον εξεταστή τη δυνατότητα να ποσοτικοποιήσει τα παράσιτα και να διακρίνει το είδος του παρασίτου [1].

Μειονεκτήματα

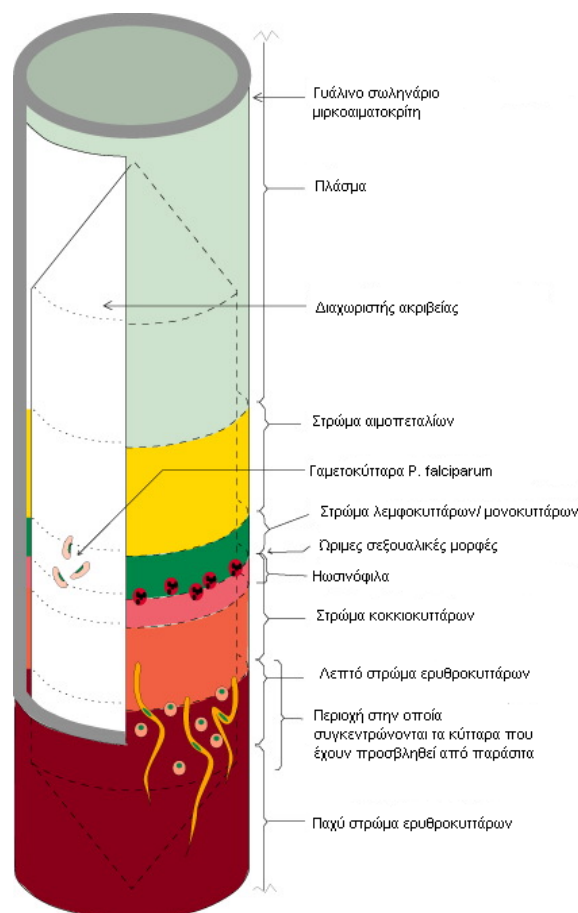
Η διαγνωστική ακρίβεια εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα τόσο του επιχρίσματος όσο και του εξοπλισμού, τις ικανότητες του μικροσκόπου, το ύψος της παρασιταίμιας και κυρίως το χρόνο που αφιερώθηκε στη μελέτη του επιχρίσματος [2,4]. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα καθυστέρηση στη λήψη κατάλληλης θεραπείας. Επίσης, η μικροσκοπική εξέταση δεν ενδείκνυται για μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες.

Ψευδώς θετικά. Λανθασμένη προετοιμασία του επιχρίσματος μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία θραυσμάτων στην επιφάνειά του, που μπορεί να θεωρηθούν ως παράσιτα. Μερικές φορές, φυσιολογικά στοιχεία του αίματος, όπως τα αιμοπετάλια, μπορούν να μπερδέψουν τον εξεταστή στη διάγνωση [1].

Ψευδώς αρνητικά. Σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα παρασιταίμιας ή μικρό αριθμό πεδίων που μελετήθηκαν από το μικροσκόπο [1].

Δοκιμασία επιστρωμάτων (Quantitative Buffy Coat, QBC)

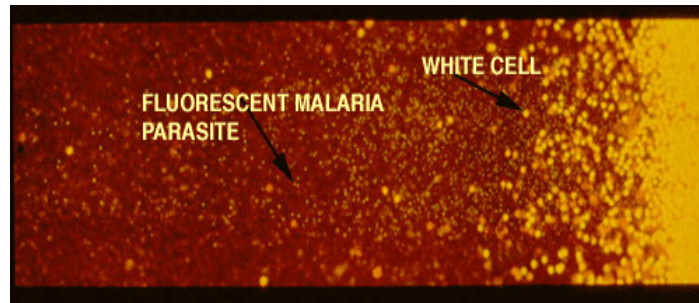
Αυτή η νεότερη μέθοδος συνίσταται σε μικροσκοπική εξέταση υπό υπεριώδες φως και μετά από φυγοκέντρηση στιβάδας ερυθροκυττάρων χρωματισμένων με ακριδίνη. Η όλη διαδικασία λαμβάνει χώρα σε γυάλινο σωληνάριο μικροαιματοκρίτη, με εσωτερική επίστρωση ακριδίνης και οξαλικού καλίου. Το σωληνάριο γεμίζεται με 55-65 μl αίματος και φυγοκεντρείται, με αποτέλεσμα τα στοιχεία του αίματος να διαχωρίζονται με βάση την πυκνότητά τους δημιουργώντας ζώνες [2] (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. QBC, ζώνες που δημιουργούνται με τη φυγοκέντρηση
[Πηγή: qbcdiagnostics.com]

6.2. Εργαστηριακή διάγνωση της ελονοσίας

Στη συνέχεια, με ένα μικροσκόπιο υπεριώδους ακτινοβολίας, παρατηρούνται τα φθορίζοντα παράσιτα στη διαχωριστική επιφάνεια μεταξύ ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, όπως φαίνεται στην Εικόνα 18 που ακολουθεί.



Εικόνα 18. Φθορίζοντα παράσιτα υπό μικροσκόπιο υπεριώδους ακτινοβολίας
[Πηγή: Beckton-Dickinson, διαθέσιμο από en.impact-malaria.com]

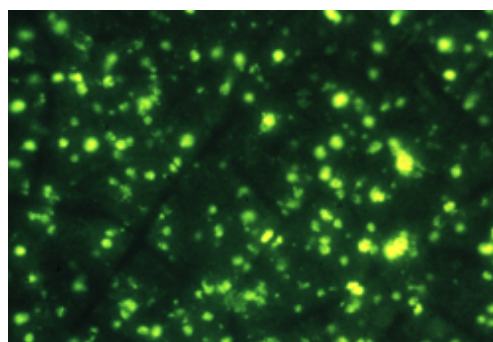
Η τεχνική αυτή είναι ευκολότερη και ταχύτερη από την κλασική μικροσκόπηση, αλλά ο εξοπλισμός της είναι ακριβός και η αναγνώριση του είδους του πλασμωδίου, όπως και η ακριβής μέτρηση των παρασίτων, αδύνατη [2].

Ανοσολογικές τεχνικές

Τεχνικές βασιζόμενες στην ανίχνευση αντισώματος

I. Δοκιμασία έμμεσου φθορισμού αντισωμάτων (IFAT)

Το αντιγόνο αποτελείται από μολυσμένο αίμα δεσμευμένο σε ένα πλακίδιο 12 θέσεων. Σε κάθε θέση τοποθετείται μια σταγόνα του αραιωμένου προς έλεγχο ορού και μετά την επώαση προστίθεται διάλυμα αντι-ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης σσημασμένης με ισοθεικυανική φθοριοσεΐνη που περιέχει κυανούν του Evans ως χρωστική αντίθεσης. Όταν τα πλακίδια στεγνώσουν, εξετάζονται σε μικροσκόπιο φθορισμού. Το αντίσωμα στον ορό αντιδρά με το αντιγόνο του παρασίτου και η αντίδραση της αντι-ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης με το αντίσωμα φαίνεται με το φθορισμό των παρασίτων [5], όπως δείχνει η Εικόνα 19.

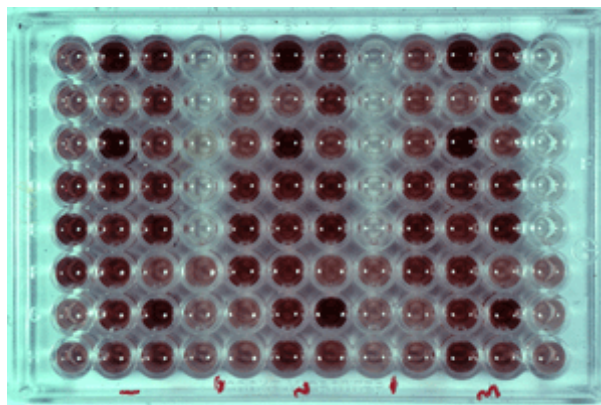


Εικόνα 19. Μικροσκόπηση φθορισμού
[Πηγή: Wendi Bailey, διαθέσιμο από en.impact-malaria.com]

Τα μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι ότι απαιτεί την ύπαρξη μικροσκοπίου φθορισμού και ιδιαίτερων ικανοτήτων από τον εξεταστή [5].

II. Δοκιμασία ενζυμικής ανοσοπροσρόφησης (ELISA)

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ένα διαλυτό αντιγόνο παρασίτου ελονοσίας επιστρωμένο στα τοιχώματα ενός τρυβλίου μικροτιτλοποίησης (Εικόνα 20). Αν η δοκιμασία είναι θετική, το αντίσωμα δεσμεύει το αντιγόνο, με αποτέλεσμα μια ορατή χρωματική αλλαγή. Όταν η δοκιμασία είναι αρνητική, δηλαδή επί απουσίας αντισωμάτων, δεν υπάρχει καμία χρωματική αλλαγή στο υπόστρωμα [5].



Εικόνα 20. Τρυβλίο τεχνικής ELISA

[Πηγή: Marcel Hommel, διαθέσιμο από en.impact-malaria.com]

Συμπερασματικά, οι τεχνικές που βασίζονται στην ανίχνευση αντισωμάτων φαίνονται να είναι μειωμένης αξίας στην καθοδήγηση της θεραπείας και της διαχείρισης της νόσου, αλλά μπορούν να φανούν χρήσιμες σε επιδημιολογικές επιτηρήσεις όπως και για τον προσυμπτωματικό έλεγχο των αιμοδοτών. Επίσης, η ανίχνευση προστατευτικών αντισωμάτων θα είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση της απάντησης του οργανισμού σε μελλοντικά εμβόλια κατά της ελονοσίας.

Δοκιμασίες βασιζόμενες στην ανίχνευση αντιγόνου

Δοκιμασία ταχείας διάγνωσης (Rapid Diagnostic Test, RDT)

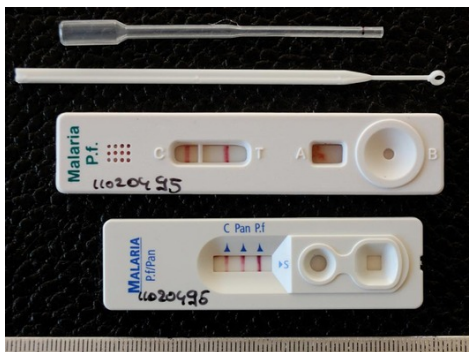
Το RDT είναι μια μικρή συσκευή που μπορεί να ανιχνεύσει αντιγόνα ελονοσίας σε μια μικρή ποσότητα αίματος (5 μ L), βασιζόμενη στις αρχές της ανοσοχρωματογραφίας (αλλαγή χρώματος της απορροφητικής ταινίας νιτροκυτταρίνης [6]) με τη χρήση μονοκλωνικών/πολυκλωνικών αντισωμάτων στραμμένων κατά παρασιτικών αντιγόνων [1]. Ανάλογα με το αντιγόνο-στόχος, τα RDTs που είναι διαθέσιμα μέχρι τώρα λειτουργούν στη βάση των παρακάτω αρχών:

- Ανίχνευση πρωτεΐνης πλούσιας σε ιστιδίνη-2 (Histidine Rich Protein-2, HRP-2): είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από τα ασεξουαλικά στάδια και από τα γαμετοκύτταρα του *P. falciparum*, εκφραζόμενη στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. (Ευαισθησία: ανιχνεύει παρασιταιμία > 40 παράσιτα/ μ L). Ενίοτε, παραμένει στο αίμα των ασθενών για αρκετές εβδομάδες ακόμη και μετά από επιτυχημένη θεραπεία [2].
- Ανίχνευση της αλδολάσης του πλασμοδίου: είναι ένα ένζυμο της γλυκολυτικής οδού του παρασίτου που εκφράζεται από όλα τα πλασμώδια της ελονοσίας (pan malarial antigen-PMA) [2].
- Ανίχνευση Γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH): είναι ένα γλυκολυτικό ένζυμο που παράγεται από μορφές του ασεξουαλικού σταδίου του παρασίτου και απελευθερώνεται από τα προσβεβλημένα ερυθρά αιμοσφαίρια. (ευαισθησία: ανιχνεύει παρασιταιμία > 100 παράσιτα/ μ L) [2]

Οι ταινίες των RDT HRP-2 για *P. falciparum* (PfHRP2) έχουν δύο ζώνες, μία για τον έλεγχο εγκυρότητας του ίδιου του τεστ (C, Control) και μία για το ζητούμενο αντιγόνο. Οι ταινίες των PfHRP2/PMA και των pLDH (parasite LDH) συσκευών διαθέτουν τρεις ζώνες, η μία για έλεγχο εγκυρότητας και οι άλλες δύο για το αντιγόνο του *P. falciparum* και τα αντιγόνα των μη *P. falciparum* πλασμοδίων αντίστοιχα. Η αλλαγή του χρώματος της γραμμής ελέγχου είναι απαραίτητη για την εγκυρότητα της εξέτασης. Η αλλαγή χρώματος μόνο στη ζώνη ελέγχου και σε καμία άλλη, ερμηνεύεται ως αρνητικό αποτέλεσμα. Στη δοκιμασία PfHRP2, η αλλαγή χρώματος και στις 2 ζώνες ερμηνεύεται ως θετικό αποτέλεσμα για λοίμωξη από *P. falciparum* (Εικόνα 21). Με τα

6.2. Εργαστηριακή διάγνωση της ελονοσίας

RDTs PfHRP2/PMA και τη δοκιμασία pLDH, η αλλαγή χρώματος στη ζώνη ελέγχου και στη ζώνη των μη *P. falciparum* ερμηνεύεται ως μόλυνση από πλασμώδιο εκτός του *P. falciparum*, η αλλαγή χρώματος στη ζώνη ελέγχου και στη ζώνη *P. falciparum* ερμηνεύεται ως λοίμωξη από *P. falciparum*, ενώ αλλαγή χρώματος και στις τρεις ζώνες σημαίνει την παρουσία λοίμωξης από *P. falciparum* (είτε ως μονολοίμωξη είτε ως συλλοίμωξη με άλλα είδη πλασμωδίου), όπως φαίνεται στην Εικόνα 21. Ως εκ τούτου, όταν έχουμε αλλαγή χρώματος και στις τρεις γραμμές της δοκιμασίας,, οι μικτές λοιμώξεις από *P. falciparum* με άλλα στελέχη δεν μπορούν να διαφοροδιαγνωστούν από αμιγείς μολύνσεις από *P. falciparum* [2].



Εικόνα 21. RDT με 2 και 3 ζώνες, (+) για *P. falciparum*
[Πηγή: springerimages.com]

Πλεονεκτήματα:

- I. Δεν απαιτείται παροχή ηλεκτρικού ρεύματος κι έτσι η χρήση των RDTs μπορεί να γίνει εύκολα στο πεδίο (in the field), ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει δυνατότητα μικροσκόπησης
- II. Απλή μέθοδος τόσο στην πραγματοποίηση όσο και στην ερμηνεία, με δυνατότητα αποτελέσματος εντός 15-30 λεπτών
- III. Καλό εργαλείο για την επιδημιολογική διερεύνηση κρουσμάτων ελονοσίας, αλλά και για έλεγχο συμπτωματικών ταξιδιωτών με πυρετό που επιστρέφουν από ενδημικές χώρες [1,6]
- IV. Η δοκιμασία HRP-2 RDT προσφέρει ευαισθησία > 90% για το *P. falciparum* και η δοκιμασία LDH RDT > 95% [1]

Μειονεκτήματα:

- V. Χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση ασυμπτωματικών ασθενών και ειδικότερα σε χαμηλά επίπεδα παρασιταιμίας [2,4,6].
- VI. Διασταυρούμενες αντιδράσεις με αυτοαντισώματα (όπως ο ρευματοειδής παράγοντας στην περίπτωση του HRP-2 RDT) [1,2].
- VII. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα (π.χ. γαμετοκυτταραιμία) [2].
- VIII. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (γενετική εξάλειψη ή μεταλλαγή του αντιγόνου HRP-2) [1,2].

Συμπερασματικά, μια δοκιμασία ταχείας διάγνωσης (rapid test) θα πρέπει πάντα να ακολουθείται από επιβεβαίωση του αποτελέσματος με μικροσκόπηση [2]: μια αρνητική δοκιμασία για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο χαμηλής (μη ανιχνεύσιμης με το RDT) παρασιταιμίας και μια θετική δοκιμασία για επιβεβαίωση του είδους του πλασμωδίου που ανιχνεύει το RDT και για ποσοτικοποίηση των μολυσμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων [2,4].

Μοριακές τεχνικές

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Η χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης προσφέρει τη δυνατότητα ανίχνευσης τεσσάρων ειδών πλασμωδίων της ελονοσίας (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*), με ευαισθησία 10 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της μικροσκόπησης [2]. Νέες τεχνολογίες, όπως η

μέθοδος NAT (nucleic acid amplification technique-μέθοδος ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος) σε ερυθροκυττάρια που έχουν υποστεί λύση και η μέθοδος LAMP (loop-mediated isothermal amplification, ισοθερμική ενίσχυση με τη μεσολάβηση βρόχου), μπορούν να προσφέρουν χαμηλότερους κόστους διάγνωση με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα και για τα πέντε πλασμώδια που θεωρούνται παθογόνα για τον άνθρωπο [7,8]. Αν και μπορούν να φανούν χρήσιμες στην ανίχνευση της λοίμωξης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με «υποмикροσκοπική» παρασιταίμια, δεν υπάρχει ακόμη μέθοδος PCR αποδεκτή από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για τη διάγνωση της ελονοσίας ή για τον έλεγχο των αιμοδοτών [8] και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την ευρύτερη αποδοχή των μοριακών μεθόδων.

Πλεονεκτήματα [3]

- Υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα
- Ανίχνευση μικτής μόλυνσης από στελέχη ανθεκτικά στα ανθελνοσσιακά φάρμακα
- Αυτοματισμός, υψηλή ταχύτητα
- Δυνατότητα ποσοτικού προσδιορισμού παρασίτων και διάκρισης στελέχους

Μειονεκτήματα

- Πολύ ευαίσθητη για κλινική χρήση [3]
- Ακατάλληλη για χρήση στο πεδίο (in the field) [3]
- Ακριβή [3]
- Απαιτητική από τεχνική άποψη [3,7]

Νέες προσεγγίσεις

Κυτταρομετρία ροής (FCM)

Η κυτταρομετρία ροής είναι μια μέθοδος ανίχνευσης του DNA του πλασμωδίου εντός των ερυθροκυττάρων. Τα τελευταία ανακόπτονται μέσα σε ένα ρεύμα υγρού και στη συνέχεια περνούν από μια οπή ηλεκτρονικής ανίχνευσης. Η νέα τριχρωματική μέθοδος (TriColour Method, TCM) μπορεί να υπολογίσει τον αριθμό των παρασίτων και να προσδιορίσει τα στάδιά τους σε μικρές ποσότητες ολικού αίματος (~ 1μL), επίσης επιτρέπει την εκτίμηση του αριθμού λευκοκυττάρων και δικτυοερυθροκυττάρων αλλά και τον ποσοτικό προσδιορισμό της παρασιταίμιας [9].

Πλεονεκτήματα [9]

- Χαμηλότερο όριο ανίχνευσης παρασίτων: παρασιταίμια της τάξης του 0,02%
- Υψηλότερη ευαισθησία σε σχέση με τη μικροσκόπηση επιχρίσματος
- Απαιτούμενος χρόνος προετοιμασίας και εφαρμογής όχι περισσότερος από μισή ώρα

Μειονεκτήματα

- Χαμηλότερη ευαισθησία σε σχέση με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης [2]
- Ακατάλληλη για χρήση στο πεδίο
- Σαφώς πιο ακριβή σε σχέση με τη μικροσκοπική εξέταση, με υψηλό κόστος εξοπλισμού

Φασματομετρία μάζας (MS)

Η φασματομετρία μάζας βασίζεται στον ιονισμό χημικών ενώσεων, με στόχο την παραγωγή φορτισμένων μορίων ή θραυσμάτων μορίων και τη μέτρηση του λόγου μάζας προς το φορτίο αυτών. Η διαδικασία έχει ως εξής: δείγμα αίματος 'φορτώνεται' στο όργανο της φασματομετρίας και υφίσταται εξάτμιση. Τα συστατικά του δείγματος ιονίζονται κι έτσι προκύπτουν τα ιόντα. Τα φορτισμένα αυτά μόρια διαχωρίζονται με βάση το λόγο μάζας προς φορτίο σε έναν αναλυτή από ηλεκτρομαγνητικά πεδία. Έπειτα, τα μόρια ανιχνεύονται και το σήμα των ιόντων υφίσταται επεξεργασία.

Πλεονεκτήματα [2]

- Ευαισθησία: 10 παράσιτα/ μλ.
- Χρήσεις ποιοτικού και ποσοτικού προσδιορισμού.

6.2. Εργαστηριακή διάγνωση της ελονοσίας

- Δυνατότητα για ταυτόχρονη επεξεργασία πολλών δειγμάτων και παράλληλα εκτίμηση σε χρόνο όχι περισσότερο του ενός δευτερολέπτου

Μειονεκτήματα

- Ανάγκη διαθεσιμότητας φασματόμετρου υψηλής τεχνολογίας [2]
- Ακατάλληλο για χρήση στο πεδίο (in the field)

Μικροσκόπηση στηριζόμενη στην ανίχνευση στιγμάτων-κηλίδων [Secondary speckle sensing microscopy (S³M)]

Η S³M είναι μια νέα τεχνική που ανιχνεύει τα μολυσμένα από ελονοσία ερυθρά αιμοσφαίρια. Η μέθοδος αυτή λειτουργεί ως εξής: το δείγμα αίματος φωτίζεται από υπό κλίση ακτίνα λέιζερ που οδηγεί σε θερμική κίνηση των ερυθροκυττάρων, η οποία παράγει ίχνη κηλίδων, που 'συλλαμβάνονται' από το μικροσκόπιο και αναλύονται με βάση ειδικά στατιστικά συστήματα. Μια μελλοντική προοπτική θα μπορούσε να είναι μία S³M που να ανιχνεύει, όχι μόνο την ύπαρξη μολυσμένων από ελονοσία ερυθροκυττάρων, αλλά και το στάδιο της ασθένειας (με το να αναγνωρίζει το στάδιο ανάπτυξης του πλασμωδίου: δακτυλιοειδής μορφή (ring stage), τροφοζώιτης, σχιστοζώιτης, κλπ [10].

Νέες εξελίξεις στις ταχείες διαγνωστικές δοκιμασίες

Έχουν παραχθεί μονοκλωνικά αντισώματα για νέα αντιγόνα ελονοσίας για τη βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των RDTs. Παρήχθησαν τρία νέα ανασυνδυασμένα αντιγόνα (glutamate rich protein, dihydrofolate reductase-thymidylate synthase, heme detoxification protein) και πραγματοποιήθηκε έγχυσή τους σε ποντίκια, με σκοπό την ανάπτυξη ανοσολογικής απάντησης. Τα νέα αντισώματα, τα οποία αναπτύχθηκαν, είχαν αποτελέσματα παρόμοια με εκείνα έναντι της πρωτεΐνης πλούσιας σε ιστιδίνη (HRP), που είναι διαθέσιμη στα χρησιμοποιούμενα RDT [11].

Semi-nested Multiplex PCR (SnM-PCR)

Η PCR αυτή περιλαμβάνει δύο αντιδράσεις. Η πρώτη αντίδραση ενισχύει το *ssrRNA* του πλασμωδίου (υπομονάδα ριβοσωμικού RNA) από δείγματα αίματος μολυσμένα με πλασμώδια και περιλαμβάνει ένα θετικό μάρτυρα προκειμένου να φανεί αν η μέθοδος λειτουργεί κανονικά. Η δεύτερη αντίδραση παρέχει τη δυνατότητα ταυτοποίησης του είδους του πλασμωδίου [12]. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι τα εξής [12]:

- ⊕ Δυνατότητα ανίχνευσης μικτών λοιμώξεων
- ⊕ Δυνατότητα ανίχνευσης DNA σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες του 1 παρασίτου/μλ
- ⊕ Υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και ταχύτητα
- ⊕ Μικρή υποκειμενικότητα

Οι ταχείες διαγνωστικές δοκιμασίες ως πηγή γενετικού υλικού για PCR

Η χρήση του δείγματος αίματος που χρησιμοποιήθηκε σε μια ταχεία διαγνωστική δοκιμασία για την εκτέλεση real-time PCR μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική και πιο χρηστική σε σχέση με την εκτέλεση PCR σε δείγμα ολικού αίματος. Σε πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά μέρη των συσκευών RDT για την εκχύλιση DNA (μέθοδος έκλουσης) και φάνηκε ότι καλύτερη εκχύλιση με χαμηλότερες τιμές Ct (καλύτερα αποτελέσματα στην PCR) επετεύχθη με το εγγύς μέρος της ταινίας νιτροκυτταρίνης του τεστ. Η PCR αυτή έδειξε πανομοιότυπο επίπεδο ανίχνευσης, όπως εκείνο της PCR σε ολικό αίμα. Πιθανές εφαρμογές: ποιοτική εκτίμηση των RDT στο πεδίο και επιβεβαίωση της διάγνωσης στα εργαστήρια αναφοράς χωρίς να απαιτείται συλλογή και αποθήκευση δειγμάτων αίματος [13].

Επισημάνσεις:

- Η ακριβής διάγνωση της ελονοσίας είναι απαραίτητη στο κάθε άτομο ειδικά, πριν από τη θεραπεία και στον πληθυσμό γενικά, για επιδημιολογικές μελέτες. Από το 2012 άλλωστε ο ΠΟΥ προωθεί την πρωτοβουλία «Test Treat Track (TTT)» προκειμένου να επιτευχθεί πιο αποτελεσματικός έλεγχος και εξάλειψη της ελονοσίας στις ενδημικές χώρες παγκοσμίως.
- Η ακριβής διάγνωση εξαρτάται από την ευαισθησία, την ειδικότητα και την αξιοπιστία των διαθέσιμων μεθόδων, προσαρμοσμένων στην ευκολία χρήσης και στο κόστος.
- Καμία από τις νεότερες μεθόδους δεν έχει ξεπεράσει το χρυσό κανόνα (gold standard) της μικροσκόπησης επιχρίσματος περιφερικού αίματος σε επίπεδο ειδικότητας, η οποία όμως απαιτεί έμπειρους εξεταστές.
- Οι ανοσολογικές και μοριακές τεχνικές συνεχίζουν να εξελίσσονται και να γίνονται ευρύτερα διαθέσιμες.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Wongsrichanalai, C.; Barcus, M.J.; Muth, S.; Sutamihardja, A.; Wernsdorfer, W.H., A review of malaria diagnostic tools: Microscopy and rapid diagnostic test (rdt). *Am J Trop Med Hyg* **2007**, *77*, 119-127.
2. Malaria site. <http://www.malariasite.com/>
3. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential malariology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
4. Centers for disease control and prevention (cdc). <http://www.cdc.gov/>
5. Impact malaria. <http://en.impact-malaria.com/web/>
6. WHO *The use of malaria rapid diagnostic tests*; WHO: 2006.
7. Abdul-Ghani, R.; Al-Mekhlafi, A.M.; Karanis, P., Loop-mediated isothermal amplification (lamp) for malarial parasites of humans: Would it come to clinical reality as a point-of-care test? *Acta Trop* **2012**, *122*, 233-240.
8. Mahajan, B.; Zheng, H.; Pham, P.T.; Sedegah, M.Y.; Majam, V.F.; Akolkar, N.; Rios, M.; Ankrah, I.; Madjitey, P.; Amoah, G., *et al.*, Polymerase chain reaction-based tests for pan-species and species-specific detection of human plasmodium parasites. *Transfusion* **2012**, *52*, 1949-1956.
9. Malleret, B.; Claser, C.; Ong, A.S.; Suwanarusk, R.; Sriprawat, K.; Howland, S.W.; Russell, B.; Nosten, F.; Renia, L., A rapid and robust tri-color flow cytometry assay for monitoring malaria parasite development. *Sci Rep* **2011**, *1*, 118.
10. Cojoc, D.; Finaurini, S.; Livshits, P.; Gur, E.; Shapira, A.; Mico, V.; Zalevsky, Z., Toward fast malaria detection by secondary speckle sensing microscopy. *Biomed Opt Express* **2012**, *3*, 991-1005.
11. Kattenberg, J.H.; Versteeg, I.; Migchelsen, S.J.; Gonzalez, I.J.; Perkins, M.D.; Mens, P.F.; Schallig, H.D., New developments in malaria diagnostics: Monoclonal antibodies against plasmodium dihydrofolate reductase-thymidylate synthase, heme detoxification protein and glutamate rich protein. *MAbs* **2012**, *4*, 120-126.
12. Rubio, J.M.; Post, R.J.; van Leeuwen, W.M.; Henry, M.C.; Lindergard, G.; Hommel, M., Alternative Polymerase Chain Reaction method to identify plasmodium species in human blood samples: The semi-nested multiplex malaria PCR (SnM-PCR). *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2002**, *96 Suppl 1*, S199-204.
13. Cnops, L.; Boderie, M.; Gillet, P.; Van Esbroeck, M.; Jacobs, J., Rapid diagnostic tests as a source of DNA for plasmodium species-specific Real-Time PCR. *Malar J* **2011**, *10*, 67.

Η θεραπευτική προσέγγιση της ελονοσίας εξαρτάται από τη βαρύτητα της κλινικής νόσου, καθώς σε κάθε περίπτωση διαφοροποιούνται οι άμεσοι και οι απώτεροι στόχοι της θεραπευτικής παρέμβασης.

Θεραπευτικοί στόχοι μη επιπλεγμένης ελονοσίας [1]:

- Επίτευξη θεραπείας (κλινικά και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη)
- Εξάλειψη των παρασίτων
- Πρόληψη αντοχής των πλασμοδίων και των ανεπιθύμητων ενεργειών
- Μείωση της δεξαμενής παρασίτων

Θεραπευτικοί στόχοι επιπλεγμένης ελονοσίας [1]:

- Πρόληψη θανάτου
- Πρόληψη υποτροπής

Εφόσον διαγνωσθεί ελονοσία, η απόφαση για την κατάλληλη θεραπεία εξαρτάται από [2]:

- Το είδος του παρασίτου (αν δεν είναι γνωστό, θα πρέπει να θεραπεύεται σαν *P. falciparum*)
- Τη γεωγραφική περιοχή και το προφίλ της ως προς τη φαρμακευτική αντοχή
- Την ηλικία του ασθενούς
- Τη σοβαρότητα της νόσησης και την κλινική κατάσταση του ασθενούς
- Την πιθανότητα κύησης
- Την πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα φαρμακευτικά σκευάσματα

Ειδικότερα:

Είδος: είναι σημαντικό να είναι γνωστό ποιο είδος πλασμοδίου θα αντιμετωπιστεί για πολλούς λόγους. Πρώτον, τα πλασμώδια *P. falciparum* και *P. knowlesi* μπορούν ταχέως να προκαλέσουν επιπλοκές σε σύγκριση με την ήπια νόσηση στην περίπτωση των *P. vivax*, *P. ovale* και *P. malariae* [2]. Δεύτερον, η προσβολή από *P. vivax* και *P. ovale* απαιτεί επιπρόσθετη θεραπεία για τους υπνοζώιτες που μπορεί να παραμένουν σε φάση ύπνωσης στο ήπαρ και μπορούν να προκαλέσουν υποτροπές της νόσου στο μέλλον και τέλος, τα πλασμώδια *P. vivax* και *P. falciparum*, που είναι και τα συχνότερα, έχουν διαφορετικό προφίλ αντοχής ανάλογα με την περιοχή [2].

Γεωγραφική περιοχή: βασική πληροφορία για τη χορήγηση του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος είναι η της γεωγραφικής περιοχής έκθεσης του κρούσματος [2].

Ηλικία: μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στις ακραίες ηλικίες. Στα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών (διαφορετικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και φαρμακευτική ανοχή) και τους ηλικιωμένους (συνοδά νοσήματα).

Σοβαρότητα/κλινική κατάσταση: είναι διαφορετική η προσέγγιση ασθενούς με μη επιπλεγμένη ελονοσία, σε αντίθεση με την περίπτωση της επιπλεγμένης λοίμωξης, που θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με άμεση και επιθετική θεραπεία καθώς και με επιπρόσθετα υποστηρικτικά μέτρα. Η μη επιπλεγμένη ελονοσία από στελέχη πλασμοδίου εκτός του *P. falciparum* μπορεί να θεραπευτεί χωρίς απαραίτητη εισαγωγή σε νοσοκομείο, ειδικά για ασθενείς που πειθαρχούν με τη λήψη της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη: οι γυναίκες στη διάρκεια της κύησης είναι τρεις φορές πιο ευάλωτες στο να αναπτύξουν σοβαρή νόσο σε σχέση με τις μη κυοφορούσες [2]. Επίσης, υπάρχουν ανθελνοσοσιακά φαρμακευτικά σκευάσματα που αντενδείκνυνται στη διάρκεια της κύησης κι έτσι μειώνονται οι θεραπευτικές επιλογές.

Αλλεργικές αντιδράσεις: όπως και με όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στο ενδεχόμενο εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων.

Ανθελνοσοσιακά φάρμακα:

Κινίνη

Η κινίνη είναι το πιο παλιό ανθελνοσοσιακό φάρμακο και δρα κυρίως στο στάδιο ανάπτυξης των ώριμων τροφοζωιτών. Φονεύει τα πλασμώδια *P. vivax*, *P. malariae* και *P. ovale* στα στάδια σεξουαλικής αναπαραγωγής τους, αλλά όχι τα ώριμα γαμετοκύτταρα του *P. falciparum*. Επίσης, δε

φονεύει πλασμώδια σε προερυθροκυτταρικά στάδια του πλασμωδίου [3]. Αποτελεί φάρμακο εκλογής για την παρεντερική θεραπεία της επιπλεγμένης ελονοσίας και την από του στόματος θεραπεία για τη μη επιπλεγμένη ευαίσθητη στη χλωροκίνη ελονοσία από *P. falciparum*, αλλά σε πολλά κράτη έχει πλέον αντικατασταθεί από παράγωγα της αρτεμισίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής τόσο για την επιπλεγμένη όσο και για τη μη επιπλεγμένη ελονοσία από *P. falciparum*. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τετρακυκλίνη, δοξυκυκλίνη ή κλινδαμυκίνη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη μη επιπλεγμένη ελονοσία [4].

Χλωροκίνη

Η χλωροκίνη εισήχθη το 1950 ως συνθετικό υποκατάστατο της κινίνης, καθώς φαινόταν λιγότερο τοξική και περισσότερο αποτελεσματική [4]. Δεν παρέχει ριζική θεραπεία, δε φονεύει πλασμώδια σε προερυθροκυτταρικά στάδια και έχει ανιχνευθεί ευρέως αναπτυσσόμενη αντοχή [4,5] (ως εκ τούτου, δεν είναι χρήσιμη σε προσβολή από *P. falciparum*). Προς το παρόν, τα ποσοστά αντοχής των πλασμωδίων στη χλωροκίνη είναι σημαντικά μόνο στην περιοχή της ΝΑ Ασίας (Ινδονησία και Παπούα Νέα Γουινέα), οπότε η χλωροκίνη παραμένει μια άριστη φαρμακευτική επιλογή σε όλες τις μη *P. falciparum* μορφές ελονοσίας.

Αμοδιακίνη

Η αμοδιακίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική ενάντια σε ανθεκτικά στη χλωροκίνη στελέχη *P. falciparum* [3].

Μεφλοκίνη

Η μεφλοκίνη είναι αποτελεσματική σε όλες τις μορφές ελονοσίας, εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων αντοχής στελεχών *P. falciparum* στη νοτιοανατολική Ασία [3,6].

Πυριμεθαμίνη

Η πυριμεθαμίνη δρα θανατώνοντας σχιστοζώιτες και εμποδίζοντας την ανάπτυξη σποροζωιτών στο κουνούπι. Είναι αποτελεσματική σε όλες τις μορφές της ελονοσίας. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της, αλλά μόνο σε συνδυασμό με σουλφαδοξίνη [3,6].

Επίσης χρησιμοποιούμενα σε συνδυασμούς: **Σουλφαδοξίνη, Δοξυκυκλίνη, Κλινδαμυκίνη**

Λουμεφαντρίνη

Η λουμεφαντρίνη είναι ιδιαίτερος αποτελεσματική σε περίπτωση πολυφαρμακευτικής αντοχής του *P. falciparum* [3].

Πριμακίνη

Η πριμακίνη είναι αποτελεσματική σε όλες τις ενδοηπατικές μορφές των παρασίτων της ελονοσίας. Χρησιμοποιείται για ριζική θεραπεία (εξάλειψη υπνοζωιτών από το ήπαρ) από *P. vivax* και *P. ovale*, σε συνδυασμό με ένα σκεύασμα που φονεύει σχιστοζώιτες του ερυθροκυτταρικού σταδίου. Η πρώιμη χορήγηση της πριμακίνης συνδέεται επίσης με την αποτροπή του ενδοηπατικού κύκλου του πλασμωδίου και είναι πιο αποτελεσματική όταν χορηγείται ταυτόχρονα με το σχιζοκτόνο φάρμακο, ιδιαίτερα τη χλωροκίνη. Επίσης, φονεύει γαμετοκύτταρα του *P. falciparum* και έχει συγκεκριμένη δραστηριότητα ενάντια σε ερυθροκυτταρικά στάδια του *P. vivax* [3,4,6]. Πριν από την έναρξη λήψης της πριμακίνης, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος επιπέδων G6PD, καθώς μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε όσους παρουσιάζουν μέτρια ή σοβαρή έλλειψη του ενζύμου.

Ατοβακόνη

Η ατοβακόνη είναι αποτελεσματική ενάντια σε όλα τα είδη πλασμωδίου. Εμποδίζει την προερυθροκυτταρική ανάπτυξη στο ήπαρ και την ανάπτυξη ωοκύστης στο κουνούπι. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με προγουανίλη [3].

Προγουανίλη

Η προγουανίλη μεταβολίζεται στο δραστικό μεταβολίτη της 'κυκλογουανίλη', που είναι δραστικός ενάντια σε προερυθροκυτταρικές μορφές του παρασίτου και φονεύει σχιστοζώιτες. Έχει επίσης δραστηριότητα έναντι σποροζωιτών, κάνοντας τα γαμετοκύτταρα μη μολυσματικά για το κουνούπι-διαβιβαστή. Δίνεται σε συνδυασμό με ατοβακόνη. Δε χρησιμοποιείται μόνη της, καθώς γρήγορα αναπτύσσεται αντοχή.

Η αρτεμισίνη και τα παράγωγά της

Η αρτεμισίνη είναι αποτελεσματικό σχιζοκτόνο φάρμακο που προέρχεται από το φυτό *Artemisia annua* και είναι δραστική ενάντια σε όλα τα είδη πλασμοδίου. Φονεύει τις μορφές όλων των σταδίων της ελονοσίας από *P. falciparum*, όπως επίσης και τα γαμετοκύτταρα [2-4,7].

Περισσότερη προσοχή δίνεται πλέον στην περισσότερο δραστική διυδροαρτεμισίνη και τα παράγωγά της, αρτεμεθέρη και αρτεσουνικό οξύ. Τα παράγωγα της αρτεμισίνης δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τους, επειδή έχει αναπτυχθεί σημαντικό ποσοστό αντοχής των πλασμοδίων σε αυτή.

Συνδυαστικές θεραπείες βασιζόμενες στην αρτεμισίνη (*Artemisinin-based combination therapies, ACTs*)

Τα σχήματα αυτά έχουν, σε πολλές χώρες, αντικαταστήσει τη χλωροκίνη ως προτεινόμενη θεραπεία πρώτης γραμμής τόσο για τη μη επιπλεγμένη όσο και για τη σοβαρή ελονοσία από *P. falciparum*. Παρεντερική λήψη αρτεσουνικού οξέος συνιστάται ως πρώτη επιλογή για τη θεραπεία της επιπλεγμένης ελονοσίας από *P. falciparum*, ενώ η αρτεμεθέρη ή η κινίνη είναι εναλλακτικές λύσεις αν το αρτεσουνικό δεν είναι διαθέσιμο [1,3,4].

- ❖ Αρτεμεθέρη-λουμεφαντρίνη
- ❖ Αρτεσουνικό οξύ-αμοδιακίνη
- ❖ Αρτεσουνικό οξύ-μεφλοκίνη
- ❖ Αρτεσουνικό οξύ-σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη
- ❖ Διυδροαρτεμισίνη-πιπερακίνη

Η αρτεμισίνη μόνη της δε δύναται να εξαλείψει πλήρως τα παράσιτα, αλλά το συνοδό σκεύασμα ενός συνδυαστικού σχήματος ACT αναλαμβάνει αυτό το ρόλο [4,7]. Ακολουθεί ο Πίνακας 23 με τις πιο γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των ανθελνοσιακών φαρμάκων.

Πίνακας 23. Τα ανθελνοσιακά και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους [3,6]

Φαρμακευτική ουσία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
Κινίνη	Κιγχονισμός (σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από εμβοές, επηρεασμένη ακοή, κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη και ενίοτε επηρεασμένη όραση), εξάψεις, πυρετός, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, αιμόλυση με νεφρική ανεπάρκεια, υπερινσουλιναϊμική υπογλυκαιμία	Υπερδοσολογία μπορεί να επιφέρει οφθαλμοτοξικότητα και καρδιοτοξικότητα. Ταχεία ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να προκαλέσει υπόταση και καρδιακή ανακοπή, τύφλωση και κώφωση
Χλωροκίνη	Κνησμός, κεφαλαλγία, ίλιγγος, εξάνθημα, διαταραχές από το πεπτικό, σπασμοί, συναισθηματικές μεταπτώσεις, κερατοειδοπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια σε χρόνια χρήση, μυοπάθεια, μειωμένη ακοή, φωτοευαισθησία, τριχόπτωση, απλαστική αναιμία	Ταχέως ληφθείσα υπερβολική δοσολογία μπορεί να προκαλέσει απώλεια όρασης, σπασμούς, υποκαλιαιμία, υπόταση και αρρυθμίες
Αμοδιακίνη	Παρόμοιες με εκείνες της χλωροκίνης	

Μεφλοκίνη	Ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, διάρροια, κεφαλαλγία, ζάλη, έλλειψη ισορροπίας, υπνηλία, δυσκολία στον ύπνο και εφιάλτες, κρίσεις 'Ε', ψύχωση, εξανθήματα, κνησμός, κνίδωση, τριχόπτωση, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, θρομβοπενία, λευκοπενία	
Πυριμεθαμίνη	Καταστολή αιμοποιητικού, εξανθήματα, υπερευαισθησία, ατροφική γλωσσίτιδα, κοιλιακό άλγος, έμετοι, μεγαλοβλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία, κεφαλαλγία, ζάλη	Υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει εμέτους, ευφορία, σπασμούς, ταχυκαρδία, καταστολή του αναπνευστικού, κυκλοφορική καταπληξία και θάνατο
Λουμεφαντρίνη	Ναυτία, κοιλιακή δυσφορία, κεφαλαλγία, ζάλη	
Πριμακίνη	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι, μεθαιμοσφαιριναιμία, ήπια αναιμία, λευκοκυττάρωση	Αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με έλλειψη G6PD
Ατοβακόνη	Εξανθήματα, κεφαλαλγία, πυρετός, αϋπνία, ναυτία, διάρροια, έμετοι, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπονατριαιμία, αναιμία, ουδετεροπενία	
Προγουανίλη	Ήπιες γαστρεντερικές ενοχλήσεις, διάρροια, αφθώδη έλκη, τριχόπτωση, μεγαλοβλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία	Υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει επιγαστρική δυσφορία, εμέτους, αιματοουρία.
Αρτεμισίνη και παράγωγα	Ήπιες γαστρεντερικές ενοχλήσεις, ζάλη, εμβοές, δικτυοερυθροκυτταροπενία, ουδετεροπενία, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, παράταση QT	Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου 1 (1: 3000)

Ακολουθούν ο Πίνακας 24 και ο Πίνακας 25 με τα ανθελονοσιακά σκευάσματα που προτείνονται από τον ΠΟΥ και το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) αντίστοιχα.

Πίνακας 24. Οδηγίες θεραπείας σύμφωνα με τον ΠΟΥ [3]

Μη επιπλεγμένη ελονοσία από <i>P. falciparum</i>	Περιοχές άνευ φαρμακοαντοχής: - αρτεμεθέρη + λουμεφαντρίνη - αρτεσουνικό + αμοδιακίνη - αρτεσουνικό + μεφλοκίνη - αρτεσουνικό + σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη - διυδροαρτεμισίνη + πιπερακίνη	Περιοχές με πολυφαρμακευτική αντοχή: - αρτεσουνικό + μεφλοκίνη - αρτεμεθέρη + λουμεφαντρίνη - διυδροαρτεμισίνη + πιπερακίνη
Σοβαρή ελονοσία από <i>P. falciparum</i>	Αρτεσουνικό IV (αν δεν είναι εφικτό, αρτεσουνικό από τον πρωκτό ή IM κινίνη/αρτεμεθέρη) ακολουθούμενη με από του στόματος ενός εκ των ακόλουθων συνδυασμών: - αρτεμεθέρη + λουμεφαντρίνη - αρτεσουνικό + αμοδιακίνη - διυδροαρτεμισίνη + πιπερακίνη - αρτεσουνικό + σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη - αρτεσουνικό + κλινδαμυκίνη/ δοξυκυκλίνη - κινίνη + κλινδαμυκίνη/ δοξυκυκλίνη	
Ελονοσία από	Επί ευαισθησίας στη χλωροκίνη:	Επί αντοχής στη χλωροκίνη:

<i>P. vivax</i>	Χλωροκίνη + πριμακίνη	ACT (που να περιλαμβάνει αμοδιακίνη/ μεφλοκίνη/πιπερακίνη) + πριμακίνη
Ελονοσία από <i>P. ovale</i>	Χλωροκίνη + πριμακίνη	
Ελονοσία από <i>P. malariae</i>	Χλωροκίνη	

Πίνακας 25. Οδηγίες θεραπείας σύμφωνα με το CDC [2]

Μη επιπλεγμένη ελονοσία από <i>P. falciparum</i> ή μη ταυτοποιημένα στελέχη	Περιοχές με αντοχή στη χλωροκίνη: • ατοβακόνη + προγουανίλη • αρτεμεθέρη + λουμεφαντρίνη • κινίνη + δοξουκυκλίνη/κλινδαμυκίνη/τετρακυκλίνη • [μεφλοκίνη]	Περιοχές χωρίς αντοχή (μόνο κεντρική Αμερική δυτικά της διώρυγας Παναμά, Αϊτή, Μέση Ανατολή): Χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη
Μη επιπλεγμένη ελονοσία από <i>P. malariae</i> ή <i>P. knowlesi</i>	Χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη	
Μη επιπλεγμένη ελονοσία από <i>P. vivax</i> ή <i>P. ovale</i>	Περιοχές χωρίς αντοχή στη χλωροκίνη (οπουδήποτε εκτός Παπούας Νέας Γουινέας, Ινδονησίας): • χλωροκίνη + πριμακίνη • υδροξυχλωροκίνη + πριμακίνη	Περιοχές με αντοχή στη χλωροκίνη (Παπούα Νέα Γουινέα, Ινδονησία): • κινίνη + δοξουκυκλίνη/τετρακυκλίνη + πριμακίνη • ατοβακόνη-προγουανίλη + πριμακίνη • μεφλοκίνη + πριμακίνη
Σοβαρή ελονοσία	IV κινιδίνη σε συνδυασμό με δοξουκυκλίνη/τετρακυκλίνη/κλινδαμυκίνη ή IV αρτεσουνικό ακολουθούμενο από ατοβακόνη-προγουανίλη δοξουκυκλίνη μεφλοκίνη	

* Ειδικές Ομάδες

Γυναίκες στη διάρκεια της κύησης

Μη επιπλεγμένη ελονοσία από *P. malariae*/ *P. ovale*/ *P. vivax*

⇒ Χλωροκίνη [2,3]

Μη επιπλεγμένη ελονοσία από *P. falciparum*

⇒ Κινίνη και κλινδαμυκίνη [2,3]

- Η δοξουκυκλίνη και η τετρακυκλίνη γενικά συστήνεται να αποφεύγονται στη διάρκεια της κύησης. Οι συνδυασμένες με αρτεμισίνη θεραπείες (ACTs) έχουν χαρακτηριστεί ως κατηγορία φαρμάκων Γ για την κύηση και δεν ενδείκνυνται στη διάρκεια αυτής – μπορούν μόνο να χρησιμοποιηθούν αν δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή^[23].
- Στην προσβολή από *P. vivax* ή *P. ovale*, η πριμακίνη (για τους υπνοζώιτες) δε θα πρέπει να δίνεται στη διάρκεια της κύησης, αλλά μετά τον τοκετό, εφόσον βέβαια δεν υφίσταται έλλειψη του ενζύμου G6PD^[23].

Βρέφη και μικρά παιδιά:

Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην ακριβή δοσολογία.

Ηλικιωμένοι:

Μέχρι στιγμής, δεν έχει διεξαχθεί αρκετή έρευνα όσον αφορά την ηλικιακή αυτή ομάδα, αλλά το σίγουρο είναι πως θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στα συνοδά νοσήματα που είναι πολύ πιθανό να υπάρχουν.

Ταξιδιώτες:

Εάν μια λοίμωξη από ελονοσία έλαβε χώρα παρά τη λήψη χημειοπροφύλαξης, τότε το φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για τη χημειοπροφύλαξη δε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί και στο θεραπευτικό σχήμα [3,4].

Με βάση το Ελληνικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.), ακολουθεί ο Πίνακας 26 με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τα σκευάσματα και τις απαραίτητες δοσολογίες προς αντιμετώπιση περιστατικών ελονοσίας.

Πίνακας 26. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ελονοσίας στην Ελλάδα

Βαρύτητα κλινικής εικόνας & Είδος πλάσμωνδίου	Περιοχή όπου έλαβε χώρα η μόλυνση	Συνιστώμενη θεραπεία Δοσολογία ενηλίκων	Συνιστώμενη θεραπεία Δοσολογία παιδιών
Μη επιπλεγμένη ελονοσία από <i>P. vivax</i> ή <i>P. ovale</i>	Όλες οι περιοχές (συμπεριλαμβάνονται και τα κρούσματα ελονοσίας στην Ελλάδα χωρίς ιστορικό ταξιδιού σε ενδημική χώρα)	Θεραπευτικό σχήμα πρώτης επιλογής	
		Χλωροκίνη ΚΑΙ πριμακίνη Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil) 800 mg (4 δισκία) per os (PO) ως δόση εφόδου και 400 mg (2 δισκία) PO στις 6, 24 και 48 ώρες από τη λήψη της δόσης εφόδου Ή Φωσφορική χλωροκίνη (Avloclor) 1000mg (4 δισκία) PO ως δόση εφόδου και 500 mg (2 δισκία) PO στις 6, 24 και 48 ώρες από τη λήψη της δόσης εφόδου ΚΑΙ Φωσφορική πριμακίνη (Primaquine phosphate) 30 mg (2 δισκία) PO για 14 ημέρες για το <i>P. vivax</i> και 15 mg (1 δισκίο) PO για 14 ημέρες για το <i>P. ovale</i> (Σε μέτρια ή σοβαρή έλλειψη του ενζύμου, αντενδείκνυται η χορήγηση πριμακίνης, ενώ σε ήπια έλλειψη προτείνεται εναλλακτικό σχήμα 45 mg 1 φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες)	Χλωροκίνη ΚΑΙ πριμακίνη Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil: 200mg αντιστοιχούν σε 150mg βάσης) 10 mg βάσης/kg PO ως δόση εφόδου και 5 mg βάσης/kg PO στις 6, 24 και 48 ώρες από τη λήψη της δόσης εφόδου Ή Φωσφορική χλωροκίνη (Avloclor: 250 mg αντιστοιχούν σε 155 mg βάσης) 10 mg βάσης/kg PO ως δόση εφόδου και 5 mg βάσης/kg PO στις 6, 24 και 48 ώρες από τη λήψη της δόσης εφόδου ΚΑΙ Φωσφορική πριμακίνη 0,5 mg/kg PO για 14 ημέρες
Μη επιπλεγμένη ελονοσία από <i>P. falciparum</i> ή μη ταυτοποιημένο είδος πλάσμωνδίου	Περιοχές με αντοχή στη χλωροκίνη	Θεραπευτικό σχήμα πρώτης επιλογής	
		Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone) 1 δισκίο ενηλίκου περιέχει 250 mg ατοβακόνης και 100 mg προγουανίλης 4 δισκία 1 φορά/ημέρα για 3 ημέρες	Ατοβακόνη-προγουανίλη (Malarone) 1 δισκίο για παιδιά περιέχει 62,5 mg ατοβακόνης και 25 mg προγουανίλης 5-8 kg: 2 παιδ. δισκία 1 φορά/ημέρα για 3 ημέρες 9-10 kg: 3 παιδ. δισκία 1 φορά/ημέρα για 3 ημέρες 11-20 kg: 1 δισκίο ενηλ. 1 φορά/ημέρα για 3 ημέρες 21-30 kg: 2 δισκ. ενηλ. 1

6.3. Θεραπεία της ελονοσίας

			φορά/ημέρα για 3 ημέρες 31-40 kg: 3 δισκ. ενηλ. 1 φορά/ημέρα για 3 ημέρες >40 kg: 4 δισκ. ενηλ. 1 φορά/ημέρα για 3 ημέρες
		Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα	
		Θειική κινίνη ΚΑΙ δοξυκυκλίνη ή τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη Θειική κινίνη (Quinine sulfate) 2 δισκία PO 3 φορές/ημέρα για 5 ημέρες (αν ο ασθενής προέρχεται ή έχει ταξιδέψει στη ΝΑ Ασία, η διάρκεια της θεραπείας να είναι 7 ημέρες) ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη: 100 mg PO 2 φορές/ημέρα για 7 ημέρες Ή Οξυτετρακυκλίνη: 100 mg PO 4 φορές/ημέρα για 7 ημέρες Ή Κλινδαμυκίνη: 600 mg PO 3 φορές/ημέρα για 7 ημέρες	Θειική κινίνη ΚΑΙ δοξυκυκλίνη ή τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη Θειική κινίνη (Quinine sulfate) 10 mg PO 3 φορές/ημέρα για 3 ημέρες (αν ο ασθενής προέρχεται ή έχει ταξιδέψει στη ΝΑ Ασία, η διάρκεια της θεραπείας να είναι 7 ημέρες) ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη: 2,2 mg/kg PO 2 φορές/ημέρα για 7 ημέρες (όχι σε παιδιά <8 ετών) Ή Οξυτετρακυκλίνη: 25 mg/kg/ημέρα PO 4 φορές/ημέρα για 7 ημέρες (όχι σε παιδιά <8 ετών) Ή Κλινδαμυκίνη: 10 mg/kg PO 3 φορές/ημέρα για 7 ημέρες
		Μεφλοκίνη (Lariam ή Mefloquine) 750 mg (3 δισκία) PO ως δόση εφόδου και 500 mg (2 δισκία) PO σε 6-12 ώρες μετά τη λήψη της δόσης εφόδου	Μεφλοκίνη (Lariam ή Mefloquine) 150 mg/kg PO ως δόση εφόδου και 10 mg/kg PO σε 6-12 ώρες μετά τη λήψη της δόσης εφόδου
		Αρτεμεθέρη-λουμεφαντρίνη (Coartem/ Riamet) Χορηγείται ανάλογα με το βάρος σώματος. Οι δόσεις είναι 6 συνολικά και η διάρκεια της θεραπείας 3 ημέρες. Μετά την πρώτη δόση, η δεύτερη θα πρέπει να ληφθεί σε 8 ώρες και οι επόμενες δόσεις κάθε 12 ώρες. 5-14 kg: 1 δισκίο/δόση, 15-24 kg: 2 δισκία/δόση, 25-34 kg: 3 δισκία/δόση, ≥34 kg: 4 δισκία/δόση	
Μη επιπλεγμένη ελονοσία από <i>P. vivax</i>	Περιοχή με αντοχή στη χλωροκίνη (κυρίως από Παπούα Νέα Γουινέα, δευτερευόντως από Μιανμάρ, Ινδία και Κεντρική και Νότια Αμερική)	Θεραπευτικό σχήμα	
		Ατοβακόνη-Προγουανίλη ΚΑΙ Πριμακίνη (δοσολογία όπως αναφέρεται ανωτέρω)	Ατοβακόνη-Προγουανίλη ΚΑΙ Πριμακίνη (δοσολογία όπως αναφέρεται ανωτέρω)
		Θειική κινίνη ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη ή τετρακυκλίνη ΚΑΙ Πριμακίνη (δοσολογία όπως αναφέρεται ανωτέρω)	Θειική κινίνη ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη ή τετρακυκλίνη ΚΑΙ Πριμακίνη (δοσολογία όπως αναφέρεται ανωτέρω)
		Μεφλοκίνη ΚΑΙ Πριμακίνη (δοσολογία όπως αναφέρεται ανωτέρω)	Μεφλοκίνη ΚΑΙ Πριμακίνη (δοσολογία όπως αναφέρεται ανωτέρω)
		Θεραπευτικό σχήμα	

Επιπλεγμένη η ελονοσία (όλα τα είδη πλασμοδίου)	Όλες	Διυδροχλωρική κινίνη ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη ή Οξυτετρακυκλίνη ή Κλινδαμυκίνη Διυδροχλωρική κινίνη (Quinine Dhcl) Δόση εφόδου: 20 mg/ kg IV σε ορό 5% dextrose σε 4ωρη έγχυση, και έπειτα 10 mg/ kg ανά 8 ώρες για τις πρώτες 48 ώρες (ή μέχρι ο ασθενής να μπορέσει να λάβει PO αγωγή οπότε η έγχυση αναδιαμορφώνεται στο 12ωρο) Εναλλακτικά και μόνο για ενήλικες: Ταχεία φόρτιση με 7mg/ kg σε 30 mg με αντλία, και έπειτα 10 mg/ kg σε διάστημα 4 ωρών Διάρκεια αγωγής: 5-7 ημέρες ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη Εάν ο ασθενής αδυνατεί να λάβει PO θεραπεία, 100 mg IV ανά 12 ώρες και αλλαγή σε PO αγωγή με 100 mg 2 φορές την ημέρα οπότε αυτό είναι εφικτό. Ή Οξυτετρακυκλίνη (για PO όπως ανωτέρω) Ή Κλινδαμυκίνη Εάν ο ασθενής αδυνατεί να λάβει PO αγωγή, 10 mg/kg IV ως δόση εφόδου, και έπειτα 5 mg/kg ανά 8 ώρες και αλλαγή σε PO αγωγή οπότε αυτό είναι εφικτό. Διάρκεια αγωγής: 7 ημέρες Αρτεσουνικό ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη ή κλινδαμυκίνη Αρτεσουνικό 2,4 mg/kg IV στις 0, 12 και 24 ώρες και έπειτα μία φορά/ημέρα ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη, όπως ανωτέρω Ή Κλινδαμυκίνη, όπως ανωτέρω Διάρκεια αγωγής: 7 ημέρες	Διυδροχλωρική κινίνη ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη ή Οξυτετρακυκλίνη ή Κλινδαμυκίνη Διυδροχλωρική κινίνη (Quinine Dhcl) Δόση όπως στους ενήλικες Δοξυκυκλίνη (όχι σε παιδιά <8 ετών) Αν ο ασθενής δε δύναται να λάβει PO αγωγή: 2,2 mg/ kg IV ανά 12 ώρες και αλλαγή σε PO αγωγή οπότε αυτό είναι εφικτό. Αν το βάρος σώματος >45 kg, η δόση όπως στους ενήλικες Οξυτετρακυκλίνη (όχι σε παιδιά <8 ετών) Δοσολογία όπως ανωτέρω για PO αγωγή Κλινδαμυκίνη Αν ο ασθενής δε δύναται να λάβει PO αγωγή, 10 mg/kg IV, ως δόση εφόδου και έπειτα 5 mg/kg ανά 8 ώρες και αλλαγή σε PO αγωγή (10 mg/kg PO τρεις φορές/ημέρα) οπότε αυτό είναι εφικτό. Διάρκεια αγωγής: 7 ημέρες Αρτεσουνικό ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη ή κλινδαμυκίνη Αρτεσουνικό Δόση όπως στους ενήλικες ΚΑΙ Δοξυκυκλίνη, όπως ανωτέρω Ή Κλινδαμυκίνη, όπως ανωτέρω Διάρκεια αγωγής: 7 ημέρες
Μη επιπλεγμένη η ελονοσία στις κυοφορούσες γυναίκες		Θεραπευτικό σχήμα (ενήλικες κυοφορούσες γυναίκες)	
	Πλασμώδιο ευαίσθητο στη χλωροκίνη	Υδροξυχλωροκίνη (δοσολογία PO όπως ανωτέρω) Ή Φωσφορική χλωροκίνη (δοσολογία PO όπως ανωτέρω)	
	P.	Θεϊκή κινίνη ΚΑΙ	

	<i>falciparum</i> με αντοχή στη χλωροκίνη	Κλινδαμυκίνη (δοσολογία PO όπως ανωτέρω)
	<i>P. vivax</i> με αντοχή στη χλωροκίνη	Θειική κινίνη (δοσολογία PO όπως ανωτέρω)

Φαρμακευτική αντοχή

"Η φαρμακευτική αντοχή είναι η δυνατότητα ενός στελεχούς του παρασίτου να επιβιώνει και/ή να πολλαπλασιάζεται, παρά τη χορήγηση και απορρόφηση ενός φαρμάκου που δίδεται σε δόσεις ίσες ή υψηλότερες από αυτές που συνήθως συνιστώνται, αλλά με ανοχή αυτών από το άτομο, παρεχόμενης της επαρκούς έκθεσης στο φάσμα δράσης του φαρμάκου" (ΠΟΥ) [3]

Η *in vivo* αντοχή ορίζεται ως μια επίμονη ή διαλείπουσα παρασιταίμια μετά τη θεραπεία ή ως μια μη ικανοποιητική θεραπευτική απάντηση [8]. Ο Πίνακας 27 παρακάτω, δείχνει την ταξινόμηση της ευαισθησίας στα φάρμακα κατά τον ΠΟΥ με τρεις βαθμούς αντοχής: I, II, III. Εντούτοις, ο φαινότυπος της αντοχής δεν εκφράζεται απαραίτητα με όρους θεραπευτικής αποτυχίας, διότι η φαρμακοαντοχή είναι μόνο μία από τις αιτίες που μπορούν να οδηγήσουν σε θεραπευτική αποτυχία [9].

Πίνακας 27. Ταξινόμηση της *in vivo* φαρμακευτικής αντοχής των ανθελονοσιακών [8,10]

Αρχική ταξινόμηση	
Ταξινόμηση	Ορισμός
S (sensitive), Ευαίσθητο	Μείωση σε <25% της παρασιταίμιας εντός 2 ημερών με αρνητικό επίχρισμα από την 7 ^η ημέρα έως το τέλος της παρακολούθησης (follow up)
RI response, απόκριση I	Αρχική κάθαρση, αρνητικό επίχρισμα την 7 ^η ημέρα, υποτροπή σε 8 ή περισσότερες ημέρες μετά τη θεραπεία
RII response, απόκριση II	Αρχική κάθαρση, αλλά επιμονή ή υποτροπή της παρασιταίμιας μεταξύ 4 ^{ης} και 7 ^{ης} ημέρας
RIII response, απόκριση III	Καμία μείωση της παρασιταίμιας
Τροποποιημένη ταξινόμηση	
Ταξινόμηση	Ορισμός
Πρώιμη θεραπευτική αποτυχία	Επίταση ή επιμονή των συμπτωμάτων και παρουσία παρασιταίμιας στη διάρκεια των πρώτων 3 ημερών
Καθυστερημένη θεραπευτική αποτυχία	Επανεμφάνιση συμπτωμάτων και παρουσία παρασιταίμιας μεταξύ 4 ^{ης} – 14 ^{ης} ημέρας
Επαρκής κλινική απόκριση	Απουσία παρασιταίμιας τη 14 ^η ημέρα ανεξαρτήτως παρουσίας πυρετού Ή απουσία συμπτωμάτων ανεξαρτήτως παρουσίας παρασιταίμιας

Η *in vitro* αντοχή μπορεί να μετρηθεί με βάση την εγγενή ευαισθησία του *P. falciparum* με τη χρήση μοριακών δεικτών (molecular markers) [11], αλλά οι μετρήσεις αυτές συνήθως δεν αντανακλούν το πραγματικό επίπεδο αντοχής. Οι παράγοντες που ευθύνονται για την αντοχή, περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά: του φαρμάκου, του ανθρώπινου ξενιστή, του παρασίτου, του διαβιβαστή-κουνουπιού και του περιβάλλοντος [11]. Φαρμακευτικές ουσίες με μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής, αφήνουν το περιθώριο για επιλογή των παρασίτων (parasite selection) και ανάπτυξη αντοχής. Σε περίπτωση ανεπαρκούς δόσης ή ελλιπούς συμμόρφωσης στο θεραπευτικό σχήμα, οι υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου μπορούν να επιτρέψουν σε μία ποσότητα παρασίτων να αναπαραχθούν, κι έτσι η επακόλουθη δοσολογία, που θα δοθεί ξεπερνώντας τη

μέγιστη συνιστώμενη δόση, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση αντοχής. Επιπροσθέτως, η αλόγιστη χρήση αθελonoσιακών οδηγεί στην επιλογή πληθυσμών ανθεκτικών παρασίτων (resistant parasite populations selection). Σε ευαίσθητους πληθυσμούς, η μόλυνση από ελονοσία δημιουργεί μία μη ειδική απόκριση, που δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο η ειδική ανοσία ενός ημι-ανοσοποιημένου ασθενούς μετά από επαναλαμβανόμενες μολύνσεις, κι έτσι η εξάπλωση της αντοχής είναι ευκολότερη. Τελικά, το επίπεδο μεταδοτικότητας μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη και εξάπλωση της φαρμακευτικής αντοχής [11]. Μέχρι πρότινος, είχε αναφερθεί αντοχή σε όλες τις κατηγορίες των ανθελonoσιακών σκευασμάτων, συμπεριλαμβανομένων των παραγώγων αρτεμισίνης [12,13].

Κινίνη. Αν και η κινίνη είναι το παλαιότερο ανθελonoσιακό φάρμακο, που είναι ακόμα σε χρήση για τη θεραπεία της σοβαρής ελονοσίας, αναφορές για αντοχή έχουν γίνει μόνο σποραδικά και κυρίως στη νοτιοανατολική Ασία [12,13]. Η γενετική βάση της αντοχής στην κινίνη συνδέεται με τρεις γονιδιακές μεταλλαγές που επηρεάζουν την αποτοξικοποίηση της αίμης εντός του πεπτικού κενотоπίου: *pfcr1* (*P. falciparum* chloroquine resistance transporter) μεταφορέας αντοχής στη χλωροκίνη του *P. falciparum*, *pfmdr1* (*P. falciparum* multidrug resistance transporter 1) μεταφορέας 1 πολυφαρμακευτικής αντοχής του *P. falciparum* και *pfhhe1* (*P. falciparum* sodium/proton exchanger 1) ανταλλάκτης Na^+/H^+ του *P. falciparum* [13].

Χλωροκίνη. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλειά της, ακόμη και κατά τη διάρκεια της κύησης, την έκανε θεραπεία πρώτης γραμμής για την ελονοσία [13]. Η τεράστια επιτυχία αυτού του φαρμάκου και η επακόλουθη αλόγιστη χρήση του οδήγησαν στην ανάπτυξη αντοχής στη διάρκεια της δεκαετίας 1950 [14]. Οι πρώτες αναφορές που αφορούσαν την αντοχή προήλθαν από τη νοτιοανατολική Ασία και τη νότιο Αμερική στα τέλη του '50 [11-14]. Στη διάρκεια των δεκαετιών '70 και '80 η αντοχή στη χλωροκίνη εξαπλώθηκε στα τροπικά μέρη και την Αφρική και η πρώτη αναφορά στην Ινδία ήταν το 1973 [12]. Ο στόχος της χλωροκίνης είναι η οδός αποτοξικοποίησης της αίμης (detoxification) εντός του πεπτικού κενотоπίου, όπου το παράσιτο πέπτει την αιμοσφαιρίνη και πολυμερίζει την τοξική αίμη σε αιμοζώνη. Η χλωροκίνη συνδέεται με ένα διμερές της αίμης, οδηγώντας σε αναστολή της αποτοξικοποίησής της, έχοντας ως αποτέλεσμα το θάνατο του παρασίτου [13,15]. Οι κύριοι καθοριστές της αντοχής περιέχουν πολυμορφισμούς και μεταλλαγές σε δύο γονίδια, το *pfcr1* και το *pfmdr1*. Το γονίδιο *pfcr1* (*P. falciparum* chloroquine resistance transporter) εδράζεται στο χρωμόσωμα 7 και η διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο, βρίσκεται εντός του πεπτικού κενотоπίου [9,14,15]. Έχει φανεί πως μια αντικατάσταση αμινοξέος στη θέση 76 από λυσίνη σε θρεονίνη (K76T) σχετίζεται έντονα με την αντοχή στη χλωροκίνη [11,13,15]. Επτά ακόμη μεταλλαγές στο *pfcr1* είναι γνωστές, αλλά συνήθως συνυπάρχουν με τη μεταλλαγή K76T [14]. Το γονίδιο *pfmdr1* (*P. falciparum* sodium/proton exchanger 1) εδράζεται στο χρωμόσωμα 5 και κωδικοποιεί την P-γλυκοπρωτεΐνη. Πολυμορφισμοί μπορούν να υπάρξουν σε πέντε θέσεις αμινοξέων, οδηγώντας σε αντοχή αλλά σε *in vitro* επίπεδο [11,12]. Το ανθεκτικό στη χλωροκίνη *P. falciparum* είναι κυρίαρχο σε όλες τις ενδημικές για την ελονοσία χώρες, αλλά η χλωροκίνη παραμένει αποτελεσματική σε μερικές περιπτώσεις ημι-ανοσοποιημένων ατόμων και, σε συνδυασμό με την πριμακίνη, είναι ακόμη η θεραπεία πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της ελονοσίας από *P. vivax* [13]. Αξίζει να αναφερθεί πως, ακόμη και όσον αφορά στο *P. vivax*, αντοχή στην χλωροκίνη ήδη υπάρχει στην Παπούα Νέα Γουινέα και σε ορισμένα μέρη της Ινδονησίας.

Σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη. Η σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη εισήχθη σαν πρώτη γραμμής ανθελonoσιακό προς αντικατάσταση της χλωροκίνης [16], αλλά παρατηρήθηκε αντοχή ήδη στο πρώτο έτος χρήσης της [12]. Αντοχή πρωτοπαρατηρήθηκε τη δεκαετία του '60 στα σύνορα Ταϊλάνδης-Καμπότζης [11] και γρήγορα εξαπλώθηκε στη Νοτιοανατολική Ασία, Νοτιοανατολική Κίνα και Νότια Αμερική εντός των δεκαετιών '70 και '80 [11,16] και στην Αφρική στα τέλη του '80 [11]. Η σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη λειτουργεί ως φάρμακο έναντι του φυλλικού οξέος αναστέλλοντας δύο ένζυμα στο μονοπάτι σύνθεσής του, τη διυδροφυλλική αναγωγή (dihydrofolate reductase, DHFR) και τη διυδροπτεριοτή συνθέταση (dihydropteroate synthase, DHPS) [11-14]. Η DHFR αναστέλλεται από την πυριμεθαμίνη και η DHPS από τη σουλφαδοξίνη κι έτσι μειώνονται τα επίπεδα παραγόμενου τετραϋδροφυλλικού, έχοντας σαν αποτέλεσμα την αναστολή της διαίρεσης του πυρήνα. Μονήρεις ή πολλαπλές μεταλλαγές στο γονίδιο *dhfr* (κυρίως μια αλλαγή από σερίνη σε ασπαραγίνη στο κωδικόνιο 108) είναι το κλειδί της αντοχής στην πυριμεθαμίνη [11,15]. Πέντε διαφορετικές τοποθεσίες πολυμορφισμού στο γονίδιο *dhps* σχετίζονται με αντοχή στη

σουλφαδοξίνη [15]. Εξαιτίας της εξάπλωσης ανθεκτικών παρασίτων, η σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη δε χρησιμοποιείται πλέον ως μονοθεραπεία, αλλά σε συνδυασμό με άλλα ανθελονοσιακά (αρτεσουνικό και σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη).

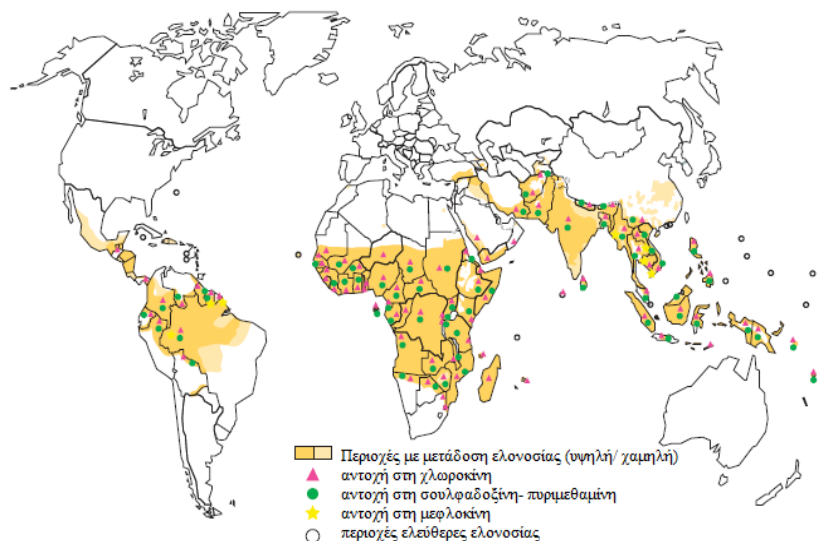
Μεφλοκίνη. Η μεφλοκίνη εισήχθη τη δεκαετία του '70 [13] και αντοχή παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του '80 [11]. Η αντοχή σχετίζεται με ενίσχυση του γονιδίου *pfmdr1*, η οποία καταλήγει σε υπερέκφραση του μεμβρανικού μεταφορέα του πεπτικού κενотоπίου [13].

Αμοδιακίνη και πιπερακίνη. Λόγω δομικών και λειτουργικών ομοιοτήτων με τη χλωροκίνη, έχουν αναγνωριστεί περιπτώσεις ανθεκτικών παρασίτων. Η πιπερακίνη, ωστόσο, χρησιμοποιείται ως συνοδό φάρμακο στα ACT σχήματα (διυδροαρτεμισίνη-πιπερακίνη), ως πρώτης γραμμής θεραπεία για τη μη επιπλεγμένη ελονοσία από *P. falciparum* [5].

Λουμεφαντρίνη. Πολυμορφισμοί στην πρωτεΐνη PfMDR1 και ενίσχυση του γονιδίου *pfmdr1* έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ευαισθησία στη λουμεφαντρίνη σε Ασία και Αφρική [13], αλλά η λουμεφαντρίνη παραμένει χρήσιμη ως συνοδό φάρμακο στα ACT σχήματα.

Ατοβακόνη. Αντοχή στην ατοβακόνη μπορεί εύκολα να προκύψει (πολυμορφισμοί στο γονίδιο του κυττοχρώματος b) όταν η συγκεκριμένη ουσία χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία και για αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με προγουανίλη σαν σχήμα χημειοπροφύλαξης για ταξιδιώτες [13].

Αρτεμισίνη. Εξαιτίας της εμφάνισης αντοχής σε σχεδόν όλες τις αμινοκινολίνες και τα αντιφυλλικά φάρμακα, η αρτεμισίνη και τα παράγωγά της χρησιμοποιούνται προς αντικατάσταση των προαναφερθέντων για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης ελονοσίας. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, αλλά η επικρατούσα άποψη υποστηρίζει πως τα είδη αρτεμισίνης αναστέλλουν την Ca^{2+} -ΑΤΡάση του σαρκο-ενδοπλασμασματος δικτύου [12]. Τα είδη αρτεμισίνης δε χρησιμοποιούνται μόνο τους, καθώς μπορεί εύκολα να προκύψει ανάπτυξη αντοχής. Προκειμένου να επιμηκυνθεί η διάρκεια ζωής των φαρμάκων αυτών, συνήθως χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μακρύτερης διάρκειας ανθελονοσιακά [11,13]. Υπάρχουν κάποια χαρακτηριστικά σε αυτή την κατηγορία, όπως ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής και η δυνατότητα μείωσης των γαμετοκυττάρων, που κάνει μάλλον απίθανη την ανάπτυξη αντοχής στο άμεσο μέλλον [11]. Ωστόσο, μεταλλαγές στο γονίδιο *pfatp6* (*P. falciparum* Ca^{2+} transporting ATPase 6) έχουν συσχετιστεί με μείωση της ευαισθησίας στην αρτεμεθέρη και πολυμορφισμοί στο γονίδιο *ubp1* (deubiquitination enzyme) έχουν συσχετισθεί με αντοχή στο αρτεσουνικό στην ελονοσία στα τρωκτικά [13]. Επίσης, αντοχή έχει καταγραφεί στη δυτική Καμπότζη και στη δυτική Ταϊλάνδη, που έχει σαν αποτέλεσμα το μειωμένο βαθμό κάθαρσης του παρασίτου εξαιτίας μονήρων νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών [17]. Ο χάρτης στην Εικόνα 22 που ακολουθεί, δείχνει τη γεωγραφική κατανομή της φαρμακευτικής αντοχής του *P. falciparum* ανά τον κόσμο:



Εικόνα 22. Γεωγραφική κατανομή της φαρμακευτικής αντοχής του *P. falciparum*
[Πηγή: World Malaria Report 2005, ΠΟΥ]

Πολυφαρμακευτική αντοχή

Η πολυφαρμακευτική αντοχή ορίζεται ως αντοχή σε περισσότερα των δύο ανθελονοσιακών που ανήκουν σε διαφορετικές χημικές κατηγορίες [11,12]. Η *εγκατεστημένη πολυφαρμακευτική αντοχή (established)* χαρακτηρίζεται από έλλειψη αποτελεσματικότητας σε φάρμακο τρίτης επιλογής. Προς το παρόν έχει παρατηρηθεί στη νοτιανατολική Ασία λόγω ευρείας εφαρμογής μονοθεραπείας με μεφλοκίνη και χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις μεφλοκίνης σε υψηλές δόσεις σε συνδυασμό με αρτεσουνικό, προκειμένου να διατηρηθεί αυτό το χρήσιμο φάρμακο. Η *αναδυόμενη πολυφαρμακευτική αντοχή (emerging)* χαρακτηρίζεται από έλλειψη αποτελεσματικότητας της χλωροκίνης και των φαρμάκων έναντι φυλλικού οξέος με πιθανή ανάπτυξη αντοχής και σε τρίτο ανθελονοσιακό φάρμακο [12]. Παραδείγματα περιοχών με αναδυόμενη πολυφαρμακευτική αντοχή είναι περιοχές της ανατολικής Αφρικής και της λεκάνης του Αμαζονίου, όπου έχει προκύψει έλλειψη αποτελεσματικότητας σε σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη [11].

Νέες προσεγγίσεις

Ο συνδυασμός χλωροκίνης-πριμακίνης, εκτός της χρήσης του στην ελονοσία από *P. vivax*, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη μη επιπλεγμένη ελονοσία από *P. falciparum*, καθώς μελέτες έχουν δείξει πως η πριμακίνη μπορεί να λειτουργήσει σαν «αναστροφέας» της αντοχής στη χλωροκίνη. Ωστόσο, τα *in vitro* ευρήματα θα πρέπει να αποδειχθούν και *in vivo* [18]. Έχει φανεί ότι η βεραπαμίλη αναιρεί/ακυρώνει την αντοχή του *P. falciparum in vitro* [12]. Ο συνδυασμός πυροναριδίνης-αρτεσουνικού είναι ένα συνδυαστικό σχήμα, σε φάση αξιολόγησης, για τη θεραπεία της ελονοσίας από *P. falciparum* που, με βάση τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί, προσφέρει ικανοποιητικό χρόνο κάθαρσης των παρασίτων και των γαμετοκυττάρων και εξάλειψης του πυρετού [19]. Σκευάσματα, όπως το tafenoquine και το bulaquine, μελετώνται ως εναλλακτικά σκευάσματα για την εξάλειψη των υπνοζωιτών εναλλακτικά της πριμακίνης [20].

Διαχείριση της επιπλεγμένης ελονοσίας

Εκτός της κατάλληλης φαρμακευτικής κάλυψης, θα πρέπει να παρέχεται αυξημένη υποστηρικτική φροντίδα λόγω των σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων της επιπλεγμένης ελονοσίας:

- Σε περίπτωση κώματος, θα πρέπει να προστατευθεί ο αεραγωγός του ασθενούς (διασωλήνωση εάν κριθεί αναγκαίο).
- Η υπερπυρεξία αντιμετωπίζεται με κοινά αντιπυρετικά (παρακεταμόλη προκειμένου να μην επιβαρυνθούν περισσότερο οι νεφροί) και με χρήση ψυχρών επιθεμάτων και σκεπασμάτων.
- Σε περίπτωση γενικευμένων σπασμών, χορηγείται διαζεπάμη είτε ενδοφλέβια είτε με τη μορφή υπόθετου.
- Η σοβαρή αναιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με μετάγγιση αίματος, οι αυτόματες αιμορραγίες και τα προβλήματα με χορήγηση πλάσματος αίματος και βιταμίνης Κ, ενώ η οξεία νεφρική ανεπάρκεια με αιμοκάθαρση.
- Σε περίπτωση πνευμονικού οιδήματος θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση υγρών, ενώ στις προτεραιότητές μας θα πρέπει να είναι η χρήση διουρητικών και η υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος.

Συνολικά, θα πρέπει να γίνεται συνεχής παρακολούθηση και καταγραφή των ζωτικών σημείων, της κλίμακας Γλασκώβης, των αποβαλλόμενων ούρων και της γλυκόζης αίματος [1-3].

*Αφαιμαξομετάγγιση: από τη μια μεριά μειώνει το παρασιτικό φορτίο, απομακρύνει τα μολυσμένα ερυθροκύτταρα και δίνει στη θέση τους χώρο για νέα μη προσβεβλημένα ερυθροκύτταρα. Από την άλλη μεριά όμως, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος των μεταδομένων με το αίμα μολυσματικών ασθενειών και επίσης θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη διατήρηση σταθερού ενδαγγειακού όγκου [1-3].

Επισημάνσεις:

- Η θεραπεία για την ελονοσία δε θα πρέπει να ξεκινά πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση, παρά μόνο σε περίπτωση σοβαρών εκδηλώσεων της νόσου, ισχυρής κλινικής υποψίας και έλλειψης δυνατότητας εργαστηριακής επιβεβαίωσης.
- Τα πλασμώδια *P. falciparum* και *P. knowlesi* μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή επιπλεγμένη ελονοσία.
- Τα πλασμώδια *P. falciparum* και *P. vivax* έχουν διαφορετικό προφίλ φαρμακευτικής αντοχής με βάση τη γεωγραφική περιοχή έκθεσης του κρούσματος.
- Ασθενείς με μη επιπλεγμένη ελονοσία μπορούν να λάβουν από του στόματος θεραπεία, ενώ οι ασθενείς με επιπλεγμένη νόσο θα πρέπει να τίθενται σε επιθετική παρεντερική αγωγή.
- Μετά την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να παρακολουθείται τόσο η εξέλιξη της κλινικής κατάστασης όσο και το επίπεδο παρασιταιμίας.
- Η ελονοσία που προκαλείται από τα πλασμώδια *P. malariae*, *P. ovale* και *P. knowlesi* θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με χλωροκίνη. Η ελονοσία από *P. vivax* αντιμετωπίζεται με χλωροκίνη, εκτός αν υφίσταται γνωστή αντοχή, οπότε θεραπεύεται με ACT.
- Για την εξάλειψη των υπνοζωιτών (*P. vivax* και *P. ovale*), οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν πριμακίνη, εκτός αν εμφανίζουν έλλειψη του ενζύμου G6PD.
- Η μη επιπλεγμένη ελονοσία από *P. falciparum* θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ACT και η επιπλεγμένη νόσος με ενδοφλέβια χορήγηση αρτεσυνικού οξέος, ακολουθούμενη από λήψη από του στόματος ACT.
- Ο κίνδυνος θανάτου στις περιπτώσεις επιπλεγμένης ελονοσίας είναι μεγαλύτερος στη διάρκεια του πρώτου 24ώρου [1].
- Η δυσλειτουργία ζωτικών οργάνων είναι μια αναμενόμενη εκδήλωση στις περιπτώσεις σοβαρής νόσησης. Για το λόγο αυτό, δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς που παρουσιάζουν επηρεασμό της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας.
- Τα ACT θεραπευτικά σχήματα συνδυάζουν τη δραστηριότητα κατά των γαμετοκυττάρων ενός παραγώγου της αρτεμισίνης με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής του συνοδού σκευάσματος. Η αρχική μείωση του επιπέδου παρασιταιμίας είναι η πιο ταχεία όλων των ανθελνοσιακών φαρμάκων [7].
- Αντοχή αναπτύσσεται συνήθως 10-15 χρόνια μετά την εισαγωγή ενός φαρμάκου στη θεραπεία της ελονοσίας σε μια περιοχή [11].
- Η αντοχή σε χλωροκίνη και σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη είναι ένα παγκόσμιο φαινόμενο, που έχει κρούσει τον κώδωνα του κινδύνου για την ανάγκη νέων φαρμάκων και θεραπευτικών σχημάτων.
- Με την αναδυόμενη αντοχή ακόμη και στην αρτεμισίνη, μεγάλη σημασία έχει η εφαρμογή νέων τακτικών θεραπείας, προκειμένου να σταματήσει η εξάπλωση της αντοχής. Μία προσέγγιση είναι η χρήση συνδυαστικών θεραπειών, όπως γίνεται και τώρα, για τη μείωση της δυνατότητας επιλογής ανθεκτικών παρασίτων .
- Η επανάκτηση ευαισθησίας σε παλαιά φάρμακα δίνει ενθαρρυντικά μηνύματα. Μπορεί να εφαρμοστεί επανεισαγωγή φαρμάκων μετά την ύφεση του επιπολασμού των ανθεκτικών παρασίτων [21].
- Ο συνδυασμός παλαιών και νέων φαρμάκων μπορεί να προσφέρει τη δυνατότητα να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα πολύτιμων ανθελνοσιακών φαρμάκων [22]. Για παράδειγμα, η χρήση ενός παράγοντα που αντιστρέφει την αντοχή σε συνδυασμό με χλωροκίνη, προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη αντοχής στη χλωροκίνη [14].

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. WHO *Malaria case management: Operations manual*; WHO: 2009.
2. CDC *Treatment of malaria (guidelines for clinicians)*; CDC: 2012.
3. WHO *Guidelines for the treatment of malaria*; WHO: 2010.
4. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential malariology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
5. Keating, G.M., Dihydroartemisinin/piperaquine: A review of its use in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Drugs* **2012**, *72*, 937-961.
6. Mycek, M.J.; Harvey, R.A.; Champe, P.C., *Pharmacology*. 2nd ed.; Lippincott-Raven: Philadelphia, 1997.
7. Davis, T.M.; Karunajeewa, H.A.; Ilett, K.F., Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria. *Med J Aust* **2005**, *182*, 181-185.
8. WHO *Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission*; WHO: Geneva, 1996.
9. Le Bras, J.; Durand, R., The mechanisms of resistance to antimalarial drugs in *Plasmodium falciparum*. *Fundam Clin Pharmacol* **2003**, *17*, 147-153.
10. WHO *The use of antimalarial drugs: Report of an informal consultation*; WHO: Geneva, 2001.
11. Wongsrichanalai, C.; Pickard, A.L.; Wernsdorfer, W.H.; Meshnick, S.R., Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* **2002**, *2*, 209-218.
12. Parija, S.C.; Praharaj, I., Drug resistance in malaria. *Indian J Med Microbiol* **2011**, *29*, 243-248.
13. Petersen, I.; Eastman, R.; Lanzer, M., Drug-resistant malaria: Molecular mechanisms and implications for public health. *FEBS Lett* **2011**, *585*, 1551-1562.
14. Wellems, T.E.; Plowe, C.V., Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* **2001**, *184*, 770-776.
15. Mita, T.; Tanabe, K.; Kita, K., Spread and evolution of *Plasmodium falciparum* drug resistance. *Parasitol Int* **2009**, *58*, 201-209.
16. Mita, T., Origins and spread of pfdhfr mutant alleles in *Plasmodium falciparum*. *Acta Trop* **2010**, *114*, 166-170.
17. Cheeseman, I.H.; Miller, B.A.; Nair, S.; Nkhoma, S.; Tan, A.; Tan, J.C.; Al Saai, S.; Phyo, A.P.; Moo, C.L.; Lwin, K.M., *et al.*, A major genome region underlying artemisinin resistance in malaria. *Science* **2012**, *336*, 79-82.
18. Egan, T.J., Chloroquine and primaquine: Combining old drugs as a new weapon against falciparum malaria? *Trends Parasitol* **2006**, *22*, 235-237.
19. Rueangweerayut, R.; Phyo, A.P.; Uthaisin, C.; Poravuth, Y.; Binh, T.Q.; Tinto, H.; Penali, L.K.; Valecha, N.; Tien, N.T.; Abdulla, S., *et al.*, Pyronaridine-artesunate versus mefloquine plus artesunate for malaria. *N Engl J Med* **2012**, *366*, 1298-1309.
20. Fernando, D.; Rodrigo, C.; Rajapakse, S., Primaquine in vivax malaria: An update and review on management issues. *Malar J* **2011**, *10*, 351.
21. Hyde, J.E., Drug-resistant malaria. *Trends Parasitol* **2005**, *21*, 494-498.
22. Sanchez, C.P.; Dave, A.; Stein, W.D.; Lanzer, M., Transporters as mediators of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. *Int J Parasitol* **2010**, *40*, 1109-1118.

«Ως επιδημιολογική επιτήρηση ορίζεται η συνεχής, συστηματική συλλογή, ανάλυση και ερμηνεία των σχετικών με την υγεία δεδομένων, απαραίτητων για το σχεδιασμό, την εφαρμογή και την αξιολόγηση της άσκησης δημόσιας υγείας. Τέτοια επιτήρηση μπορεί: να λειτουργεί ως ένα σύστημα έγκαιρης προειδοποίησης για επικείμενες καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, να τεκμηριώνει τον αντίκτυπο μιας παρέμβασης ή να ανιχνεύει την επίτευξη συγκεκριμένων στόχων και να παρακολουθεί και να αποσαφηνίζει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά προβλημάτων υγείας, να επιτρέπει την ύπαρξη προτεραιοτήτων και να επικαιροποιεί τις πολιτικές και τις στρατηγικές της δημόσιας υγείας» (ΠΟΥ)

Ειδικότερα όσον αφορά στην ελονοσία, ένα πλήρως οργανωμένο σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης θα πρέπει να:

- ✓ Αναγνωρίζει και να ελέγχει εστίες και πιθανές επιδημίες
- ✓ Αναγνωρίζει ομάδες πληθυσμού που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για νόσο και θάνατο
- ✓ Εκτιμά τον αντίκτυπο των προληπτικών και θεραπευτικών μέτρων που λαμβάνονται
- ✓ Παρακολουθεί τις "τάσεις" του νοσήματος και την κατανομή του
- ✓ Σχεδιάζει τις κατάλληλες παρεμβάσεις προκειμένου να καλύψει τις ανάγκες που ανακύπτουν

Επίπεδα επιτήρησης ελονοσίας:

Έλεγχος (Control). Στόχος του αποτελεί η μείωση του φορτίου του νοσήματος σε επίπεδο που αυτό να μη θεωρείται πλέον πρόβλημα δημόσιας υγείας (μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας) [1,2].

Εξάλειψη (Elimination). Στόχος του αποτελεί η διακοπή της αλυσίδας της τοπικής μετάδοσης σε μια καθορισμένη περιοχή και απαιτούνται συνεχή μέτρα και παρεμβάσεις για πιθανές επιδημίες και για την επανεγκατάσταση του νοσήματος από εισερχόμενα περιστατικά (επαγρύπνηση) [1,3,4].

Εκρίζωση (Eradication). Στόχος του αποτελεί η μόνιμη εξάλειψη της νόσου, όπου δεν απαιτούνται πλέον παρεμβατικά μέτρα [1,2].

Φάση ελέγχου

Ο στόχος του προγράμματος ελέγχου της ελονοσίας είναι να μειώσει ταχέως την επίπτωση και τη θνησιμότητα της νόσου [2]. Ο σχεδιασμός του συστήματος της επιτήρησης της ελονοσίας στη διάρκεια ενός προγράμματος ελέγχου εξαρτάται από το επίπεδο μεταδοτικότητας της ελονοσίας και τις διαθέσιμες πηγές για το πρόγραμμα επιτήρησης [2]. Ο Πίνακας 28 περιγράφει αναλυτικά τα χαρακτηριστικά με βάση το επίπεδο μεταδοτικότητας και τους στόχους του αντίστοιχου προγράμματος ελέγχου.

Πίνακας 28. Επιδημιολογική επιτήρηση της ελονοσίας ανάλογα με το επίπεδο μεταδοτικότητας της νόσου σε μια περιοχή κατά τον ΠΟΥ [2]

Μεταδοτικότητα	Χαρακτηριστικά	Στόχοι επιτήρησης
Υψηλή και ενδιάμεση	• Οι περισσότερες περιπτώσεις θανάτου είναι σε παιδιά < 5 ετών • Υψηλό ποσοστό από κρούσματα με <i>P. falciparum</i> • Υψηλά ποσοστά επιπολασμού του παρασίτου σε παιδιά • Αποτελεσματικά ανωφελή κουνούπια-διαβιβαστές	➢ Άμεση ανταπόκριση σε σοβαρά περιστατικά ➢ Στόχος για μηδενικό αριθμό θανάτων από ελονοσία
Χαμηλή	• Ομοιόμορφη κατανομή κρουσμάτων στο ηλικιακό φάσμα	➢ Αναγνώριση των πληθυσμιακών ομάδων με τον υψηλότερο

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλότερη θνησιμότητα • Χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού του παρασίτου στα παιδιά • Περισσότερο εποχική ή κατανομή της ελονοσίας • Εισαγόμενα κρούσματα • Υψηλός κίνδυνος για επιδημίες | επιπολασμό ελονοσίας
➤ Έρευνα για πιθανές πηγές μόλυνσης |
|--|---|

Ορισμός κρούσματος ελονοσίας (case definition):

Επιβεβαιωμένο κρούσμα ελονοσίας (confirmed): ένα αρχικά ύποπτο κρούσμα, στο οποίο οι εργαστηριακές εξετάσεις τελικά απέδειξαν την παρουσία του παρασίτου στο αίμα.

Τα κρούσματα μπορούν να αναζητηθούν είτε ενεργητικά είτε παθητικά:

- Παθητική αναζήτηση κρουσμάτων: περιοδική συλλογή δεδομένων της νόσου από μονάδες υγείας, στις οποίες οι ασθενείς αναζητούν ιατρική φροντίδα μετά από δική τους πρωτοβουλία [2].
- Ενεργητική αναζήτηση κρουσμάτων: αναζήτηση κρουσμάτων και εξέταση σε επίπεδο κοινότητας, που εφαρμόζεται από επαγγελματίες υγείας. Μπορεί να είναι προσυμπτωματικός έλεγχος πυρετού (fever screening) και σε αυτούς που παρουσιάζουν πυρετό πραγματοποιείται εργαστηριακός έλεγχος, ή μαζικός προσυμπτωματικός έλεγχος, όπου εξετάζονται όλοι. Η ενεργητική αναζήτηση κρουσμάτων μπορεί να είναι είτε «προληπτική» (proactive) [αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις επιβεβαιωμένου κρούσματος, ο πληθυσμός εξετάζεται] είτε «κατευθυνόμενη» (reactive) [ο πληθυσμός που συνδέεται με ένα επιβεβαιωμένο κρούσμα εξετάζεται είτε υπάρχουν συμπτώματα είτε όχι] [2].

Συνολικά, τα προγράμματα επιτήρησης ελονοσίας, στη φάση ελέγχου του νοσήματος, βασίζονται στην παθητική αναζήτηση κρουσμάτων, αλλά όσο η επίπτωση της νόσου μειώνεται τόσο η ενεργητική αναζήτηση από επαγγελματίες υγείας έρχεται να παίξει ζωτικής σημασίας ρόλο [2].

Για την επιτυχία του προγράμματος ελέγχου, θα πρέπει να δοθεί προσοχή στα εξής κρίσιμα σημεία από τις υπηρεσίες δημόσιας υγείας:

- ✓ Οι δείκτες επίπτωσης, θνητότητας και θνησιμότητας της νόσου θα πρέπει να προσαρμόζονται και να εκφράζονται σε ένα σταθερό πληθυσμό (καθώς, σε αντίθεση με τη φάση εξάλειψης, στη φάση ελέγχου, είναι μάλλον αδύνατο να χειριστούμε κάθε κρούσμα χωριστά)
- ✓ Πρέπει να αναζητάται το ποσοστό των κρουσμάτων και των θανάτων από *P. falciparum*, καθώς αποτελεί δείκτη που βοηθά να αποφασιστούν πιο εντατικά μέτρα ελέγχου της ελονοσίας. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι τα περιστατικά από *P. vivax* και *P. ovale* παρουσιάζουν αρκετά πιο αργή ανταπόκριση στα μέτρα ελέγχου, λόγω των σταδίων ύπνωσης (υπνοζωιτών) που παραμένουν στο ήπαρ των ασθενών.
- ✓ Σημαντική είναι εξάλλου η πρόσβαση στη διάγνωση της ελονοσίας (RDT, μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος) για όλα τα ύποπτα κρούσματα και παροχή κατάλληλης θεραπείας σε περίπτωση διάγνωσης της νόσου.
- ✓ Θα πρέπει να εξασφαλίζεται ότι το σύστημα καταγραφής και αναφοράς λειτουργεί άψογα, με όλες τις μονάδες υγείας να διατηρούν ένα μηνιαίο πρόγραμμα αναφορών.

Διαχείριση δεδομένων επιτήρησης

Στόχοι

- Ταυτοποίηση περιοχών και πληθυσμών στους οποίους η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη και συνεπώς είναι αναγκαία πιο εντατικά προγράμματα.
- Η παρακολούθηση των αλλαγών στο χρόνο στην επίπτωση της ελονοσίας και στους θανάτους από αυτή βοηθά στην αξιολόγηση της επιτυχίας των παρεμβάσεων και της ανίχνευσης των εξάρσεων που χρήζουν άμεσης ανταπόκρισης.

Αλλαγές στους στόχους του προγράμματος ανάλογα με την πρόοδο στον έλεγχο:

Καθώς το επίπεδο μεταδοτικότητας μειώνεται, η νόσος συγκεντρώνεται συνήθως σε μικρότερες ομάδες πληθυσμού κι έτσι τα προγράμματα παρέμβασης θα πρέπει αντιστοίχως να επικεντρωθούν σε περιθωριοποιημένους πληθυσμούς. Επιπλέον, το ποσοστό σοβαρών κρουσμάτων μειώνεται, η ηλικιακή κατανομή απομακρύνεται από την παιδική ηλικία και όσο ο πληθυσμός καθίσταται λιγότερο ανοσοποιημένος, τόσο ο κίνδυνος εξάρσεων και επιδημιών αυξάνεται. Καθώς η μεταδοτικότητα μειώνεται περαιτέρω, είναι περισσότερο εφικτό να διευρευνηθεί κάθε κρούσμα ελονοσίας χωριστά.

Καταγραφή δεδομένων ανά επίπεδο

- i. Επαγγελματίες υγείας σε επίπεδο κοινότητας. Η καταγραφή από τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιλαμβάνει: ονοματεπώνυμο ασθενούς, ηλικία, φύλο, ημερομηνία παρακολούθησης (πρώτη προσέλευση ή επαναλαμβανόμενες επισκέψεις), κατοικία διαμονής, ιστορικό ταξιδιού, τοποθεσία εργασίας, αποτέλεσμα εξετάσεων, διάγνωση, θεραπεία που δόθηκε.
- ii. Κέντρα υγείας και νοσοκομεία. Η καταγραφή ενός ασθενούς εξωτερικού ιατρείου θα πρέπει να περιλαμβάνει: ονοματεπώνυμο ασθενούς, κατοικία, ηλικία, φύλο, ημερομηνία προσέλευσης, καινούρια ή επόμενη επίσκεψη για τα ίδια συμπτώματα, αρχική διάγνωση, είδος εξετάσεων και αποτελέσματα, τελική διάγνωση και θεραπεία που δόθηκε. Όσον αφορά στους νοσηλευόμενους ασθενείς, το πιο σημαντικό είναι το έγγραφο του εξιτηρίου, καθώς περιέχει την τελική διάγνωση. Επίσης, θα πρέπει να περιλαμβάνει: ονοματεπώνυμο ασθενούς, ηλικία, φύλο, ημερομηνία εισόδου, ημερομηνία έναρξης συμπτωμάτων, χρόνο παραμονής και αιτία εξόδου (εξιτήριο, θάνατος, μεταφορά).
- iii. Επίπεδο περιφέρειας και iv. εθνικό επίπεδο. Οι πληροφορίες που θα πρέπει να κρατούνται περιλαμβάνουν: μηνιαίες αναφορές ύποπτων κρουσμάτων, εξετάσεων που πραγματοποιήθηκαν, επιβεβαιωμένων κρουσμάτων, ασθενών εξωτερικών ιατρείων, ασθενών που νοσηλεύτηκαν, θανάτων, εκτός αν πρόκειται για μια περιοχή χαμηλής μεταδοτικότητας, όπου αυτές οι αναφορές θα πρέπει να πραγματοποιούνται εβδομαδιαίως. Επίσης, οι πληροφορίες από αυτές τις αναφορές μπορούν να αποτυπώνονται σε χάρτες που μπορούν να ενημερώνονται με νέα στοιχεία κάθε χρόνο [2].

Υποβολή στοιχείων

Οι πληροφορίες από τα χαμηλότερα επίπεδα διοίκησης θα πρέπει να υποβάλλονται στα υψηλότερα και αντίστροφα, θα πρέπει να υπάρχει ανατροφοδότηση πληροφοριών από τα υψηλότερα επίπεδα, δίνοντας τη δυνατότητα για επαλήθευση των δεδομένων.

Ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων

Στόχοι

Επίπεδο μονάδων υγείας:

- Αναγνώριση ελλείψεων σε παρεχόμενα προληπτικά μέτρα, καθυστερήσεις στη θεραπεία, χαμηλή πρόσβαση στη διάγνωση και θεραπεία, προκειμένου να εκτιμηθούν οι πόροι των μονάδων υγείας.
- Παρακολούθηση διαχρονικών τάσεων των κρουσμάτων. Εάν μια τοποθεσία φαίνεται να έχει αυξημένο αριθμό ή σταθερό ποσοστό παρά τα μέτρα παρέμβασης, θα πρέπει να γίνει άμεση διερεύνηση. Σε περιοχές υψηλής μεταδοτικότητας, τα επιβεβαιωμένα κρούσματα θα πρέπει να αναφέρονται μηνιαίως, αλλά όταν πρόκειται για περιοχές χαμηλής μεταδοτικότητας, όπου υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εξάρσεων και επιδημιών, οι αναφορές για τα ύποπτα κρούσματα θα πρέπει να υποβάλλονται σε εβδομαδιαία βάση.
- Διάκριση της συρροής κρουσμάτων σε συγκεκριμένες περιοχές. Αυτή η περίπτωση δίνει την προειδοποίηση για την αναγκαιότητα βελτίωσης της διαθεσιμότητας προληπτικών μέτρων και των δυνατοτήτων πρόσβασης σε θεραπεία [2].

Επίπεδο περιφέρειας:

- Η μελέτη της νοσηρότητας και θνησιμότητας αντανάκλα την επιτυχία των μέτρων πρόληψης που εφαρμόζονται και την ποιότητα της διάγνωσης και της θεραπείας.
- Η παρακολούθηση της ποιότητας του συστήματος αναφοράς δίνει τις αναγκαίες πληροφορίες για την εκτίμηση της πληρότητάς του.
- Η παρακολούθηση πιθανής μείωσης στην επίπτωση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, το πρόγραμμα θα πρέπει να δράσει πιο στοχευμένα στους πληθυσμούς που επηρεάζονται περισσότερο.

Εθνικό επίπεδο:

Έλεγχος του κατά πόσο οι στόχοι του προγράμματος επιτήρησης επετεύχθησαν.

Παρακολούθηση των περιοχών που έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν την επίπτωση και εκείνων που αντιμετωπίζουν προβλήματα και χρήζουν υποστηρικτικών μέτρων [2].

Φάση εξάλειψης

Η επιτήρηση στα προγράμματα εξάλειψης ακολουθεί την αναγνώριση, διερεύνηση και στη συνέχεια εξάλειψη της μεταδοτικότητας της ελονοσίας, καθώς και την πρόληψη και θεραπεία των κρουσμάτων που προκύπτουν. Απαιτούνται συνεχή μέτρα δημόσιας υγείας για τη διατήρηση της εξάλειψης [2]. Ενώ ο κυριότερος στόχος στη φάση ελέγχου είναι η μείωση των κρουσμάτων, ο κύριος σκοπός στη φάση εξάλειψης είναι η διακοπή της τοπικής μετάδοσης [2]. Πιο λεπτομερώς, ένα πρόγραμμα εξάλειψης στοχεύει να:

- Ανιχνεύσει και να θεραπεύσει ριζικά όλα τα κρούσματα ελονοσίας
- Σταματήσει την τοπική μετάδοση
- Εξαλείψει τις εστίες ελονοσίας
- Δημιουργήσει συστήματα επαγρύπνησης, προκειμένου να διατηρήσει ένα ελεύθερο ελονοσίας προφίλ
- Προλάβει την επανεγκατάσταση της νόσου από τα εισαγόμενα κρούσματα
- Συνεργαστεί με τις χώρες που γειτνιάζουν [1,3]

Σε αυτή τη φάση, η επιτήρηση του νοσήματος θα πρέπει να είναι ικανή να εξασφαλίσει τα εξής:

- ✓ Τον εργαστηριακό έλεγχο σε όλα τα ύποπτα κρούσματα
- ✓ Τον ποιοτικό έλεγχο των διαγνωστικών εργαλείων για την ελονοσία
- ✓ Το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης θα πρέπει να είναι ακριβές και άμεσο
- ✓ Την πλήρη επιδημιολογική διερεύνηση των εστιών και των κρουσμάτων ελονοσίας
- ✓ Χρήση των ανωτέρω πληροφοριών για την οργάνωση παρεμβάσεων και για να υπάρχει η δυνατότητα να ζητηθεί στο μέλλον από τον ΠΟΥ πιστοποίηση για εξάλειψη της ελονοσίας στη χώρα

Ορισμός κρούσματος:

Ένα άτομο στο οποίο ο εργαστηριακός έλεγχος, ανεξάρτητα από την ύπαρξη συμπτωμάτων, είναι θετικός για ελονοσία [4].

Αναζήτηση κρούσματος:

Τα κρούσματα μπορούν να ανιχνευθούν είτε παθητικά είτε ενεργητικά.

- Παθητική αναζήτηση κρούσματος: ανίχνευση κρούσματος ανάμεσα στους ανθρώπους που ζητούν ιατρική βοήθεια από μόνοι τους [4].
- Ενεργητική αναζήτηση κρούσματος: αναζήτηση κρουσμάτων από επαγγελματίες υγείας σε επίπεδο κοινότητας ή ακόμη και σε επίπεδο νοικοκυριού σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Η ενεργητική αναζήτηση μπορεί να γίνει είτε ως προσυμπτωματικός έλεγχος πυρετού (και εργαστηριακός έλεγχος σε αυτούς με πυρετό) είτε ως μαζικός προσυμπτωματικός έλεγχος: εργαστηριακός έλεγχος ολόκληρου του πληθυσμού υψηλού κινδύνου [4].

Η ενεργητική αναζήτηση κρουσμάτων θεωρείται πολύ χρήσιμη για τη σάρωση πληθυσμών μεταναστών, προκειμένου να αποφευχθεί επανεγκατάσταση της νόσου.

Πώς οργανώνονται οι «πόρτα-πόρτα» επισκέψεις στη διάρκεια της ενεργητικής αναζήτησης κρουσμάτων ελονοσίας:

- Καταγραφή του πληθυσμού-στόχου που συμπεριλαμβάνει όχι μόνο τα νοικοκυριά, αλλά και τις ομάδες μεταναστών
- Γνωστοποίηση των προγραμματισμένων επισκέψεων στον πληθυσμό-στόχο
- Υποβολή ερωτήσεων σχετικά με πρόσφατο πυρετό ή συμβατά με τη νόσο συμπτώματα
- Σε περίπτωση εμπυρέτου, θα πρέπει να ακολουθεί εργαστηριακός έλεγχος σύμφωνα με συγκεκριμένο πρωτόκολλο
- Σε περίπτωση θετικών αποτελεσμάτων, θα πρέπει να ακολουθεί θεραπεία σύμφωνα με τα ισχύοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα και διερεύνηση του κρούσματος και της εστίας
- Θα πρέπει επίσης να γίνεται διερεύνηση για κάθε κρούσμα και καταγραφή (ονοματεπώνυμο, ηλικία, φύλο, κωδικός νοικοκυριού, διεύθυνση, ταξιδιωτικό ιστορικό, ημερομηνία αιμοληψίας, είδος διαγνωστικής εξέτασης, αποτέλεσμα) [4]

Διερεύνηση κρούσματος:

Θα πρέπει να γίνει 1-2 ημέρες από την επιβεβαίωσή του. Ο κύριος στόχος αυτής της διερεύνησης είναι να εξεταστεί το κατά πόσο το ανιχνευθέν κρούσμα οφειλόταν σε εγχώρια μετάδοση ελονοσίας ή σε έκθεση σε άλλη περιοχή. Επίσης, πραγματοποιείται διερεύνηση περιβάλλοντος του κρούσματος, η οποία περιλαμβάνει ανίχνευση των διαβιβαστών ελονοσίας στις περιοχές που γειτνιάζουν.

Κατάταξη κρούσματος:

Η διερεύνηση του κρούσματος ακολουθείται από την ταξινόμηση αυτού και οι κατηγορίες είναι οι εξής [2,4]:

Εγχώριο (autochthonous). Μετάδοση μέσω κουνουπιού, λοίμωξη αποκτηθείσα εντός της χώρας

- Αυτόχθονο ενδογενές (indigenous): χωρίς άμεση σύνδεση με εισαγόμενο κρούσμα
- Δευτερογενές εισαγόμενο (introduced): άμεση σύνδεση με εισαγόμενο κρούσμα

Εισαγόμενο (imported). Μετάδοση μέσω κουνουπιού, λοίμωξη αποκτηθείσα εκτός της χώρας

Επαγόμενο/Εναλλακτικό (induced). Εναλλακτικός τρόπος μετάδοσης. Μετάδοση όχι μέσω τσιμπήματος κουνουπιού. Συγγενής λοίμωξη ή μετάδοση μέσω μετάγγισης μολυσμένου αίματος.

Ορισμός εστίας:

Εστία είναι μια καθορισμένη τοποθεσία σε μια περιοχή ενδημική ελονοσίας, που διαθέτει τους αναγκαίους παράγοντες για τη μετάδοση της νόσου [2,4].

Διερεύνηση εστίας πραγματοποιείται μετά την ανίχνευση ενός κρούσματος εγχώριας μετάδοσης και περιλαμβάνει την ενεργητική αναζήτηση άλλων κρουσμάτων πέριξ του επιβεβαιωμένου, καθώς και την αναγνώριση των πληθυσμών που είναι σε μεγάλο κίνδυνο, των υπεύθυνων διαβιβαστών, της τοποθεσίας ανάπτυξης πληθυσμών διαβιβαστών και της τοποθεσίας της μετάδοσης. Η διερεύνηση της εστίας μπορεί να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για την οργάνωση των κατάλληλων παρεμβάσεων για την εξάλειψη της νόσου σε μια καθορισμένη περιοχή [4].

Ταξινόμηση εστίας [4]:

Ενδημική (endemic). Υπάρχει μετάδοση που δεν ελέγχεται επαρκώς.

Υπολειμματική ενεργή (residual active). Υπάρχει μεταδοτικότητα σε μια περιοχή που είχε επεισόδια μετάδοσης εντός των τελευταίων δύο ετών και ελέγχεται αποτελεσματικά.

Νέα ενεργή (new active). Υπάρχει μετάδοση σε μια περιοχή που είχε επεισόδια μετάδοσης για λιγότερο από δύο έτη ή δεν είχε ποτέ. Οι νέες ενεργές εστίες μπορούν να υποδιαιρεθούν σε *πρώτου βαθμού*, στις οποίες μόνο η πρώτη γενιά μετάδοσης έχει λάβει χώρα (υπάρχουν μόνο δευτερογενή εισαγόμενα κρούσματα) και *δευτέρου βαθμού*, στις οποίες υπάρχουν μόνο κρούσματα δεύτερης ή μεταγενέστερης γενιάς (ενδογενή) κρούσματα.

Εν δυνάμει νέα (new potential). Μεμονωμένο εισαγόμενο, εναλλακτικό (induced) ή υποτροπιάζον κρούσμα σε μια περιοχή που δεν παρουσίαζε μεταδοτικότητα τα τελευταία δύο χρόνια ή και περισσότερο.

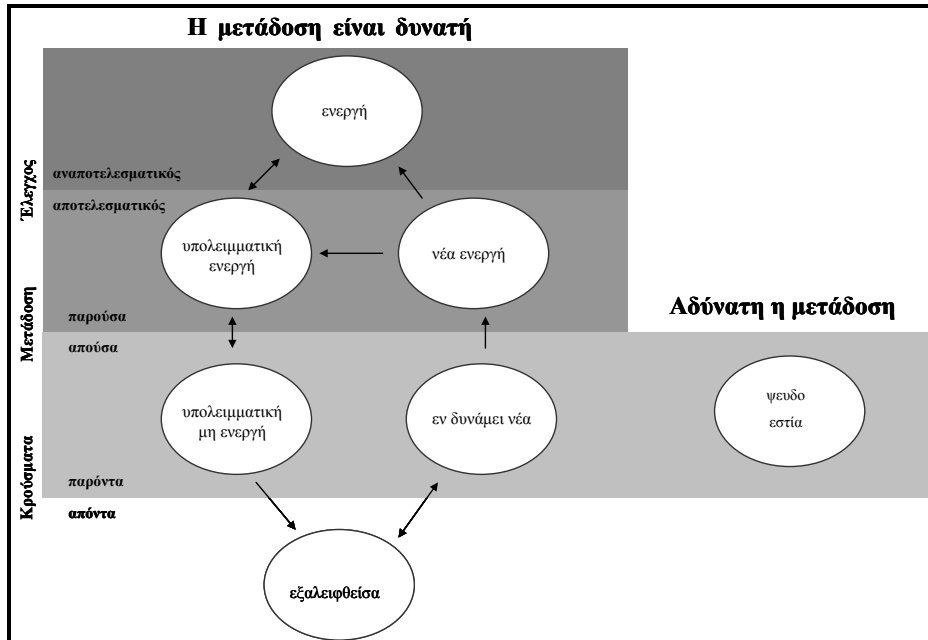
Υπολειμματική μη ενεργή (residual non-active). Δεν υπάρχει εγχώρια μετάδοση σε μια περιοχή με ιστορικό εγχώριας μετάδοσης μέσα στα τελευταία δύο χρόνια. Μπορεί να παρουσιαστεί μια

επανενεργοποίηση (*P. vivax*) ή υποτροπή μιας λοίμωξης αποκτηθείσας πριν σταματήσει η μετάδοση.

Εξαλειφθείσα (cleared-up). Απουσία μετάδοσης τα τελευταία δύο χρόνια σε μια περιοχή με ιστορικό ελονοσίας και συνθήκες κατάλληλες για μετάδοση.

Ψευδοεστία (pseudo-focus). Ο όρος χρησιμοποιείται για τις περιπτώσεις συρροής εισαγόμενων κρουσμάτων, για τις οποίες η διερεύνηση έχει δείξει ότι δεν υφίσταται πιθανότητα εγχώριας μετάδοσης.

Η Εικόνα 23 που ακολουθεί, παρουσιάζει διαγραμματικά τους διάφορους αυτούς τύπους εστιών:



Εικόνα 23. Ταξινόμηση εστιών ελονοσίας κατά τον ΠΟΥ

Καταγραφή δεδομένων:

Σε επίπεδο πεδίου (in the field) [4]

- Καταγραφή για κάθε κρούσμα στη διάρκεια μιας ενεργούς αναζήτησης κρουσμάτων (κωδικός ανιχνευθέντος κρούσματος, ονοματεπώνυμο ασθενούς, φύλο, ηλικία, ημερομηνία παρακολούθησης, αν πρόκειται για πρώτη παρακολούθηση ή επόμενη επίσκεψη, διεύθυνση, είδος εργαστηριακής εξέτασης και αποτέλεσμα, χορηγηθείσα θεραπεία)
- Δελτίο διερεύνησης κρούσματος (κωδικός ανιχνευθέντος κρούσματος, ημερομηνία εξέτασης, διεύθυνση, ηλικία, φύλο, παράγοντες κινδύνου, κλινικές ενδείξεις, είδος εξέτασης και αποτέλεσμα)
- Δελτίο διερεύνησης εστίας

Σε επίπεδο περιφέρειας [4]

- Μηνιαίες αναφορές κρουσμάτων που εξετάστηκαν και επιβεβαιώθηκαν είτε από δημόσια/ιδιωτική μονάδα υγείας είτε κατά τη διάρκεια ενεργητικής αναζήτησης κρουσμάτων
- Δελτία κρουσμάτων
- Δελτία διερεύνησης κρουσμάτων
- Δελτία διερεύνησης εστιών
- Λίστα των εστιών
- Εντομολογική βάση δεδομένων
- Έλεγχος των διαβιβαστών της νόσου και βάση δεδομένων των παρεμβάσεων
- Χάρτες που δείχνουν την κατανομή των κρουσμάτων

Σε εθνικό επίπεδο [4]

- Λίστα όλων των κρουσμάτων ελονοσίας στη χώρα
- Δεδομένα από όλα τα δελτία διερεύνησης εστιών
- Λίστα των εστιών

- Δεδομένα ετήσιου ποιοτικού ελέγχου των εμπλεκόμενων εργαστηρίων
- Αναφορές των δραστηριοτήτων των ομάδων ενεργητικής αναζήτησης κρουσμάτων σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου
- Δεδομένα εντομολογικής επιτήρησης
- Παρεμβάσεις ελέγχου διαβιβαστών της νόσου

Υποβολή δεδομένων:

Η υποβολή των δεδομένων γίνεται σε άμεση, μηνιαία και ετήσια βάση.

Η πιστοποίηση της εξάλειψης της ελονοσίας χορηγείται σε χώρες που έχουν διατηρήσει επιτυχώς το χαρακτηρισμό τους ως «ελεύθερες ελονοσίας» για μια περίοδο τουλάχιστον τριών ετών (και διαθέτουν υψηλής ποιότητας συστήματα επιτήρησης και τα δεδομένα για να το αποδείξουν) [3].

Επιτήρηση στη διάρκεια της φάσης πρόληψης της επανεγκατάστασης της νόσου

Η επαγρύπνηση είναι μια λειτουργία των υπηρεσιών δημόσιας υγείας, που συνίσταται σε συνεχή εγρήγορση για οποιοδήποτε κρούσμα ελονοσίας που μπορεί να προκύψει σε μια περιοχή η οποία είχε ιστορικό ελονοσίας ή από την οποία έχει εξαλειφθεί και σε εφαρμογή των αναγκαίων μέτρων για την αντιμετώπισή του [2,4]. Η φάση αυτή δίνει έμφαση στην έγκαιρη ανίχνευση εισαγόμενων κρουσμάτων και στην παρακολούθηση αλλαγών στη «δεκτικότητα» και «ευπάθεια» της χώρας.

Δεκτικότητα (receptivity): επαρκής παρουσία αποτελεσματικών διαβιβαστών και συνύπαρξη κλιματικών παραγόντων που ευνοούν τη μετάδοση.

Ευαλωτότητα (vulnerability): i) γειτνίαση με περιοχές ενδημικές για ελονοσία, ii) συχνές αφίξεις προσβεβλημένων ατόμων, iii) συχνές αφίξεις μολυσματικών ανωφελών κουνουπιών [2,4].

Ο Πίνακας 29 παρακάτω, δείχνει τις απαραίτητες δραστηριότητες που θα πρέπει να γίνουν, ανάλογα με το επίπεδο δεκτικότητας και ευπάθειας μιας περιοχής σε κίνδυνο για επανεγκατάσταση της ελονοσίας.

Πίνακας 29. Παρεμβάσεις ανάλογα με τα επίπεδα δεκτικότητας και ευπάθειας κατά τον ΠΟΥ [4]

Επίπεδο δεκτικότητας και ευπάθειας	Απαραίτητη παρέμβαση
Απουσία δεκτικότητας και ευαλωτότητας	Καμία (απουσία κινδύνου)
Χαμηλό επίπεδο	Έγκαιρη ανίχνευση κρουσμάτων ακολουθούμενη από τα απαραίτητα μέτρα πρόληψης και θεραπείας
Αυξανόμενο επίπεδο	Ενεργητική αναζήτηση κρουσμάτων, που περιλαμβάνει επισκέψεις νοικοκυριών ακολουθούμενες από τα απαραίτητα μέτρα πρόληψης και θεραπείας
Υψηλό επίπεδο	Στοχευμένα μέτρα ελέγχου των διαβιβαστών της νόσου (υπολειμματικός ψεκασμός εσωτερικών χώρων, προνυμφοκτονία) στη διάρκεια της εποχής μετάδοσης

Οι χώρες που έχουν επιτυχώς εξαλείψει την ελονοσία είχαν κάποια κοινά σημεία όσον αφορά στην οργάνωση της επιδημιολογικής επιτήρησης και των υπηρεσιών δημόσιας υγείας γενικότερα [1]:

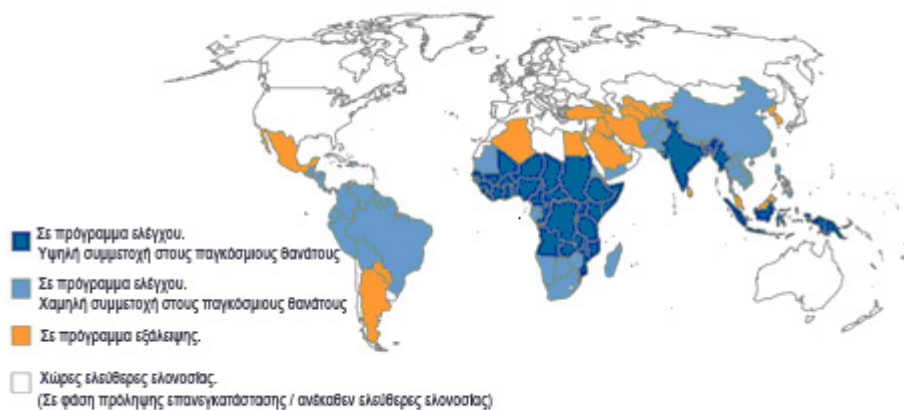
- ☒ Σταθερή πολιτική κατάσταση
- ☒ Οικονομική και πολιτική δέσμευση για εξάλειψη της ελονοσίας
- ☒ Επαρκείς τεχνικές υποδομές
- ☒ Καλά εκπαιδευμένο προσωπικό
- ☒ Πλήρως ανεπτυγμένες υπηρεσίες υγείας

Ο Πίνακας 30 δείχνει τις κύριες διαφορές μεταξύ των φάσεων ελέγχου και εξάλειψης:

Πίνακας 30. Διαφορές μεταξύ των φάσεων ελέγχου και εξάλειψης της ελονοσίας κατά τον ΠΟΥ

Πρόγραμμα ελέγχου	Πρόγραμμα εξάλειψης
-------------------	---------------------

Αντικείμενο	Μείωση του φορτίου της ελονοσίας	Ολική και διατηρήσιμη διακοπή της εγχώριας μετάδοσης
Κύριοι στόχοι	Μείωση της μετάδοσης σε τέτοιο επίπεδο που η ελονοσία να μην αποτελεί πλέον πρόβλημα δημόσιας υγείας	Διακοπή της αλυσίδας εγχώριας μετάδοσης με την εύρεση και εξάλειψη του αιτίου
Διάρκεια δραστηριοτήτων	Χωρίς όρια	Η χώρα μπορεί να θεωρηθεί ελεύθερη ελονοσίας όταν η μετάδοση έχει σταματήσει εδώ και τρία χρόνια
Ανίχνευση κρουσμάτων	Κυρίως με παθητική αναζήτηση κρουσμάτων	Μέσω ενεργητικής αναζήτησης κρουσμάτων
Εισαγόμενα κρούσματα	Μικρού ενδιαφέροντος	Πολύ σημαντικά, ειδικά όταν το πρόγραμμα εξάλειψης έχει πετύχει
Διερεύνηση κρουσμάτων	Μικρής αξίας	Πολύ σημαντική, ειδικά όταν το πρόγραμμα πλησιάζει στο σκοπό του
Παρέμβαση	Πληθυσμός και ασθενείς	Εστίες



Εικόνα 24. Γεωγραφική κατανομή επιπέδων επιτήρησης της ελονοσίας (ΠΟΥ) [5]

Προς το παρόν, πάνω από εκατό χώρες είναι ενδημικές για την ελονοσία (Εικόνα 24), ειδικά σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές [1].

Φάση εκρίζωσης

Η ελονοσία θα εκριζωθεί όταν η μετάδοσή της διακοπεί σε όλες τις χώρες του κόσμου [6]. Αν και αυτή τη στιγμή η εγχώρια μετάδοση της ελονοσίας μπορεί να αναχαιτιστεί σε πολλές περιοχές χαμηλής μεταδοτικότητας και να μειωθεί αισθητά σε αρκετές περιοχές υψηλής μεταδοτικότητας, δεν αναμένεται παγκόσμια εκρίζωση της νόσου με τα υπάρχοντα μέσα [1]. Η παγκόσμια στρατηγική εκρίζωσης της ελονοσίας στο πλαίσιο συνεργασίας μεγάλων διεθνών οργανισμών δημόσιας υγείας και μη κυβερνητικών οργανώσεων ακολουθεί τρία βήματα: (1) έλεγχος, (2) εξάλειψη και (3) έρευνα στο πεδίο καινούριων μέσων και προσεγγίσεων [6].

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. WHO *Global malaria control and elimination: Report of a technical review*, WHO: Geneva, 2008.
2. WHO *Disease surveillance for malaria control: An operational manual*, WHO: Geneva, 2012.
3. WHO *Malaria elimination: A field manual for low and moderate endemic countries*, WHO: Geneva, 2007.

4. WHO *Disease surveillance for malaria elimination: An operational manual*; WHO: Geneva, 2012.
5. World Health Organization. <http://www.who.int/>
6. Roll Back Malaria (RBM) partnership - the global framework for coordinated action against malaria. <http://www.rbm.who.int/>

Εισαγωγή

Προκειμένου για την εφαρμογή αποτελεσματικών παρεμβάσεων ελέγχου, απαιτείται ακριβής περιγραφή του κινδύνου εμφάνισης και πιθανής εγκατάστασης της ελονοσίας. Πριν τις σύγχρονες προσεγγίσεις των δυναμικών μοντέλων μετάδοσης, δεν ήταν γνωστή η πραγματική έκταση των ενδημικών για την ελονοσία περιοχών. Η σημερινή γνώση του κατά πόσο η χωρική κατανομή των νοσημάτων που μεταδίδονται με διαβιβαστές βασίζεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες [1], τα κλιματικά δεδομένα (δεδομένα μετεωρολογικών σταθμών, δορυφορικές εικόνες υψηλής ανάλυσης) και οι γεωγραφικές πληροφορίες (παγκόσμιο σύστημα εντοπισμού θέσης, global positioning system, GPS) συνδυάζονται σε χάρτες που απεικονίζουν την κατανομή του νοσήματος αριθμητικά μέσω εφαρμογής μηχανιστικών μοντέλων. Περίπου ένας αιώνας πέρασε από την εφεύρεση των πρώτων μαθηματικών μοντέλων. Ωστόσο, παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος στη μετάβαση από την υπόθεση στην ποσοτική έκφραση. Τα σύγχρονα μαθηματικά μοντέλα εκτίμησης κινδύνου μπορεί να περιλαμβάνουν στοιχεία όπως: θερμοκρασία, υψόμετρο, βροχοπτώσεις και υγρασία, ανθρώπινες παρεμβάσεις στο περιβάλλον και παραμέτρους της γεωργίας, μετακίνηση πληθυσμών, αστικοποίηση και κινητικότητα, ατομική προστασία, επίδραση ελέγχου διαβιβαστών και φαρμάκων [2].

Μοντέλα εκτίμησης κινδύνου της ελονοσίας

Το πρώτο μαθηματικό μοντέλο (*"a priori method"*) της μετάδοσης ελονοσίας αναπτύχθηκε από τον Ronald Ross το 1904 και δημοσιοποιήθηκε το 1908. Βασιζόταν στη σύγκριση των μετρήσιμων παραμέτρων και των παρατηρούμενων στατιστικών δεδομένων που αφορούσαν στην κινητικότητα του ενήλικου κουνουπιού και τον έλεγχο των προνυμφών που ήταν απαραίτητος [3]. Το 1911 ο Ross πρότεινε ένα δεύτερο μοντέλο (*"a posteriori method"*, threshold density-κατώφλι πυκνότητας), που ήταν πιο σχετικό με τη σύγχρονη στατιστική [3]. Το πρώτο δυναμικό μοντέλο του Ross αναπτύχθηκε περαιτέρω από τους Waite και Lotka [4], ενώ το δεύτερο μοντέλο του Ross αναλύθηκε επίσης από τον Lotka, ο οποίος επικεντρώθηκε περισσότερο σε μαθηματικά παρά σε εντομολογικά δεδομένα. Οι Sharpe και Lotka προσπάθησαν να επεκτείνουν το μοντέλο του Ross, προκειμένου να συμπεριλάβουν το λανθάνοντα χρόνο που παρατηρείται είτε στους ανθρώπους είτε στα κουνούπια [5]. Το γεγονός ότι ο Ross δεν κατάφερε να εφαρμόσει μετρήσιμες συνιστώσες, κινητοποίησε μεταγενέστερους επιστήμονες να βελτιώσουν το μοντέλο.

Ο σύνδεσμος μεταξύ του μοντέλου και των μετρήσεων δημιουργήθηκε για πρώτη φορά από τον George MacDonald. Πήρε ως δεδομένο πως όλα τα γεγονότα λαμβάνουν χώρα σε έναν κύκλο μετάδοσης και στη συνέχεια συνέδεσε τις πιθανότητες σε κάθε ένα από αυτά τα γεγονότα [2]. Το μοντέλο του MacDonald βασίζεται στο 'βασικό πληθικό αναπαραγωγής' (basic reproduction rate, R_0 : αναμενόμενος αριθμός ατόμων που θα μολυνόταν από ένα μόνο μολυσμένο άτομο), τη σημαντικότερη ίσως έννοια που προσέφερε η μαθηματική επιστήμη στον τομέα της επιδημιολογίας [6], με βάση την ακόλουθη εξίσωση:

$$R_0 = \frac{ma^2p^n}{-r \log_e p}$$

όπου m είναι ο αριθμός των θηλυκών κουνουπιών κατά άτομο (σχέση μεταξύ του μεγέθους πληθυσμού των κουνουπιών και του μεγέθους πληθυσμού των ανθρώπων), a είναι η συχνότητα με την οποία κάθε θηλυκό κουνούπι τσιμπά ένα άτομο (έτσι το γινόμενο ma συμβολίζει τα τσιμπήματα κατά άτομο ανά ημέρα), p είναι το ποσοστό επιβίωσης στα κουνούπια, n είναι η διάρκεια του σπορογονικού κύκλου σε ημέρες και r είναι το ποσοστό ανάρρωσης στους ανθρώπους (ποσοστό των προσβεβλημένων ατόμων που αναρρώνουν καθημερινά). Όταν κάθε κρούσμα δίνει γένεση σε περισσότερα του ενός νέα κρούσματα ($R_0 > 1$), τότε ο αριθμός των κρουσμάτων θα αυξηθεί εκθετικά μέχρι να προσβληθεί ολόκληρος ο πληθυσμός. Από την άλλη μεριά, εάν κάθε κρούσμα δίνει γένεση σε λιγότερα του ενός νέα κρούσματα ($R_0 < 1$), τότε ο αριθμός των κρουσμάτων θα μειωθεί έως ότου να εξαφανισθεί η μόλυνση. Όταν $R_0 = 1$, η κατάσταση παραμένει σταθερή [2]. Ο MacDonald πήρε ως δεδομένο ότι μία μόλυνση θα εξαλειφόταν προτού προκύψει μία νέα. Το 1970, ο Dietz ανέπτυξε ένα πιο εξελιγμένο μοντέλο (σχέδιο Garki) [7], όπου εισήγαγε τον όρο 'superinfection' (ξεχωριστές μολύνσεις που αποκτήθηκαν και εξαλείφθηκαν ανεξάρτητα), στο οποίο εισήγαγε αργότερα και τις πτυχές της ανοσίας (απουσία μολυσματικότητας, απουσία ανιχνευσιμότητας, αύξηση ποσοστού ανάρρωσης) [8], ενώ οι Smith και McKenzie

βελτίωσαν το μοντέλο του McDonald επαναχρησιμοποιώντας τις σχετιζόμενες εντομολογικές παραμέτρους που αφορούν στη μετάδοση της ελονοσίας [9]. Μετά το μοντέλο Garki, προτάθηκε ένα οικείο μοντέλο, ονομαζόμενο SIRS εξαιτίας των τριών τάξεων (S-susceptible: ευάλωτος, I-infected or infectious: μολυσμένος ή μολυσματικός, R-recovered and immune: μετά από ανάρρωση και άνοσος) [10].

Σύγχρονα μοντέλα

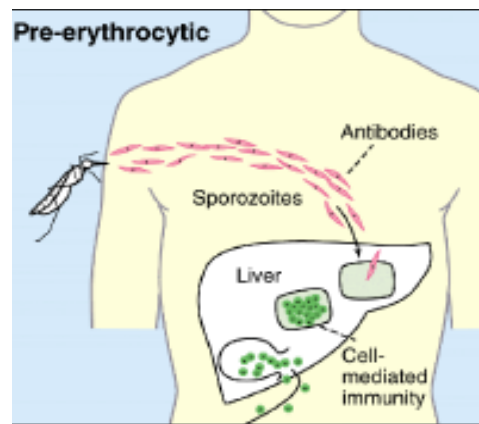
Το σχέδιο MARA (Mapping Malaria Risk in Africa), το οποίο ξεκίνησε το 1998, χρησιμοποιεί στατιστικές τεχνικές σε δύο στάδια (αρχικά λογιστική παλινδρόμηση για μεγαλύτερου εύρους εκτίμηση και στη συνέχεια γεωστατιστική ανάλυση χωρικής παρεμβολής-kriging method για την επικέντρωση σε τοπικό επίπεδο) [11,12], κλιματολογικά δεδομένα και εργασία στο πεδίο, προκειμένου να δημιουργήσει χάρτες κινδύνου για ελονοσία στην Αφρική και να βρει τα όρια μετάδοσης. Οι πληροφορίες επικαιροποιούνται από καιρού εις καιρόν προσφέροντας ελεύθερη πρόσβαση μέσω του διαδικτύου [13]. Οι Craig, Snow και Sueur ανέπτυξαν ένα "fuzzy-logic" μοντέλο βασιζόμενο στις επιδράσεις που τα επίπεδα θερμοκρασίας και βροχοπτώσεων μπορεί να έχουν στη βιολογία της μετάδοσης της ελονοσίας. Με βάση την καταλληλότητα για μετάδοση, κάθε περιοχή μπορεί να χαρακτηριστεί ως ολοετής, εποχική, επιδημική ή ελεύθερη ελονοσίας. Η καταλληλότητα βαθμολογείται 0 όταν οι συνθήκες είναι ακατάλληλες και 1 όταν είναι κατάλληλες. Ως εκ τούτου, οι τιμές των περιοχών ποικίλλουν από 0.9 έως 0, εκτός της κατάλληλης για μετάδοση περιοχής πάνω σε ένα χάρτη, αντιπροσωπεύοντας τη σταδιακή μετακίνηση από τη σταθερή στην ασταθή μεταδοτικότητα [14]. Στο Μαλάουι πραγματοποιήθηκε σύνδεση μεταξύ των δεδομένων από τα ανθρώπινα κρούσματα της νόσου και των περιβαλλοντικών παραγόντων και της χωρικής διακύμανσης [15]. Στην ίδια περιοχή, εφαρμόστηκαν σημεία-αναφορές από δεδομένα επιπολασμού (επιπολασμός μόλυνσης σε παιδιά ηλικίας 1-10 ετών) πάνω σε χάρτη εκτίμησης κινδύνου για την ελονοσία, βασιζόμενου σε τεχνικές όπως η λογιστική παλινδρόμηση, η Bayesian λογιστική παλινδρόμηση καθώς και οι τεχνικές γεωστατιστικής ανάλυσης, μαζί με δεδομένα σχετικά με θερμοκρασία, βροχοπτώσεις και μετακίνηση υδρατμών [16], ενώ πραγματοποιήθηκε απεικόνιση συσχετίσεων μεταξύ υγροτόπων, επιπέδων ετήσιων βροχοπτώσεων και επίπτωσης ελονοσίας σε χάρτες της λεκάνης του Αμαζονίου [17]. Το HYDREMATS (Hydrology, Entomology and Malaria Transmission Stimulator) είναι ένα καινούριο, υψηλής χωρικής και χρονικής ανάλυσης μοντέλο που εξερευνά, με τη βοήθεια των γεωπληροφοριακών συστημάτων, το σύνδεσμο μεταξύ κλιματικών στοιχείων και εντομολογικών αποτελεσμάτων και λαμβάνει υπόψιν δεδομένα βροχοπτώσεων, θερμοκρασίας, υγρασίας, ακτινοβολίας, ταχύτητας και κατεύθυνσης ανέμου, καθώς και χρήσεων γης [18]. Το σχέδιο DEMETER (Development of a European Multi-model Ensemble Forecast System for Seasonal to Interannual Climate Prediction) εφαρμόστηκε στην Μποτσουάνα πέντε μήνες πριν την περίοδο αιχμής της μετάδοσης ελονοσίας για να προβλέψει την επίπτωση της νόσου με βάση τις κλιματικές αλλαγές [19]. Προκειμένου να προβλέψουν τη χρονική και γεωγραφική κατανομή των ανωφελών κουνουπιών, Ιάπωνες επιστήμονες προχώρησαν στην ανάπτυξη ενός μοντέλου ικανού να απεικονίσει τη δυνητική κατανομή των κουνουπιών με τη βοήθεια λογιστικής παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών. Αν και το μοντέλο αποτελείται από τρία διαφορετικά μέρη (μοντέλο ανάπτυξης για το κουνούπι, προσαρμογή του μοντέλου αυτού σε μια ιδανική τοποθεσία για το κουνούπι και θερμοκρασία του υδάτινου περιβάλλοντος στο οποίο ζει το κουνούπι), στερείται βιολογικών παραγόντων του κουνουπιού [20]. Στο Μπαγκλαντές χρησιμοποιήθηκαν γεωστατιστικά μοντέλα προκειμένου να δημιουργήσουν χάρτες κινδύνου ελονοσίας αναγνωρίζοντας πληθυσμούς υψηλού κινδύνου [21] και στην Τανζανία μέσω του προγράμματος THMIS (Tanzania HIV/ AIDS and Malaria Indicator Survey), όπου υπήρξε υψηλή ικανότητα πρόβλεψης σε σχέση με παλαιότερες προσπάθειες που στηρίζονταν σε ιστορικά δεδομένα μελετών [22]. Πρόσφατες μελέτες στη νότια Αμερική βασίστηκαν σε μέσες μηνιαίες θερμοκρασίες αέρα και στο 'λόγο βασικής αναπαραγωγής' του μοντέλου MacDonald [23]. Τρία είδη χαρτών (μετεωρολογικά δεδομένα, ευρήματα σε ανωφελή, κρούσματα ελονοσίας) ήταν οι βασικές αρχές του μοντέλου για την κατασκευή χαρτών των περιοχών που ήταν σε κίνδυνο για έξαρση κρουσμάτων ελονοσίας και χαρτών που απεικόνιζαν τη διάρκεια της εποχικής μεταδοτικότητας [24].

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Parham, P.E.; Michael, E., Modelling climate change and malaria transmission. *Adv Exp Med Biol* **2010**, *673*, 184-199.
2. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential malariaology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
3. Smith, D.L.; Battle, K.E.; Hay, S.I.; Barker, C.M.; Scott, T.W.; McKenzie, F.E., Ross, MacDonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathog* **2012**, *8*, e1002588.
4. Lotka, A.J., Comparison of two formulae given by sir ronald ross. In: Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am J Hyg* **1923**, *3 Suppl 1*, 38-54.
5. Lotka, A.J.; Sharpe, F.R., Incubation lag. In: Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am J Hyg* **1923**, *3 Suppl 1*, 96-112.
6. Heffernan, J.M.; Smith, R.J.; Wahl, L.M., Perspectives on the basic reproductive ratio. *J R Soc Interface* **2005**, *2*, 281-293.
7. McKenzie, F.E.; Samba, E.M., The role of mathematical modeling in evidence-based malaria control. *Am J Trop Med Hyg* **2004**, *71*, 94-96.
8. Dietz, K.; Molineaux, L.; Thomas, A., A malaria model tested in the African savannah. *Bull World Health Organ* **1974**, *50*, 347-357.
9. Ruan, S.; Xiao, D.; Beier, J.C., On the delayed Ross-MacDonald model for malaria transmission. *Bull Math Biol* **2008**, *70*, 1098-1114.
10. Smith, D.L.; Ruktanonchai, N., Progress in modelling malaria transmission. *Adv Exp Med Biol* **2010**, *673*, 1-12.
11. Gemperli, A.; Sogoba, N.; Fondjo, E.; Mabaso, M.; Bagayoko, M.; Briet, O.J.; Anderegg, D.; Liebe, J.; Smith, T.; Vounatsou, P., Mapping malaria transmission in West and Central Africa. *Trop Med Int Health* **2006**, *11*, 1032-1046.
12. Kleinschmidt, I.; Bagayoko, M.; Clarke, G.P.; Craig, M.; Le Sueur, D., A spatial statistical approach to malaria mapping. *Int J Epidemiol* **2000**, *29*, 355-361.
13. Bergquist, N.R., Vector-borne parasitic diseases: New trends in data collection and risk assessment. *Acta Trop* **2001**, *79*, 13-20.
14. Craig, M.H.; Snow, R.W.; le Sueur, D., A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Parasitol Today* **1999**, *15*, 105-111.
15. Kazembe, L.N., Spatial modelling and risk factors of malaria incidence in northern Malawi. *Acta Trop* **2007**, *102*, 126-137.
16. Kazembe, L.N.; Kleinschmidt, I.; Holtz, T.H.; Sharp, B.L., Spatial analysis and mapping of malaria risk in Malawi using point-referenced prevalence of infection data. *Int J Health Geogr* **2006**, *5*, 41.
17. Olson, S.H.; Gangnon, R.; Elguero, E.; Durieux, L.; Guegan, J.F.; Foley, J.A.; Patz, J.A., Links between climate, malaria, and wetlands in the Amazon basin. *Emerg Infect Dis* **2009**, *15*, 659-662.
18. Bomblies, A.; Eltahir, E.A., Assessment of the impact of climate shifts on malaria transmission in the Sahel. *Ecohealth* **2009**, *6*, 426-437.
19. Thomson, M.C.; Doblas-Reyes, F.J.; Mason, S.J.; Hagedorn, R.; Connor, S.J.; Phindela, T.; Morse, A.P.; Palmer, T.N., Malaria early warnings based on seasonal climate forecasts from multi-model ensembles. *Nature* **2006**, *439*, 576-579.
20. Kashiwada, M.; Ohta, S., Modeling the spatio-temporal distribution of the *Anopheles* mosquito based on life history and surface water conditions *Open Ecol J* **2010**, *3*, 29-40.
21. Reid, H.; Haque, U.; Clements, A.C.; Tatem, A.J.; Vallely, A.; Ahmed, S.M.; Islam, A.; Haque, R., Mapping malaria risk in Bangladesh using bayesian geostatistical models. *Am J Trop Med Hyg* **2010**, *83*, 861-867.
22. Gosoni, L.; Msengwa, A.; Lengeler, C.; Vounatsou, P., Spatially explicit burden estimates of malaria in Tanzania: Bayesian geostatistical modeling of the malaria indicator survey data. *PLoS One* **2012**, *7*, e23966.
23. Schröder, W.; Schmidt, G., Mapping the potential temperature-dependent tertian malaria transmission within the ecoregions of lower Saxony (Germany). *Int J Med Microbiol* **2008**, *298*, Suppl 1, 38-49.
24. Holy, M.; Schmidt, G.; Schroder, W., Potential malaria outbreak in Germany due to climate warming: Risk modelling based on temperature measurements and regional climate models. *Environ Sci Pollut Res Int* **2011**, *18*, 428-435.

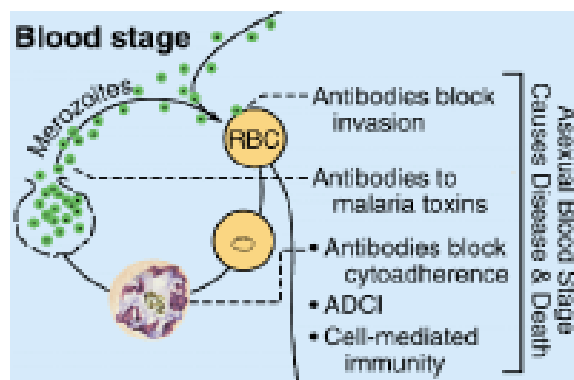
Οι υπάρχουσες μέθοδοι πρόληψης και θεραπείας της ελονοσίας φαίνονται να είναι ανεπαρκείς, καθώς τα κουνούπια που μεταδίδουν το νόσημα έχουν αρχίσει να αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στα εντομοκτόνα, ενώ ταυτόχρονα τα παράσιτα που προκαλούν τη νόσο έχουν αρχίσει να γίνονται ανθεκτικά στα ανθελμονοσιακά φάρμακα [1]. Τα διαθέσιμα μέσα για τον έλεγχο της ελονοσίας δεν περιλαμβάνουν προς το παρόν τα εμβόλια. Ωστόσο, ένα εμβόλιο που να συνδυάζει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια είναι βασικό στοιχείο για τον έλεγχο του νοσήματος παγκοσμίως και θα διαδραμάτιζε σημαντικό ρόλο στις προσπάθειες εξάλειψης [2,3]. Οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν δώσει αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά είναι αναγκαίο να γίνει πολλή περισσότερη έρευνα, καθώς οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει πολύ μικρή ή καθόλου προστατευτικότητα [2]. Η πολυπλοκότητα του κύκλου ζωής του παρασίτου της ελονοσίας είναι το κύριο αίτιο που δυσκολεύει τη διαδικασία παρασκευής ενός εμβολίου. Έτσι, αυτή τη στιγμή, δεν υφίσταται διαθέσιμο εμβόλιο στην αγορά, παρά τη μεγάλη προσπάθεια που έχει καταβληθεί στον τομέα της έρευνας [4]. Ανάλογα με το στάδιο-στόχο του κύκλου ζωής που μπορεί να έχει ένα εμβόλιο, τρεις είναι οι κατηγορίες των εμβολίων που μπορούν να αναπτυχθούν:

(I) **Εμβόλια που στοχεύουν στο προερυθροκυτταρικό στάδιο.** Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 25, στόχος είναι η δημιουργία αντισωμάτων έναντι των σποροζωιτών προκειμένου να προληφθεί η προσβολή του ήπατος και η μετέπειτα απελευθέρωση των μεροζωιτών. Έτσι, μειώνονται τουλάχιστον οι πιθανότητες ένα άτομο να μολυνθεί. Ένα τέτοιο εμβόλιο θα μπορούσε να είναι κατάλληλο για την προστασία των ταξιδιωτών προς τις ενδημικές χώρες [2,4,5].



Εικόνα 25. Στόχος του προερυθροκυτταρικού εμβολίου [5]

(II) **Εμβόλια που στοχεύουν στο ερυθροκυτταρικό στάδιο.** Σε αυτή την περίπτωση, είναι επιθυμητή μια ανοσολογική απάντηση ενάντια σε πρωτεϊνικούς επιτόπους της επιφάνειας των μεροζωιτών, με στόχο τη μείωση της σοβαρότητας των εκδηλώσεων της νόσου και του κινδύνου θανάτου μετά από μια πιθανή μόλυνση (Εικόνα 26). Μέσω της μείωσης του πολλαπλασιασμού των μεροζωιτών, ένας τέτοιος τύπος εμβολίου είναι κατάλληλος για τον περιορισμό της ασθένειας στις ενδημικές χώρες [2,4,5].

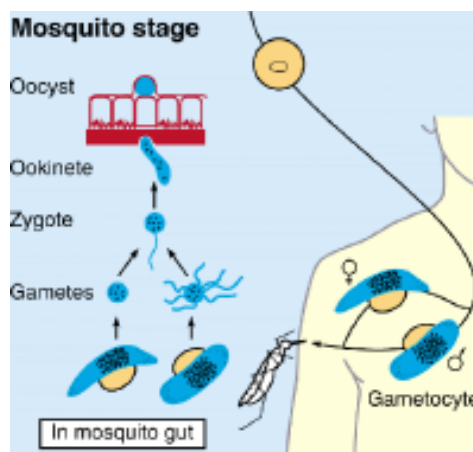


Εικόνα 26. Στόχος των ερυθροκυτταρικών εμβολίων [67]

(III) **Εμβόλια που να εμποδίζουν τη μετάδοση (στοχεύουν στο στάδιο της σεξουαλικής αναπαραγωγής).** Αυτά τα εμβόλια επιδιώκουν την παραγωγή αντισωμάτων από τον άνθρωπο ενάντια στα γαμετοκύτταρα, με σκοπό να προληφθεί η μετέπειτα ανάπτυξη αυτών εντός του πεπτικού σωλήνα του κουνουπιού (Εικόνα 27). Στην ουσία, δεν εμποδίζουν τη νόσηση ή τη μόλυνση του εμβολιασμένου ατόμου, αλλά προλαμβάνουν την εξάπλωση του νοσήματος μέσα

στην κοινότητα. Με τη ρήξη της αλυσίδας μετάδοσης, ένα τέτοιο εμβόλιο θα είχε τη δυνατότητα να μειώσει αισθητά το 'φορτίο' της ελονοσίας παγκοσμίως [4,5]. Υπάρχουν πολλές δυνατότητες χρήσης ενός εμβολίου αυτής της κατηγορίας, που κάνουν την ιατρική κοινότητα να το θεωρεί ως μια εξαιρετική ευκαιρία για τη μελλοντική διαχείριση της μάστιγας της ελονοσίας.

- Μείωση μεταδοτικότητας στις περιοχές χαμηλής ενδημικότητας
- Διακοπή εξάπλωσης από ενδημικές σε μη ενδημικές χώρες
- Πρόληψη επιδημιών
- Μείωση πιθανών ανθεκτικών στα εμβόλια παρασίτων (όταν συνδυάζονται με εμβόλια άλλων κατηγοριών) ^[3]



Εικόνα 27. Στόχος εμβολίων κατηγορίας III [5]

Τομέας της έρευνας

Ο Πίνακας 31 δείχνει τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην έρευνα για τα εμβόλια για κάθε κατηγορία εμβολίου και τους αντίστοιχους στόχους αυτών των συστατικών:

Πίνακας 31. Στρατηγικές εμβολίων κατά τις ελονοσίας με βάση τις κατηγορίες αυτών [6]

Κατηγορία εμβολίου	Συστατικά που χρησιμοποιούνται	Στόχος
Προ-ερυθροκυτταρικό	Εμβόλια βασισμένα στις πρωτεΐνες επιφανείας του σποροζώιτη CSP και TRAP	Στρέφεται είτε κατά του σποροζώιτη-εισβολέα είτε κατά των πρώιμων σταδίων της ανάπτυξης στο ήπαρ
	Ιική συνέκφραση συστατικών του CSP	
	Ιικός φορέας, μορφές έκφρασης των CSP και TRAP	
	Ανασυνδυασμένα αντιγόνα ηπατικού σταδίου (LSA-1 και LSA-3)	
	Αδρανοποιημένοι σποροζώιτες είτε με ακτινοβολήση είτε γενετικά	
	Μόλυνση με σποροζώιτες ελεγχόμενη με ταυτόχρονη χορήγηση χημειοπροφύλαξης	
Ερυθροκυτταρικό	Ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του μεροζώιτη προερχόμενες από MSP-1, AMA-1	Σχεδιασμένο να σταματά την εισβολή των παρασίτων στα ερυθροκύτταρα ή να φονεύει ενδοκυττάρια παράσιτα
	EBA 175, MSP3, συνδυασμοί ερυθροκυτταρικού σταδίου	
	Μακριά συνθετικά πεπτίδια MSP3 + GLURP	
	Στρατηγικές με χρήση ιικού φορέα (AdCh63/AMA1, MVA/AMA1)	
Σεξουαλικής φάσης αναπαραγωγής	Συνδυασμοί διαφορετικών σταδίων κύκλου ζωής TRAP+AMA1+MSP1	Σχεδιασμένο να εμποδίζει τα κουνούπια να μολυνθούν
	CSP + AMA μιμητές	
	Βασισμένα σε αντιγόνα επιφανείας γαμετών (P230, P48/45, HAP2)	
	Βασισμένα σε αντιγόνα ωκύστης (P25/P28)	
	Συστατικά από εντερικά τοιχώματα/σιελογόνους αδένες κουνουπιού	

7.3 Εμβόλια για την ελονοσία

Σύμφωνα με τον πίνακα του ΠΟΥ «WHO rainbow table», αυτά είναι τα προγράμματα που τώρα βρίσκονται στο στάδιο της κλινικής μελέτης (Πίνακας 32).

Πίνακας 32. Λίστα των εμβολίων που βρίσκονται σε κλινική φάση ανάπτυξης, ΠΟΥ 2012 [7,8]

Όνομα προγράμματος	Αντιγόνο	Κλινική φάση	Σχόλια/ πληροφορίες
Προγράμματα προερυθροκυτταρικών εμβολίων			
RTS,S/ AS01E	CSP & HBsAg	III	Σε εξέλιξη οι δοκιμές της Φάσης 3, ~ 50% αποτελεσματικότητα
Ad35 vectored CS	CSP	Ia, Ib	
Ad35 vectored CS και RTS,S/AS01	CSP	I/IIa	Συνδυασμός του RTS,S/AS01 με ένα εμβόλιο που επάγει την παραγωγή CD-8
Ad35 και Ad26 vectored CS	CSP	I/ IIa	
AdCh63/MVA ME-TRAP	TRAP+ME επιτόποι, (CS, LSA1, LSA3, STARP, EXP1)	I/ IIa	Υπόσχεται να προσφέρει ισχυρή επαγωγή CD8 αποκρίσεων
Ad26 vectored CS; Ad35 vectored CS	CSP	I	
PfCelTOS FMP012	CelTOS		
Polyepitope DNA EP1300	CSP, TRAP, LSA-1, EXP-1	Ia	DNA εμβόλιο πολλαπλών επιτόπων
PfSPZ	Μεταβολικά ενεργοί, μη-πολλαπλασιαζόμενοι σποροζωίτες	I/ IIa, I	Ολόκληρος οργανισμός
PfSPZ	Αδρανοποιημένοι με ακτινοβολία σποροζωίτες	I/ IIa	Ολόκληρος οργανισμός
PfGAP p52/p53	Αδρανοποιημένοι γενετικά σποροζωίτες	I/ IIa	Ολόκληρος οργανισμός
Προγράμματα ερυθροκυτταρικών εμβολίων			
AdCh63/ MVA MSP1	MSP1	I/ IIa	Η Φάση 1 έδειξε υψηλή επαγωγή CD4/CD8 T-κυττάρων
FMP010/AS01B	MSP1, υπομονάδα p42	Ia	Καλή ανοσογονικότητα, ανεπαρκής αποτελεσματικότητα
MSP3 (181-276)	MSP3 (συνθετικό πεπτίδιο)	Ib, IIb	
FMP2.1/ AS02A	AMA-1	Ia, IIa, Ib	
FMP2.1/ AS01B	AMA-1	I/ Ia	
EBA 175 RII	EBA 175	Ia, Ib	Μέτρια αναστολή παρασιτικής ανάπτυξης
SE 36	N-terminal of SERA 5	Ib	Ia έδωσε αποτελέσματα αποδεκτής ασφάλειας
AMA1- C1/Alhydrogel + CPG 7909		IIa	Χωρίς ευεργετική επίδραση στην «πυκνότητα» του παρασίτου
AdCh63 AMA1/ MVA AMA1	AMA 1	I, IIa	CD8 αποκρίσεις > CD4 αποκρίσεις
ChAd63/AMA MVA/AMA1 +	AMA 1	I	

alhydrogel/CPG7909			
Συνδυασμοί πολλαπλών αντιγόνων ερυθροκυτταρικού σταδίου			
GMZ2	GLURP, MSP3	Ia	Αποδεκτή ασφάλεια και αντιδραστικότητα
GMZ2 field	GLURP, MSP3	I Ib, II	
BSAM-2/Alhydrogel + CPG 7909	Μείξη πρωτεϊνών MSP1 και AMA1	Ia, Ib	
JAIVAC	MSP1 19/ EBA 175	I	Ελπίζοντας ο συνδυασμός να έχει συνεργική ή αθροιστική δράση
Προγράμματα συνδυασμού προερυθροκυτταρικών και ερυθροκυτταρικών εμβολίων			
NMRC-M3V-Ad-PfCA	CSR και AMA1	I/IIa	Συνδυαστικά DNA εμβόλια

Επεξηγήσεις πίνακα:

CS/CSP: (circumsporozoite protein) πρωτεΐνη μορφής του σποροζωίτη, εμπλέκεται στην εισβολή του σποροζωίτη στο ηπατοκύτταρο

TRAP: (thrombospondin-related adhesive protein) σχετιζόμενη με θρομβοσπονδίνη πρωτεΐνη συγκόλλησης, εκφράζεται στην επιφάνεια των σποροζωιτών και εντός των ηπατοκυττάρων

ME-TRAP: (multi-epitope-thrombospondin-related adhesive protein) σχετιζόμενη με θρομβοσπονδίνη πολυεπιτοπική πρωτεΐνη συγκόλλησης

LSA: liver stage antigen

AdCh: (Chimpanzee Adenovirus) αδενοϊός χιμπατζή

MSP1: (merozoite surface protein 1) πρωτεΐνη επιφανείας μεροζωίτη 1, εμπλέκεται στην εισβολή των μεροζωιτών στα ερυθροκύτταρα

MSP3: (merozoite surface protein 3) πρωτεΐνη επιφανείας μεροζωίτη 3

EBA: (erythrocyte-binding antigen) αντιγόνο δέσμευσης ερυθροκυττάρων, βοηθά την προσκόλληση των μεροζωιτών στα ερυθροκύτταρα του ξενιστή

AMA1: (Apical membrane antigen 1) αντιγόνο μεμβράνης του apical, βοηθά στον προσανατολισμό του μεροζωίτη στη φάση της εισβολής στα ερυθροκύτταρα

RAP: (rhoptry-associated protein)

SERA: (serine-rich antigen) αντιγόνο πλούσιο σε σερίνη, εκφράζεται στη διάρκεια των σταδίων του τροφοζωίτη και του σχιστοζωίτη

GLURP: (glutamate-rich protein) πρωτεΐνη πλούσια σε glutamate

MVA: (modified vaccinia virus Ankara) μορφοποιημένο εμβόλιο ιού

EPA: ExoProtein A

CelTOS: (cell-traversal protein for ookinetes and sporozoites) πρωτεΐνη διάσχισης κυττάρων για ωκύστες και σποροζωίτες

Pfs25: (surface antigen on the post-fertilization ookinete stage) αντιγόνο επιφανείας στο στάδιο μετά τη γονιμοποίηση της ωκύστης

Προερυθροκυτταρικά εμβόλια

- Εμβόλια που περιέχουν ολόκληρο το παράσιτο

Ακτινοβολημένοι ή γενετικά αδρανοποιημένοι σποροζωίτες μπορούν να εισβάλουν στα κύτταρα του ήπατος και να αναπτύξουν ελαττωματικούς σχιστοζωίτες που είναι ανίκανοι να εξελιχθούν και συνεπώς αδυνατούν να προκαλέσουν ρήξη των ηπατοκυττάρων και απελευθέρωση των μεροζωιτών στο αίμα [6,9] ή χρήση μη ακτινοβολημένων σποροζωιτών, προκειμένου να επαχθεί ανοσοποίηση με ταυτόχρονη λήψη χημειοπροφύλαξης με χλωροκίνη [6,9].

- Εμβόλια με ιούς-φορείς (vectored vaccines) ως μια **εναλλακτική στρατηγική**

Μια νέα προσέγγιση είναι η έκφραση παρασιτικού αντιγόνου σε ιούς-φορείς (π.χ. το πρόγραμμα AdCh63/ MVA ME-TRAP) [6]. Τέτοια εμβόλια στοχεύουν στην κυτταρική ανοσία έναντι του ηπατικού σταδίου του *P. falciparum* [9].

- Εμβόλιο RTS,S

Παρά το γεγονός ότι τουλάχιστον τριάντα ερευνητικά προγράμματα βρίσκονται στη φάση των κλινικών δοκιμών, μόνο ένα υποψήφιο εμβόλιο έχει φτάσει το επίπεδο της Φάσης 3 των κλινικών δοκιμών. Ονομάζεται RTS, S/ AS01 (δημιουργήθηκε το 1987) και βρίσκεται 5-10 χρόνια πιο μπροστά σε σχέση με τα άλλα υποψήφια εμβόλια. Είναι ένα ανασυνδυασμένο προερυθροκυτταρικό εμβόλιο, που περιλαμβάνει το τελικό αντιγονικό τμήμα C της πρωτεΐνης του σποροζωίτη του *P. falciparum* (circumsporozoite protein, CSP) μαζί με επαναλήψεις B-κυττάρων και επιτόπους T-κυττάρων συγχωνευμένα στο επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας Β (HbSAg). Το RTS,S

είναι ένα εμβόλιο ενάντια στο *P. falciparum*, χωρίς να αναμένεται καμία προστασία από τα άλλα είδη παρασίτου της ελονοσίας [2,5,10-12]. Η δοκιμή της Φάσης 2 έδειξε 51% (95%CI 29-66) αποτελεσματικότητα στη μείωση των επεισοδίων ελονοσίας σε 15μηνο follow-up παιδιών ηλικίας 5-17 μηνών [8]. Η δοκιμή της Φάσης 3 ξεκίνησε το Μάιο του 2009 σε επτά υποσαχάριες χώρες (Μπουρκίνα Φάσο, Γκαμπόν, Γκάνα, Κένυα, Μαλάουι, Μοζαμβίκη, Ηνωμένη Δημοκρατία της Τανζανίας) σε δύο ηλικιακές ομάδες και σε πληθυσμό συνολικά 15.460 παιδιών: η μία περιλαμβάνει παιδιά ηλικίας 6-12 εβδομάδων (που είναι πρακτικά ο πληθυσμός στόχος) και η άλλη μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 5-17 μηνών. Και οι δύο ομάδες λαμβάνουν τρεις δόσεις εμβολίου με μεσοδιαστήματα ενός μήνα [11,12]. Η πρώτη αναφορά της Φάσης 3 έδειξε 55% (95%CI 51-59) [8] μείωση στη συχνότητα της ελονοσίας (56% στη μη επιπλεγμένη ελονοσία, 47% στη σοβαρή ελονοσία) στη διάρκεια της 12μηνιας παρακολούθησης (follow-up) στα παιδιά της δεύτερης προαναφερθείσης ηλικιακής ομάδας, η οποία δεν είναι η ομάδα-στόχος. Η αποτελεσματικότητα στην ομάδα-στόχο δεν είναι γνωστή. Οι αναγκαίες πληροφορίες και τα συνολικά αποτελέσματα των δοκιμών της Φάσης 3 θα είναι διαθέσιμα το 2014. Ως εκ τούτου, εάν όλα εξελιχθούν ικανοποιητικά στη Φάση 3, το RTS θα είναι ένα «πρώτης γενιάς» εμβόλιο ενάντια στην ελονοσία [11-13].

Ερυθροκυτταρικά εμβόλια

Δυσκολίες που προκύπτουν

- Ποιον τύπο ανοσολογικής απάντησης θα πρέπει να επάγει ένα εμβόλιο
- Εκτεταμένοι πολυμορφισμοί των μορίων που χρησιμοποιούνται μέχρι τώρα στην ανάπτυξη ενός εμβολίου ερυθροκυτταρικού σταδίου [6]

Ένας σεβαστός αριθμός υποψήφιων εμβολίων έχει φτάσει το επίπεδο των κλινικών δοκιμών, αλλά κανένα δεν έχει δείξει ακόμη σημαντική προστατευτική αποτελεσματικότητα ενάντια στην κλινική νόσο [7,9]. Ωστόσο, μερικά από τα υποψήφια αυτά εμβόλια έχουν δείξει μείωση της παρασιτικής πυκνότητας [7].

Νέα προοπτική:

Η πρωτεΐνη ερυθροκυτταρικής μεμβράνης του *P. falciparum* (Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1, PfEMP1), η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων που έχουν μολυνθεί από *P. falciparum*, φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στην απόκτηση φυσικής ανοσίας, καθώς επίσης στην πρόκληση ιστικής βλάβης από τη διαδικασία «εγκλεισμού» (sequestration) των παρασίτων στα μικρά φλεβικά αγγεία (π.χ. εγκεφαλική ελονοσία). Έτσι, αν και αυτό το αντιγόνο χαρακτηρίζεται από πολλαπλές συνεχείς μεταβολές, θεωρείται ελκυστικό ένα τέτοιο υποψήφιο εμβόλιο για μελλοντική ανάπτυξη [6].

Εμβόλια που εμποδίζουν τη μετάδοση

Πίνακας 33. Αντιγόνα επιφανείας στη διάρκεια του σεξουαλικού σταδίου αναπαραγωγής [6]

Αντιγόνα επιφανείας	Αποτέλεσμα ανοσολογικής απάντησης
Αντιγόνα επιφανείας γαμέτη P48/ 45, P 230	Πρόληψη γονιμοποίησης
Αντιγόνα επιφανείας της ωοκινέτης (ookinete) P5/ 28	Πρόληψη διείσδυσης του ωοκινέτη στα εντερικά τοιχώματα, και επομένως πρόληψη της εξέλιξής της σε ωοκύστη.
Αντιγόνο επιφανείας εντερικού τοιχώματος (αμινοπεπτιδάση N 1)	Αναστολή διείσδυσης του ωοκινέτη

Νέα προσέγγιση:

Μια άλλη ενδιαφέρουσα προσέγγιση στο πεδίο της έρευνας είναι να εστιαστεί η προσοχή στο διαβιβαστή-κουνούπι με το να χρησιμοποιηθούν συστατικά του εντερικού του τοιχώματος ή των σιελογόνων αδένων σε ένα εμβόλιο, προκειμένου να φονευθεί το τρεφόμενο με αίμα κουνούπι [6]. Ο Πίνακας 33 παραπάνω παρουσιάζει τα αντιγόνα επιφανείας που σχετίζονται με το σεξουαλικό στάδιο αναπαραγωγής του πλασμοδίου. Μέχρι τώρα δεν έχει υπάρξει μια μεγάλης κλίμακας κλινική δοκιμή για εμβόλια αυτής της κατηγορίας. Αν και τα εμβόλια που εμποδίζουν τη μετάδοση της

ελονοσίας θα ήταν ένα σημαντικό πλεονέκτημα για τη δημόσια υγεία, υπάρχει πολύ μικρό εμπορικό ενδιαφέρον και οι βιομηχανίες εστιάζουν κυρίως στα εμβόλια προερυθροκυτταρικού σταδίου.

Εμβόλια έναντι του *P. vivax*

Αν και το *P. falciparum* προκαλεί το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων μεταξύ των ειδών πλασμοδίων της ελονοσίας, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον στην ανάπτυξη ενός εμβολίου ενάντια του *P. vivax*, το οποίο είναι το πιο διαδεδομένο είδος στον προσβεβλημένο ανεπτυγμένο κόσμο [7]. Προς το παρόν εξελίσσεται δοκιμή σε επίπεδο Φάσης IIa για ένα υποψήφιο εμβόλιο βασισμένο σε αντιγόνο του σποροζωίτη του *P. vivax* (*P. vivax* circumsporozoite antigen). Η ξεχωριστή και περίπλοκη συμπεριφορά του συγκεκριμένου πλασμοδίου εντός του ανθρώπινου οργανισμού κάνει την ανάπτυξη ενός εμβολίου εξαιρετικά δύσκολη [7].

Περαιτέρω προσδοκίες

Ακόμη και αν το RTS, S εμβόλιο λάβει την άδεια κυκλοφορίας, είναι απίθανο να είναι επαρκώς αποτελεσματικό, ειδικά στις περιοχές υψηλής ενδημικότητας [6].

Δεύτερης γενιάς εμβόλια: το σενάριο ενός πολυ-αντιγονικού εμβολίου κατά της ελονοσίας φαίνεται να είναι το ιδανικό όπλο [6,7,9]. Ένα τέτοιο εμβόλιο μπορεί να περιέχει:

- ✦ πολλαπλά αντιγόνα παρόμοιου τύπου
- ✦ συνδυασμό διαφορετικών μορφών του ίδιου αντιγόνου
- ✦ συνδυασμό αντιγόνων από διαφορετικά στάδια του κύκλου ζωής του παρασίτου

Τα διάφορα συστατικά που εμπλέκονται μπορούν να παράγουν μια συσσωρευτική επίδραση. Επιπροσθέτως, θα υπάρχει η εξαιρετική δυνατότητα για επίθεση σε πολλά στάδια του κύκλου ζωής του παρασίτου με ένα μόνο εμβόλιο και για μείωση των πιθανοτήτων για ανάπτυξη ανοχής στα εμβόλια. Από την άλλη μεριά, δεν είναι γνωστό το κατά πόσο ένα συστατικό μπορεί να παρέμβει στο άλλο μειώνοντας την αποτελεσματικότητα και το κατά πόσο ένα πολυ-αντιγονικό εμβόλιο είναι ασφαλές ως ένα στοιχείο που υπερ-διεγείρει το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα [2].

Επισημάνσεις:

- Κανένα από τα τρία είδη εμβολίου κατά της ελονοσίας που αναφέρθηκαν παραπάνω δεν είναι διαθέσιμο στην κλινική πράξη.
- Οι πιο ευπαθείς ομάδες είναι αυτές που θα επωφελούντο περισσότερο, εάν εφαρμοζόταν ένας μεγάλης κλίμακας εμβολιασμός.
- Μόνο το εμβόλιο RTS, S βρίσκεται στο δρόμο προς την άδεια κυκλοφορίας (Φάση 3 κλινικών ερευνών). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά του φαίνεται να είναι περιορισμένη.
- Είναι σκόπιμο να αναπτυχθούν εμβόλια με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Τα υπόλοιπα υποψήφια εμβόλια που μελετώνται βρίσκονται 5-10 χρόνια πίσω στην έρευνα σε σχέση με το RTS, S.
- Νέες προσεγγίσεις στην επιλογή αντιγόνων του πλασμοδίου της ελονοσίας έχουν προσφέρει νέες προοπτικές.
- Ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο θα μπορούσε να προλάβει εκατομμύρια κρούσματα ελονοσίας όπως επίσης και τις σοβαρές συνέπειές τους.
- Περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να ακολουθήσει για την ανάπτυξη ενός εμβολίου δεύτερης γενιάς κατά της ελονοσίας.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. U.S. Agency for International Development. <http://www.usaid.gov/>
2. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential malariaology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
3. NIAID *Niaid research agenda for malaria*; 2008.

4. WHO Initiative for Vaccine Research (IVR)_parasitic diseases_malaria. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_parasitic/en/index4.html
5. WHO *Malaria transmission blocking vaccines: An ideal public good*; WHO: 2000.
6. Greenwood, B.M.; Targett, G.A., Malaria vaccines and the new malaria agenda. *Clin Microbiol Infect* **2011**, *17*, 1600-1607.
7. Garcia-Basteiro, A.L.; Bassat, Q.; Alonso, P.L., Approaching the target: The path towards an effective malaria vaccine. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2012**, *4*, e2012015.
8. Schwartz, L.; Brown, G.V.; Genton, B.; Moorthy, V.S., A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. *Malar J* **2012**, *11*, 11.
9. Hill, A.V.S., Vaccines against malaria. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **2011**, *366*, 2806-2814.
10. WHO Initiative for Vaccine Research (IVR)_most advanced malaria vaccine candidate and timing for policy recommendations. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/malaria/vaccine_candidate_policy/en/index.html
11. MVI *Fact sheet: Phase iii safety and efficacy trial of the rts,s malaria vaccine candidate*; PATH: 2011.
12. MVI *Fact sheet: RTS,S malaria vaccine candidate*; PATH: 2012.
13. Agnandji, S.T.; Leil, B.; Soulanoudjingar, S.S.; Fernandes, J.F.; Abossolo, B.P.; Conzelmann, C.; Methogo, B.G.; Doucka, Y.; Flamen, A.; Mordmuller, B., *et al.*, First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med* **2011**, *365*, 1863-1875.

Το πιο αποτελεσματικό και επομένως περισσότερο επιθυμητό μέτρο για την πρόληψη της ελονοσίας είναι ο μαζικός εμβολιασμός. Αν και έχει πραγματοποιηθεί μεγάλη πρόοδος στον τομέα της έρευνας, προς το παρόν δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο στην κυκλοφορία (περισσότερες λεπτομέρειες διαθέσιμες στο κεφάλαιο «Εμβόλια για την ελονοσία»). Η πρόληψη λοιπόν οργανώνεται γύρω από τους ακόλουθους άξονες δράσης:

- I. Έλεγχος διαβιβαστών
- II. Προστασία από τα κουνούπια
- III. Το μοντέλο ABCD για ταξιδιώτες προς ενδημικές χώρες

I. Έλεγχος διαβιβαστών

- **Υπολειμματικός ψεκασμός εσωτερικών χώρων (Indoor Residual Spraying, IRS):** πραγματοποιείται με ειδική συσκευή επί των τοίχων του καταλύματος [1] αποκλειστικά από καλά εκπαιδευμένο και σωστά εξοπλισμένο προσωπικό [2] και στοχεύει στον έλεγχο των διαβιβαστών που εισέρχονται στα καταλύματα ή/και διαχειμάζουν μέσα σε αυτά. Η επιλογή του εντομοκτόνου εξαρτάται από την πιθανή ύπαρξη ανθεκτικότητας, την αποτελεσματικότητα του εντομοκτόνου, τον παράγοντα κόστους-αποτελέσματος, την ασφάλεια και το είδος της επιφάνειας που πρέπει να ψεκαστεί [3]. Το DDT φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα που διαρκεί τουλάχιστον για έξι μήνες, αλλά η χρήση του απογορεύεται πλέον στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Ενδείκνυται η χρήση διαφορετικού εντομοκτόνου κάθε χρόνο [3]. Οι συστάσεις ΠΟΥ για τους υπολειμματικούς ψεκασμούς εσωτερικών χώρων αναφέρουν την ανάγκη διενέργειας δύο τουλάχιστον γύρων ψεκασμών στην επηρεαζόμενη από ελονοσία περιοχή (μία την άνοιξη και μία στο τέλος του καλοκαιριού), με ταυτόχρονη παρακολούθηση της υπολειμματικότητας των σκευασμάτων στις ψεκασμένες επιφάνειες. Για τον καλύτερο έλεγχο της ελονοσίας σε μία περιοχή συστήνεται η κάλυψη >80% των καταλυμάτων. Στην ΕΕ τα σκευάσματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σκοπό αυτό ανήκουν στην οικογένεια των πυρεθρινών.
- **Εκνεφώσεις/ψεκασμοί περιοχών (ακμαιοκτονία):** είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των ακμαίων/ενήλικων κουνουπιών [4] και δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ελονοσίας. Χρησιμοποιούνται σε ειδικές μόνο περιπτώσεις μεγάλης συρροής κρουσμάτων σε μία περιοχή για την άμεση μείωση του αριθμού των ανωφελών κουνουπιών στη συγκεκριμένη περιοχή.
- **Προνυμφοκτονία:** οι μέθοδοι προνυμφοκτονίας εφαρμόζονται στους τόπους αναπαραγωγής των κουνουπιών και περιλαμβάνουν: i) διαχείριση των υδάτων: οι εστίες αναπαραγωγής μπορούν να αποξηρανθούν, ii) βιολογικά προνυμφοκτόνα: ο βάκιλλος *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* φαίνεται να είναι αποτελεσματικός, αλλά θα πρέπει να εφαρμόζεται στα ύδατα κάθε δύο εβδομάδες· από την άλλη μεριά, υπάρχουν τα προνυμφοφάγα ψάρια (*Poecilia reticulata* και *Gambusia affinis*), τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πόσιμα νερά σε αγροτικές και περιαστικές περιοχές για τον έλεγχο του πληθυσμού των κουνουπιών [1,5].
- **Γενετικός έλεγχος:** η πιο ευρέως γνωστή μέθοδος είναι η τεχνική στείρωσης των αρσενικών ανωφελών κουνουπιών που στοχεύει στην παραγωγή στérων ωών μετά το ζευγάρωμα με τα θηλυκά [1].
- **Κουνουπιέρες (bednets) εμποτισμένες με μακράς διάρκειας εντομοκτόνο (Long Lasting Insecticide treated Nets, LLINs)** (έως και τρία έτη): φαίνεται να είναι ο καλύτερος τρόπος προστασίας στη διάρκεια του ύπνου [6]. Τα ανωφελή κουνούπια που ψάχνουν να τραφούν δεν παραμένουν εντός του δωματίου, αλλά είτε απωθούνται είτε θανατώνονται μετά την επαφή με την κουνουπιέρα. Η κουνουπιέρα θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά για πιθανή ύπαρξη οπών και θα πρέπει οι άκρες της να τοποθετούνται κάτω από το στρώμα για να μην υπάρχει ελεύθερο άνοιγμα για τα κουνούπια, προσέχοντας πάντα να μην υπάρχει εγκλωβισμένο κουνούπι κάτω από την κουνουπιέρα [6]. Συμπερασματικά λοιπόν, οι εμποτισμένες κουνουπιέρες δρουν με το να μειώνουν το ποσοστό τσιμπημάτων και το ημερήσιο ποσοστό επιβίωσης των κουνουπιών [2].

II. Προστασία από τα κουνούπια

- **Εντομοαπωθητικά:** εφαρμόζονται στα εκτεθειμένα σημεία του δέρματος και πάνω στα ρούχα από το σούρουπο ως την αυγή, όταν τα ανωφελή κουνούπια είναι πιο δραστήρια [1,6]. Επαναλαμβανόμενη εφαρμογή απαιτείται κάθε 3-4 ώρες, ιδιαίτερα σε θερμά και υγρά κλίματα.^[2] Υπάρχουν δύο κατηγορίες, τα χημικά συνθετικά, όπως είναι το DEET (N, N-διεθυλ-μ-τολουαμίδιο), το KBR305 (πιπεριδίνη) και η ικαριδίνη, καθώς και τα φυτικής προέλευσης, όπως τα αιθέρια έλαια ευκαλύπτου [1,6].
- **Αερολύματα (αεροζόλ):** χρησιμοποιούνται για άμεση θανάτωση των εντόμων και περιέχουν συνήθως πυρεθροειδή.
- **Καπνογόνες σπείρες (φιδάκια):** περιέχουν πυρεθρίνες και συνθετικά πυρεθροειδή· το εντομοκτόνο απελευθερώνεται από τη σπείρα που καίγεται και μπορεί να προστατέψει όσους διαμένουν στο δωμάτιο [1].
- **Εξαμιζόμενα εντομοαπωθητικά χώρου:** λειτουργούν με ηλεκτρικό ρεύμα· η θέρμανσή τους οδηγεί στην απελευθέρωση πυρεθρινών και φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τα φιδάκια [1].
- **Προστατευτικός ρουχισμός:** τα υφάσματα πρέπει να είναι αρκετά πυκνά, ούτως ώστε το κουνούπι να μην μπορεί να τσιμπήσει διαπερνώντας τα. Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιούνται μακριά μανίκια και μακριά παντελόνια (να τοποθετούνται μέσα από τις κάλτσες), προκειμένου να προστατεύονται οι καρποί και οι αστράγαλοι αντίστοιχα. Τα ρούχα θα πρέπει να ψεκάζονται με εντομοαπωθητικό, όπως και τα σημεία του δέρματος που παραμένουν εκτεθειμένα [1,6].
- **Σήτες σε παράθυρα και πόρτες:** αποτελούν μηχανικό εμπόδιο εισόδου των κουνουπιών στο κατάλυμα.
- **Κλιματισμός/ανεμιστήρας:** το συνεχές ρεύμα αέρα που δημιουργείται μέσα σε ένα δωμάτιο δεν επιτρέπει στα κουνούπια να εγκατασταθούν.
- **Κουνουπιέρες εμποτισμένες με μακράς διάρκειας εντομοκτόνο** (Βλ. ανωτέρω)

III. Το μοντέλο ABDC για ταξιδιώτες προς ενδημικές χώρες

Το μοντέλο **ABCD** δημιουργήθηκε προκειμένου να βοηθήσει τους ταξιδιώτες προς τις ενδημικές χώρες να προστατευθούν από πιθανή μόλυνση και νόσηση από ελονοσία και να προληφθεί η εισαγωγή του νοσήματος στην πατρίδα του ταξιδιώτη με την επιστροφή του [3].

Awareness (ευαισθητοποίηση)

Χωρίς ενημέρωση για τον κίνδυνο της ελονοσίας, είναι σχεδόν απίθανο ένα άτομο να πάρει τις κατάλληλες προφυλάξεις. Οι ταξιδιώτες θα πρέπει να ενημερώνονται για τον τρόπο μετάδοσης και την πρόληψη της ελονοσίας· θα πρέπει να αναπτύξουν μια κατάλληλη συμπεριφορά γύρω από την πρόληψη και να μάθουν να συμμορφώνονται στη χημειοπροφύλαξη. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι παράγοντες, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, το μορφωτικό επίπεδο, τα προσωπικά πιστεύω, που μπορεί να αποτελέσουν εμπόδιο στην ανάπτυξη μιας συμμορφούμενης στις οδηγίες συμπεριφοράς [1].

Bite protection (προστασία από τα τσιμπήματα)

Μέθοδοι ατομικής προστασίας (όπως περιγράφηκαν ανωτέρω)

Chemoprophylaxis (Χημειοπροφύλαξη)

Όλο και περισσότεροι άνθρωποι ταξιδεύουν παγκοσμίως, είτε για λόγους εργασίας είτε για λόγους τουρισμού, ενώ η ελονοσία παραμένει το πιο σημαντικό αίτιο πυρετού στους ταξιδιώτες που επιστρέφουν στη χώρα τους [1]. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυξημένης μετάδοσης ελονοσίας στις ενδημικές περιοχές, όλοι οι ταξιδιώτες που είναι εκτεθειμένοι σε τσιμπήματα κουνουπιών, βρίσκονται σε κίνδυνο νόσησης από ελονοσία [6]. Εκτός των ατομικών μέτρων προστασίας, θα πρέπει να δίνεται χημειοπροφύλαξη συνοδευόμενη από ακριβή πληροφόρηση και σαφείς οδηγίες. Η επιλογή του κατάλληλου χημειοπροφυλακτικού φαρμάκου εξαρτάται από τον εκτιμώμενο κίνδυνο

μόλυνσης, την αντοχή του πλασμωδίου στη χώρα ταξιδιού, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις προσωπικές πεποιθήσεις του ταξιδιώτη που μπορεί να επηρεάσουν τη συμμόρφωσή του [6]. Η λήψη των χημειοπροφυλακτικών σκευασμάτων θα πρέπει να ξεκινά πριν την αναχώρηση προκειμένου i) να παρατηρηθούν τυχούσες ανεπιθύμητες ενέργειες πριν το ταξίδι και ii) να επιτευχθούν τα απαραίτητα επίπεδα φαρμάκου στο αίμα τη χρονική περίοδο της πιθανής μόλυνσης, και θα πρέπει να συνεχίζεται για τέσσερις εβδομάδες μετά την επιστροφή [1]. Ένα άλλο μέτρο είναι η «εφεδρική θεραπεία» (stand-by emergency therapy). Σε αυτή την περίπτωση, συνταγογραφείται στους ταξιδιώτες (και αυτοί το παίρνουν μαζί στο ταξίδι τους) ένα ολοκληρωμένο σχήμα ανθελονοσιακής θεραπείας για χρήση στην περίπτωση εμφάνισης πυρετού ή ισχυρής κλινικής υποψίας για ελονοσία. Για αυτό το λόγο, οι ταξιδιώτες θα πρέπει να λαμβάνουν ολοκληρωμένη πληροφόρηση γύρω από το πώς να λαμβάνουν τα σκευάσματα, πώς να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και φυσικά την πιθανότητα αποτυχίας του θεραπευτικού σχήματος [6]. Ακολουθεί ο Πίνακας 34 που δείχνει το είδος πρόληψης που θα πρέπει να ακολουθηθεί ανάλογα με το επίπεδο επικινδυνότητας μόλυνσης στην περιοχή-προορισμό του ταξιδιώτη.

Πίνακας 34. Μέτρα πρόληψης για ταξιδιώτες με βάση τον κίνδυνο μετάδοσης ελονοσίας, ΠΟΥ

	Κίνδυνος μετάδοσης ελονοσίας	Είδος πρόληψης
Τύπος I	Πολύ περιορισμένος	Μόνο προστασία από τσιμπήματα
Τύπος II	Κίνδυνος για ελονοσία από <i>P. vivax</i> ή από <i>P. falciparum</i> ευαίσθητο στη χλωροκίνη	Προστασία από τσιμπήματα και χημειοπροφύλαξη με χλωροκίνη
Τύπος III	Κίνδυνος για ελονοσία από <i>P. vivax</i> και <i>P. falciparum</i> , συνδυαζόμενος με αναδυόμενη αντοχή στη χλωροκίνη	Προστασία από τσιμπήματα και χημειοπροφύλαξη με χλωροκίνη-προγουανίλη
Τύπος IV	(1) Υψηλός κίνδυνος για ελονοσία από <i>P. falciparum</i> , συνδυαζόμενος με γνωστή φαρμακευτική αντοχή (2) Ενδιάμεσος/ χαμηλός κίνδυνος για ελονοσία από <i>P. falciparum</i> συνδυαζόμενος με γνωστά υψηλά επίπεδα αντοχής	Προστασία από τσιμπήματα και χημειοπροφύλαξη με ατοβακόνη-προγουανίλη, δοξυκυκλίνη ή μεφλοκίνη (ανάλογα με το προφίλ αντοχής της περιοχής)

Χημειοπροφύλαξη ειδικών ομάδων. Κυοφορούσες γυναίκες: μεφλοκίνη ή χλωροκίνη-προγουανίλη, άτομα με ιστορικό νευρολογικών/ψυχιατρικών νοσημάτων: ατοβακόνη-προγουανίλη ή δοξυκυκλίνη, ταξιδιώτες με νεφρικά νοσήματα: δοξυκυκλίνη ή μεφλοκίνη [1]. Στα παιδιά θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή στο να είναι οι δόσεις αυστηρά υπολογισμένες με βάση το σωματικό βάρος [6].

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Κάθε ταξιδιώτης που βιώνει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να διακόπτει τη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου και να ζητά ιατρική βοήθεια, ειδικά στην περίπτωση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων που προκαλεί η μεφλοκίνη [6]. Ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οι ενοχλήσεις από το γαστρεντερικό σύστημα, δε θα πρέπει να αποτελούν ένδειξη για διακοπή του σκευάσματος, αλλά για αναζήτηση ιατρικής βοήθειας.

Τέλος, οι ταξιδιώτες θα πρέπει να πληροφορούνται για την πιθανότητα ετεροχρονισμένης ενάρξεως νόσησης στις περιπτώσεις προσβολής από *P. vivax* και *P. ovale*.

Diagnosis (διάγνωση)

Πολλοί κλινικοί ιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με την ελονοσία και η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει έχοντας δυσάρεστες συνέπειες, όπως εμφάνιση επιπλοκών της νόσου ή ακόμη και θάνατο. Ως εκ τούτου, κάθε εμπύρετο που συνδυάζεται με καταβολή, κεφαλαλγίες, ναυτία, διάρροιες σε έναν ταξιδιώτη που επιστρέφει από ενδημική για ελονοσία περιοχή, θα πρέπει να

θεωρείται ελονοσία μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Οι ταξιδιώτες θα πρέπει να παρακινούνται να αναζητούν ιατρική εκτίμηση όταν παρουσιάζουν συμπτώματα ομοιάζοντα με αυτά της γρίπης ακόμα και σε διάστημα ενός έτους από την επιστροφή τους από μια ενδημική για την ελονοσία χώρα [1].

Ειδική ενότητα για τα εντομοκτόνα

Ο έλεγχος των διαβιβαστών βασίζεται στη χρήση τεσσάρων διαφορετικών χημικών κατηγοριών εντομοκτόνων, που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση των ενήλικων κουνουπιών (ακμαιοκτονία) αλλά και για τις ακμαιοκτονίες. Οποιοδήποτε εντομοκτόνο από τις κατηγορίες αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης στον υπολειμματικό ψεκασμό εσωτερικών χώρων, αλλά μόνο τα πυρεθροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κουνουπιέρες [3].

I. ΠΥΡΕΘΡΟΕΙΔΗ

- Alphacypermethrin
- Bifenthrin
- Cyfluthin
- Deltamethrin
- Lambdacyhalothrin
- Etofenprox

Κύρια χαρακτηριστικά:

- ☒ Χαμηλή τοξικότητα στους ανθρώπους
- ☒ Ταχεία επίδραση άμεσης εξόντωσης
- ☒ Μακρά διάρκεια ζωής (3-6 μήνες στον υπολειμματικό ψεκασμό εσωτερικών χώρων)
- ☒ Χαμηλό κόστος [3]

Τρόποι δράσης:

- I. Άνοιγμα διαύλων νατρίου→ συνεχής νευρικός ερεθισμός→ παράλυση και θάνατος
- II. Ερεθιστικές δράσεις (αναστολή σίτισης, πτήση άνευ διεύθυνσης)→ μείωση της ικανότητας τσιμπήματος

II. ΟΡΓΑΝΟΧΛΩΡΙΩΜΕΝΑ

(έχουν απαγορευτεί στις χώρες-μέλη της ΕΕ, όπως και στην Ελλάδα, αλλά ποσότητες τέτοιων εντομοκτόνων κυκλοφορούν ακόμη παράνομα)

DDT (διχλωρο-διφαινυλ-τριχλωροεθάνιο)

Κύρια χαρακτηριστικά:

- ☒ Ταχεία επίδραση άμεσης εξόντωσης
- ☒ Μακρά διάρκεια ζωής (6-12 μήνες σε υπολειμματικό ψεκασμό)
- ☒ Χαμηλό κόστος [3]

Τρόπος δράσης: Αν και τα πυρεθροειδή και τα οργανοχλωριωμένα αποτελούν δύο διαφορετικές κατηγορίες εντομοκτόνων εξαιτίας δομικών διαφορών, διαθέτουν παρόμοιο τρόπο δράσης, κι έτσι μπορεί να προκύψει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα [3].

III. ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΑ

- Fenitrothion
- Malathion
- Pirimiphos-methyl

Κύρια χαρακτηριστικά:

- ☒ Πολύ αποτελεσματικά
- ☒ Μικρή υπολειμματική δράση (2-4 μήνες)
- ☒ Υψηλό κόστος

Τρόπος δράσης: Τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα λειτουργούν αναστέλλοντας το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση, γεγονός που οδηγεί σε νευρομυϊκή υπερδιέγερση και τελικά σε θάνατο.

IV. ΚΑΡΒΑΜΙΔΙΚΑ

- Bendiocarb
- Propoxur

Κύρια χαρακτηριστικά:

- ☒ Πολύ αποτελεσματικά
- ☒ Μικρή υπολειμματική δράση (2-6 μήνες)
- ☒ Υψηλό κόστος

Τρόπος δράσης: Παρόμοιος με αυτόν των οργανοφωσφορικών.

Ανθεκτικότητα στα εντομοκτόνα

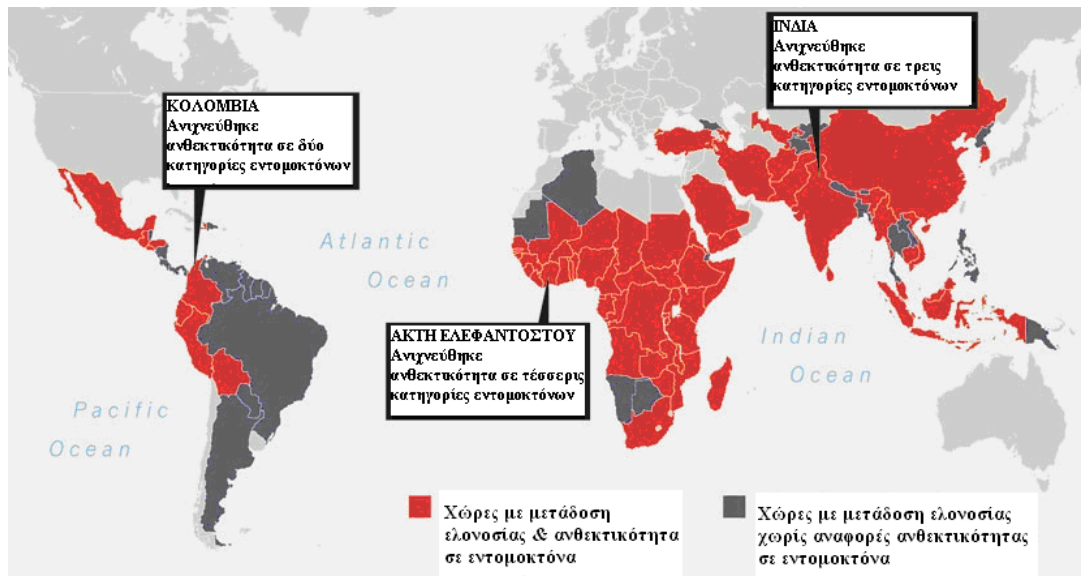
«Ως ανθεκτικότητα στα εντομοκτόνα ορίζεται η ικανότητα του εντόμου να ανθίσταται στις δράσεις ενός εντομοκτόνου με το να γίνεται ανθεκτικό στις τοξικές του επιδράσεις μέσω φυσικής επιλογής και μεταλλαγών.» (ΠΟΥ)

Δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί που έχουν θεωρηθεί υπεύθυνοι για την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα εντομοκτόνα, η στοχευμένη και η μεταβολική ανθεκτικότητα.

Στοχευμένη ανθεκτικότητα (target site resistance). Συμβαίνει εξαιτίας μεταλλαγών που επηρεάζουν την ευαισθησία του διαβιβαστή-στόχου. Το εντομοκτόνο αδυνατεί να δεσμευθεί, κι έτσι το έντομο επηρεάζεται λιγότερο ή και καθόλου από τη δράση του εντομοκτόνου [3]. Παραδείγματος χάριν, μεταλλαγές στο δίαυλο νατρίου έχουν συσχετιστεί με ανθεκτικότητα στα πυρεθροειδή [7].

Μεταβολική ανθεκτικότητα (metabolic resistance). Συμβαίνει όταν αυξημένα επίπεδα «αποτοξικοποιητικών» (detoxifying) ενζύμων εμποδίζουν την τοξικότητα του εντομοκτόνου. Υπερέκφραση ενζύμων του κυττοχρώματος P450 μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη ανθεκτικότητας τέτοιου τύπου [7]. Η μεταβολική ανθεκτικότητα είναι ο ισχυρότερος μηχανισμός ανθεκτικότητας [3].

Αυτή τη στιγμή, ο έλεγχος των διαβιβαστών εξαρτάται κυρίως από τα πυρεθροειδή και η εκτεταμένη χρήση αυτών των ουσιών έχει αυξήσει τη φυσική επιλογή, η οποία οδηγεί αναπόφευκτα σε ανάπτυξη ανθεκτικότητας [8]. Ο χάρτης στην Εικόνα 28 που ακολουθεί, παρουσιάζει αδρά την εικόνα της ανθεκτικότητας στα εντομοκτόνα ανά τον κόσμο. Τα πρώτα σημάδια ανάπτυξης αντοχής έχουν καταγραφεί στην υποσαχάρια Αφρική και στη νοτιοανατολική Ασία [3]. Είναι απαραίτητο να εφευρευθούν βελτιωμένα συστατικά και σκευάσματα εντομοκτόνων, καθώς επίσης και εναλλακτικές μέθοδοι ελέγχου των κουνουπιών-διαβιβαστών [7].



Εικόνα 28. Προφίλ ανθεκτικότητας στα εντομοκτόνα
[Πηγή: paradigmsanddemographics.blogspot.com]

Επισημάνσεις:

- Οι εμποτισμένες με εντομοκτόνες ουσίες κουνουπιέρες και ο ψεκασμός εσωτερικών χώρων λειτουργούν μειώνοντας τη διάρκεια ζωής των κουνουπιών και της επαφής του διαβιβαστή-κουνουπιού με τον άνθρωπο.
- Η εξάπλωση της ανθεκτικότητας των κουνουπιών στα εντομοκτόνα αποτελεί σοβαρό πρόβλημα, και ως εκ τούτου θα πρέπει να κατασκευαστούν νέα.
- Η ελονοσία είναι η πιο σημαντική αιτία πυρετού στους ταξιδιώτες μετά την επιστροφή τους.
- Οι ταξιδιώτες θα πρέπει να ενημερώνονται για τις αρχές του ABCD όταν ταξιδεύουν σε ενδημικές χώρες.
- Οι προσωπικές απόψεις του ατόμου παίζουν σημαντικό ρόλο στο αν το άτομο θα ακολουθήσει τις οδηγίες πρόληψης και στο αν θα συμμορφωθεί με τη χημειοπροφύλαξη, έτσι θα πρέπει να οργανωθούν εκστρατείες ενημέρωσης-εκπαίδευσης-ευαισθητοποίησης.
- Στις περιοχές υψηλού κινδύνου, οι ταξιδιώτες θα πρέπει να λαμβάνουν τα πιο αποτελεσματικά μέτρα προφύλαξης.
- Κανένα ανθελονοσιακό σχήμα δεν παρέχει πλήρη προστασία, αλλά από την άλλη μεριά η κατάλληλη χημειοπροφύλαξη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών και θανάτου από ελονοσία.
- Ένα ολοκληρωμένο χημειοπροφυλακτικό σχήμα θα πρέπει να ξεκινά πριν την αναχώρηση και να συνεχίζεται για τέσσερις εβδομάδες μετά την επιστροφή.
- Τα συμπτώματα της ελονοσίας μπορεί να είναι άτυπα κι έτσι να καθυστερήσει η έναρξη της θεραπείας, γεγονός που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλοκών ή ακόμη και το θάνατο.
- Γυναίκες στη διάρκεια κύησης, παιδιά, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (π.χ. σπληνεκτομηθέντες) και άτομα με ιστορικό σοβαρού μεταβολικού νοσήματος, κακοήθειας ή καρδιαγγειακής νόσου αποτελούν ομάδες που θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αποφεύγουν ταξίδια σε ενδημικές για την ελονοσία χώρες, λόγω του υψηλότερου κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρής νόσου.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Warrell, D.A.; Gilles, H.M., *Essential malariaology*. 4th ed.; Arnold: London, 2002.
2. WHO *Global malaria control and elimination: Report of a technical review*, WHO: Geneva, 2008.
3. WHO *World malaria report 2011*; WHO: 2011.
4. Centers for Disease Control and Prevention (cdc). <http://www.cdc.gov/>
5. Malaria site. <http://www.malariasite.com/>
6. WHO *International travel and health*; WHO: 2012.
7. Ranson, H.; N'Guessan, R.; Lines, J.; Moiroux, N.; Nkuni, Z.; Corbel, V., Pyrethroid resistance in African anopheline mosquitoes: What are the implications for malaria control? *Trends Parasitol* **2011**, *27*, 91-98.
8. Kabula, B.; Tungu, P.; Matowo, J.; Kitau, J.; Mweya, C.; Emidi, B.; Masue, D.; Sindato, C.; Malima, R.; Minja, J., *et al.*, Susceptibility status of malaria vectors to insecticides commonly used for malaria control in Tanzania. *Trop Med Int Health* **2012**, *17*, 742-750.

Η ελονοσία αποτελεί τυπικό παράδειγμα ασθένειας «απλού» κύκλου (single cycle disease), καθώς περιλαμβάνει έναν ξενιστή (*Homo sapiens*), ένα παράσιτο (*Plasmodium* species) και ένα έντομο-διαβιβαστή (κουνούπια του γένους *Anopheles*) [1]. Τα κουνούπια που ανήκουν στα Anophelinae ευθύνονται αποκλειστικά για τη μετάδοση και των πέντε ειδών *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* και *P. knowlesi*), στα οποία οφείλεται η ελονοσία [2]. Για τη μετάδοση της ασθένειας απαιτούνται τουλάχιστον δύο γεύματα αίματος από θηλυκά κουνούπια του γένους *Anopheles*, ένα για την πρόσληψη του παθογόνου και ένα για τη μετάδοσή του. Ο κύκλος μετάδοσης του *Plasmodium* είναι πολύπλοκος και περιλαμβάνει τη σεξουαλική αναπαραγωγή, η οποία λαμβάνει χώρα στο κουνούπι-διαβιβαστή και τη μη σεξουαλική αναπαραγωγή στα σπονδυλωτά. Κατά τους Gullan και Cranston (2010) [1], οι πλέον σημαντικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη μετάδοση της ελονοσίας και συνδέονται με τη βιοοικολογία και τη συμπεριφορά των κουνουπιών-διαβιβαστών του γένους *Anopheles* είναι οι παρακάτω:

1) Κατανομή του διαβιβαστή και πυκνότητα του πληθυσμού του. Παρά το γεγονός ότι έχουν καταγραφεί πάνω από 400 είδη *Anopheles* σε παγκόσμιο επίπεδο, μόνο 30-40 θεωρούνται αποτελεσματικοί φορείς της ελονοσίας [2]. Αναλυτικοί χάρτες της παγκόσμιας κατανομής των διαβιβαστών της ελονοσίας παρέχονται από τους Kiszewski και συν. (2004) [3] και Raghavendra και συν. (2011) [4]. Στην Ελλάδα έχουν καταγραφεί μέχρι σήμερα 14 είδη του γένους *Anopheles*, με τα *An. sacharovi*, *An. maculipennis*, *An. superpictus*, και *An. hyrcanus* να είναι τα πλέον σημαντικά στη μετάδοση της ελονοσίας στη χώρα μας [5]. Η θερμοκρασία και η βροχόπτωση αποτελούν τους δύο κυριότερους κλιματικούς παράγοντες που επηρεάζουν την πληθυσμιακή πυκνότητα των ειδών *Anopheles*. Σε εύκρατα κλίματα, όπου οι θερμοκρασίες του χειμώνα καθιστούν απαραίτητη τη διαπάυση των θηλυκών, παρατηρούνται συνήθως 1-2 γενεές/ έτος. Η διάρκεια γενεάς ποικίλλει, από 10 ημέρες σε τροπικά κλίματα, μέχρι έξι εβδομάδες όταν η μέση ημερήσια θερμοκρασία είναι στους 16 °C [1]. Καθώς οι προνύμφες των περισσότερων ειδών *Anopheles* αναπτύσσονται σε εφήμερες μικρές συγκεντρώσεις νερού που απαιτούν συνεχή ανανέωση, οι ισχυρές βροχοπτώσεις αυξάνουν τις εστίες ανάπτυξης και συνεπώς την πυκνότητα του πληθυσμού τους.

2) Προσδόκιμο ζωής του διαβιβαστή. Προκειμένου να αποτελέσει αποτελεσματικό φορέα της ελονοσίας, ένα θηλυκό του γένους *Anopheles*, μετά τη λήψη ενός μολυσμένου γεύματος αίματος, θα πρέπει να επιβιώσει τουλάχιστον μέχρι οι σποροζωίτες να ωριμάσουν και να μετακινηθούν στους σιελογόνους αδένες. Εάν ο θάνατος του κουνουπιού επέλθει πριν το κρίσιμο αυτό στάδιο, τότε δε λαμβάνει χώρα μετάδοση της ασθένειας. Συνεπώς, δημογραφικά χαρακτηριστικά των θηλυκών κουνουπιών-διαβιβαστών, όπως η διάρκεια ζωής, είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην επιδημιολογία της ασθένειας. Με συνδυασμό στοιχείων που αφορούν στη φυσιολογική ηλικία των θηλυκών, όπως αυτά προκύπτουν από τον κύκλο ωοπαραγωγής τους και τη διάρκεια του κύκλου σπορογονίας, μπορούμε να εκτιμήσουμε το ποσοστό του πληθυσμού των *Anopheles* που βρίσκεται σε ώριμη ηλικία ώστε να μπορεί να μεταδώσει την ασθένεια [1].

3) Διατροφικές προτιμήσεις ξενιστών από τα κουνούπια-διαβιβαστές (ανθρωποφιλία ή ζωοφιλία). Ένας από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες στην επιδημιολογία της ελονοσίας είναι η διατροφική προτίμηση των θηλυκών κουνουπιών-διαβιβαστών, είτε για ανθρώπους (ανθρωποφιλία) είτε για άλλους σπονδυλωτούς ξενιστές (ζωοφιλία). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η επιτυχής μετάδοση της ασθένειας απαιτεί τη λήψη τουλάχιστον δύο γευμάτων αίματος από ανθρώπους. Συνεπώς, είναι προφανές ότι μόνο είδη κουνουπιών με ισχυρή διατροφική προτίμηση στον άνθρωπο συνεισφέρουν στη σταθερή μετάδοση της ασθένειας, καθώς η πιθανότητα διαδοχικών γευμάτων αίματος από ανθρώπους σε αυτή την περίπτωση είναι ιδιαίτερα υψηλή, ακόμα και σε περιπτώσεις χαμηλής πυκνότητας πληθυσμού του κουνουπιού-διαβιβαστή. Αντίθετα, είδη *Anopheles* που συνήθως δεν προτιμούν τον άνθρωπο για λήψη αίματος έχουν μικρή πιθανότητα λήψης διαδοχικών γευμάτων αίματος από ανθρώπους, και συνεπώς η μετάδοση της ελονοσίας σε αυτή την περίπτωση είναι ιδιαίτερα περιορισμένη [1].

4) Συχνότητα διατροφής. Διάφορες μέθοδοι, όπως η ανάλυση σε ηλικιακές κλάσεις των κουνουπιών που αναπαύονται σε εσωτερικούς χώρους με βάση τη φυσιολογική κατάσταση των

ωοθηκών ή στοιχεία από μελέτες σύλληψης-επανασύλληψης (capture-recapture) μαρκαρισμένων ατόμων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της συχνότητας διατροφής των θηλυκών *Anopheles*, που επίσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση της ελονοσίας. Τα θηλυκά που έχουν λάβει μολυσμένα γεύματα αίματος εμφανίζουν τάση να τρέφονται από περισσότερους του ενός ξενιστές, καθώς τα παράσιτα μπλοκάρουν την τροφική οδό και ο κορεσμός με ένα μόνο γεύμα δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί [1].

5) Ικανότητα μετάδοσης του κουνουπιού διαβιβαστή (vector competence). Η λήψη ενός μολυσμένου γεύματος αίματος και μόνο από θηλυκά του γένους *Anopheles* δεν οδηγεί απαραίτητα σε μετάδοση της ασθένειας κατά τα επόμενα τσιμπήματα, καθώς η μόλυνση μπορεί να μην είναι βιώσιμη ή το παράσιτο να μην ολοκληρώσει τη φάση της σεξουαλικής αναπαραγωγής που λαμβάνει χώρα στο κουνούπι-διαβιβαστή. Συνεπώς, είναι προφανές ότι υπάρχει σημαντική παραλλακτικότητα τόσο εντός όσο και μεταξύ των ειδών *Anopheles* στην ικανότητα μετάδοσης της ελονοσίας [1].

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Gullan, P.J.; Cranston, P.S., *The insects: An outline of entomology*. 4th ed.; Wiley-Blackwell: Oxford, 2010.
2. Becker, N.; Petric, D.; Zgomba, M.; Boase, C.; Madon, M.; Dahl, C.; Kaiser, A., *Mosquitoes and their control*. 2nd ed.; Springer: 2010.
3. Kiszewski, A.; Mellinger, A.; Spielman, A.; Malaney, P.; Sachs, S.E.; Sachs, J., A global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* **2004**, *70*, 486-498.
4. Raghavendra, K.; Barik, T.K.; Reddy, B.P.; Sharma, P.; Dash, A.P., Malaria vector control: From past to future. *Parasitol Res* **2011**, *108*, 757-779.
5. Vogiatzoglou-Samanidou, A., *Mosquitoes in Greece. Morphology, biology, public health, keys of identification, control [in greek]*. Agrotypos: Athens, 2011.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η βιολογία των ειδών του γένους *Anopheles* διαφέρει σημαντικά από εκείνη άλλων γενών κουνουπιών, με αποτέλεσμα να απαιτούνται διαφοροποιήσεις στη στρατηγική αντιμετώπισής τους. Για παράδειγμα, ενώ η μείωση των εστιών ανάπτυξης μπορεί να αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματική για την καταπολέμηση των ειδών *Culex*, κάτι παρόμοιο δεν ισχύει για τα είδη *Anopheles*. Τα περισσότερα είδη *Anopheles* χαρακτηρίζονται ως ομορτοουνιστικά (ευκαιριακά) και αναπτύσσονται σε μικρές συγκεντρώσεις νερού και μικρούς χείμαρρους με υψηλή έκθεση στο ηλιακό φως που σχηματίζονται μετά από ισχυρή βροχόπτωση [1]. Συνεπώς, η όποια προσπάθεια μείωσης του πληθυσμού τους μόνο μέσω περιορισμού των εστιών ανάπτυξης δε θα είναι επιτυχημένη, εκτός εάν τα είδη που εμπλέκονται στη μετάδοση της ελονοσίας αναπτύσσονται σε μόνιμες συγκεντρώσεις νερού (βάλτοι, μικρά έλη), όπως τα είδη *An. culicifacies* και *An. stephensi* στην Ινδία [2]. Ακόμα και σε αυτή την περίπτωση, η μείωση των εστιών ανάπτυξης δεν ήταν αποτελεσματική εναντίον του είδους *An. fluviatilis* και μείωσε τη μετάδοση της ελονοσίας σε περιορισμένο βαθμό [3].

Είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι ο πλέον σημαντικός παράγοντας στη μετάδοση της ελονοσίας δεν είναι η πυκνότητα πληθυσμού του διαβιβαστή, αλλά η διάρκεια ζωής των θηλυκών μετά τη λήψη ενός μολυσμένου γεύματος αίματος [1]. Η λογική στρατηγική ελέγχου που απορρέει άμεσα από αυτή τη διαπίστωση είναι η θανάτωση των θηλυκών *Anopheles* πριν την ολοκλήρωση της φάσης της σπορογονίας, δηλαδή την περίοδο που μεσολαβεί μετά τη λήψη των μολυσματικών γαμετοκυττάρων και πριν την ωρίμανση των σποροζωιτών και τη μεταφορά τους στους σιελογόνους αδένες [1]. Εάν αυτό επιτευχθεί, τότε η μετάδοση της ελονοσίας μπορεί να μειωθεί σημαντικά. Η λογική αυτή αποτελεί και τη βάση για τις δύο στρατηγικές που εφαρμόζονται εναντίον των διαβιβαστών της ελονοσίας, που είναι οι ακόλουθες: (α) υπολειμματικοί ψεκασμοί εσωτερικών επιφανειών (IRS) και (β) η χρήση κουνουπιέρων εμποτισμένων με εντομοκτόνες ουσίες (Insecticide-Treated Nets-ITNs).

Υπολειμματικοί ψεκασμοί εσωτερικών επιφανειών (IRS)

Οι ψεκασμοί τύπου IRS που ορίζονται ως «...η εφαρμογή εντομοκτόνων με υπολειμματική δράση σε εσωτερικές επιφάνειες εφαρμογής ψεκασμού (π.χ. τοίχοι και σκεπές) ή στο εσωτερικό οικιών με στόχο τη θανάτωση των κουνουπιών» [4] συνεχίζουν να αποτελούν και σήμερα μια από τις κυριότερες στρατηγικές ελέγχου της μετάδοσης της ελονοσίας. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχημένη εφαρμογή της μεθόδου είναι η ακριβής γνώση των διατροφικών προτιμήσεων και προτιμήσεων ανάπαυσης των κουνουπιών-διαβιβαστών. Παρά το γεγονός ότι ορισμένα είδη *Anopheles* είναι δραστήρια κατά το σούρουπο, η πλειονότητα αυτών τρέφονται κατά τη διάρκεια της νύχτας, με το μέγιστο της διατροφικής τους δραστηριότητας να παρατηρείται μεταξύ των ωρών 20:00 και 05:00 [1,5]. Η ενδοφαγία (endophagy), δηλαδή η λήψη γευμάτων αίματος των κουνουπιών σε εσωτερικούς χώρους είναι επίσης ένα κοινό χαρακτηριστικό των περισσότερων ειδών *Anopheles* [1,6]. Τα είδη αυτά καθίστανται ιδιαίτερα ευάλωτα μετά την επιτυχημένη λήψη ενός γεύματος αίματος, καθώς το βάρος τους αυξάνεται κατά πολύ, με αποτέλεσμα να αναζητούν καταφύγιο σε κοντινή απόσταση, προκειμένου να ξεκινήσουν τη διαδικασία πέψης του αίματος. Καθώς τα περισσότερα γεύματα αίματος λαμβάνουν χώρα σε εσωτερικούς χώρους, τα είδη *Anopheles* αναζητούν προστατευμένες θέσεις στο εσωτερικό των οικιών, όπως απομονωμένες γωνίες και σκοτεινές επιφάνειες. Εάν στις επιφάνειες αυτές εφαρμοστεί εντομοκτόνο, τότε τα αναπαυόμενα θηλυκά σε αυτές τις προστατευμένες θέσεις είναι δυνατόν να λάβουν την απαιτούμενη θανατηφόρο δόση [1]. Ακόμα και στην περίπτωση που τα κουνούπια λάβουν υποθανατηφόρο δόση, η ωοπαραγωγή από τα θηλυκά απαιτεί ένα γεύμα αίματος κάθε δύο-τρεις ημέρες. Συνεπώς, τα θηλυκά κουνούπια είναι δυνατόν να λάβουν επαρκή δόση του εντομοκτόνου κατά την επόμενη επίσκεψή τους για λήψη αίματος και προτού να είναι σε θέση να μεταδώσουν την ασθένεια. Οι υπολειμματικοί ψεκασμοί εσωτερικών επιφανειών εφαρμόζονται σε περιοχές με εποχική μετάδοση, όμως αρχίζουν να βρίσκουν εφαρμογή και σε άλλες όπου η ελονοσία έχει ενδημικό χαρακτήρα [7]. Κρίσιμες παράμετροι για την επιτυχημένη εφαρμογή των IRS είναι (α) συνεργασία των κατοίκων, έτσι ώστε να επιτευχθεί πλήρης κάλυψη των οικιών τους, (β) υψηλό επίπεδο επίβλεψης και (γ) συχνές επιθεωρήσεις των ψεκασμών [1]. Οι προτεινόμενες εντομοκτόνες ουσίες από τον ΠΟΥ για διενέργεια ψεκασμών εναντίον των διαβιβαστών της ελονοσίας δίδονται στον Πίνακα 35.

Πίνακας 35. Προτεινόμενες εντομοκτόνες ουσίες κατά ΠΟΥ για ψεκασμό τύπου IRS εναντίον των κουνουπιών-διαβιβαστών της ελονοσίας [8]

Δραστική ουσία και τύπος σκευάσματος ¹	Ομάδα εντομοκτόνων ²	Δόση (g a.i./m ²)	Τρόπος δράσης	Διάρκεια δράσης (μήνες)
DDT WP	OC	1-2	επαφής	>6
Malathion WP	OP	2	επαφής	2-3
Fenitrothion WP	OP	2	επαφής και μέσω αναπνοής	3-6
Pirimiphos-methyl WP & EC	OP	1-2	επαφής και μέσω αναπνοής	2-3
Bendiocarb WP	C	0,1-0,4	επαφής και μέσω αναπνοής	2-6
Propoxur WP	C	1-2	επαφής και μέσω αναπνοής	3-6
Alpha-cypermethrin WP & SC	PY	0,02-0,03	επαφής	4-6
Bifenthrin WP	PY	0,025-0,05	επαφής	3-6
Cyfluthrin WP	PY	0,02-0,05	επαφής	3-6
Deltamethrin WP	PY	0,02-0,025	επαφής	3-6
Etofenprox WP, WG	PY	0,1-0,3	επαφής	3-6
Lambda-cyhalothrin WP, CS	PY	0,02-0,03	επαφής	3-6

⁽¹⁾ CS: συμπυκνωμένο αιώρημα, EC = γαλακτωματοποιήσιμο συμπύκνωμα,

SC = πυκνό εναιώρημα, WG = Εναιωρηματοποιήσιμοι κόκκοι, WP = βρέξιμη σκόνη

⁽²⁾ OC= Οργανοχλωριωμένο, OP= Οργανοφωσφορικό, C= Καρβαμιδικό, PY= Πυρεθροειδές

Κουνουπιέρες εμποτισμένες με εντομοκτόνες ουσίες

Η χρήση των κουνουπιέρων, που συνήθως είναι εμποτισμένες με συνθετικά πυρεθροειδή, μειώνει τη φυσική επαφή μεταξύ των ανθρώπων και των κουνουπιών, μπορεί όμως ταχυτοχρόνως να προκαλέσει τη θανάτωση των κουνουπιών εξαιτίας της υπολειμματικής δράσης των εντομοκτόνων [4]. Σε αυτή την περίπτωση, το δίκτυ αποτελεί ένα «μέσο μεταφοράς» για το εντομοκτόνο [1]. Τα θηλυκά κουνούπια-διαβιβαστές της ελονοσίας θα πρέπει πρώτα να εξερευνήσουν την επιφάνεια των δικτύων προκειμένου να βρουν μία δίοδο εισόδου μέσα σε αυτό. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, τα θηλυκά είτε απωθούνται είτε εισέρχονται στο εσωτερικό των δικτύων και λαμβάνουν ένα γεύμα αίματος. Μετά τη διατροφή, τα θηλυκά *Anopheles* προσπαθούν για άλλη μια φορά να βρουν διέξοδο από το δίκτυο «εξερευνώντας» την εσωτερική επιφάνεια των δικτύων. Συνεπώς, είναι δυνατόν να λάβουν επαρκή δόση του εντομοκτόνου μέσω αυτής της διαδικασίας, που επαναλαμβάνεται σε κάθε απόπειρα λήψης ενός γεύματος αίματος. Με αυτό τον τρόπο, ο κύκλος της ασθένειας διακόπτεται, καθώς ο διαβιβαστής πεθαίνει προτού να είναι ικανός να μεταδώσει την ασθένεια [1]. Προβλήματα, όπως απώλεια της αποτελεσματικότητας των δικτύων εξαιτίας έκπλυσης των εντομοκτόνων, είναι δυνατόν να αντιμετωπιστούν με τη χρήση εντομολογικών δικτύων μακράς διάρκειας (Longlasting Insecticidal Nets, LLINs), των οποίων η βιολογική δραστηριότητα διαρκεί όσο και η διάρκεια ζωής του ίδιου του δικτυού. Προκειμένου να επιτευχθεί σημαντική μείωση στη μετάδοση της ελονοσίας, απαιτείται εκτεταμένη χρήση των δικτύων σε μια περιοχή [9].

Προγράμματα καταπολέμησης των διαβιβαστών της ελονοσίας

Μια αποτελεσματική στρατηγική εναντίον της ελονοσίας πρέπει να ενσωματώνει πλήθος μεθόδων και μέσων που συμπληρώνουν το ένα το άλλο [10]. Για παράδειγμα, στην περιοχή Betul της κεντρικής Ινδίας εφαρμόστηκε συνδυασμός ψεκασμών τύπου IRS με συνθετικά πυρεθροειδή και εισαγωγή προνυμφοφάγων αρπακτικών ψαριών. Τα μέτρα αυτά οδήγησαν σε σημαντική μείωση του πληθυσμού του κουνουπιού-διαβιβαστή *An. culicifacies*. Επιπλέον, η συστηματική επιτήρηση για έγκαιρο εντοπισμό του *Plasmodium falciparum* με RDT και η έγκαιρη θεραπεία με το φαρμακευτικό σχήμα σουλφαδοξίνης-πυριμεθαμίνης είχε ως αποτέλεσμα την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ελονοσίας στην περιοχή [11]. Η διανομή κουνουπιέρων εμποτισμένων με εντομοκτόνα σε συνδυασμό με κατάλληλη διαχείριση του περιβάλλοντος και ενημέρωση του πληθυσμού μείωσε με επιτυχία τη μετάδοση της ελονοσίας στη Βραζιλία, την Ερυθραία, την Ινδία και το Βιετνάμ [12]. Σε τετραετή μελέτη που διεξήχθη στο Μπουρούντι, πραγματοποιήθηκαν ψεκασμοί IRS και διανομή διχτύων εμποτισμένων με εντομοκτόνα στο 90% των οικιών, με αποτέλεσμα τη μείωση σημαντικών δεικτών της νόσου, όπως είναι η εξάπλωση, η υψηλή παρουσία του παρασίτου και η κλινική εμφάνιση της ασθένειας [13]. Η αποστράγγιση των ορυζώνων και άλλων μικρών λιμνών στην Ινδονησία αποτελούν περίπτωση κατά την οποία η μείωση των εστιών ανάπτυξης των κουνουπιών μπορεί να συντελέσει στην εκρίζωση της ελονοσίας από μια περιοχή [4,14]. Στην επαρχία Henan της Κίνας, ο συνδυασμός: (α) ψεκασμών τύπου IRS, (β) υψηλής ποιότητας φαρμακευτικών σκευασμάτων που παράγονταν σε τοπικό επίπεδο, (γ) ευαισθητοποίησης και ενημέρωσης του πληθυσμού, (δ) διανομής κουνουπιέρων και (ε) τοπικών θεραπευτικών μεθόδων που βασίζονταν στην ουσία αρτεμισίνη μείωσαν την εμφάνιση της ελονοσίας κατά ποσοστό 99% μεταξύ των ετών 1965 και 1990, ενώ παρόμοια στρατηγική που εφαρμόστηκε στο Βιετνάμ μεταξύ των ετών 1992 και 1997 επέφερε μείωση των θανάτων λόγω ελονοσίας σε ποσοστό 97% [4].

Συμπερασματικά, η καταπολέμηση των διαβιβαστών της ελονοσίας είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί υψηλό επίπεδο εξειδίκευσης σε αρκετά πεδία όπως: επιδημιολογία, εντομολογία, καταπολέμηση διαβιβαστών, χαρτογράφηση καθώς και οργανωτικές αλλά και επικοινωνιακές ικανότητες που είναι απαραίτητες για το σχεδιασμό, το συντονισμό και την επίβλεψη των δράσεων εναντίον της ελονοσίας [1]. Τέλος, οι οικολογικές συνθήκες που ρυθμίζουν την κατανομή και την πυκνότητα των διαβιβαστών της ελονοσίας διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή, συνεπώς απαιτείται η υιοθέτηση διαφορετικών προσεγγίσεων και στρατηγικών καταπολέμησής τους, ανάλογα με τις συνθήκες που επικρατούν σε κάθε περιοχή.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Shiff, C., Integrated approach to malaria control. *Clin Microbiol Rev* **2002**, *15*, 278-293.
2. Sharma, V.P., Community-based malaria control in India. *Parasitol Today* **1987**, *3*, 222-226.
3. Subbarao, S.K.; Sharma, V.P., Anopheline species complexes & malaria control. *Indian J Med Res* **1997**, *106*, 164-173.
4. Raghavendra, K.; Barik, T.K.; Reddy, B.P.; Sharma, P.; Dash, A.P., Malaria vector control: From past to future. *Parasitol Res* **2011**, *108*, 757-779.
5. White, G.B., *Anopheles gambiae* complex and disease transmission in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1974**, *68*, 278-301.
6. Mouchet, J.; Carnevale, P., Entomological biodiversity of malaria in the world. *Res Rev Parasitol* **1998**, *58*, 189-195.
7. Karunamoorthi, K., Vector control: A cornerstone in the malaria elimination campaign. *Clin Microbiol Infect* **2011**, *17*, 1608-1616.
8. WHO *Indoor residual spraying: An operational manual for Indoor Residual Spraying (IRS) for malaria transmission control and elimination*; 2013.
9. Binka, F.N.; Kubaje, A.; Adjui, M.; Williams, L.A.; Lengeler, C.; Maude, G.H.; Armah, G.E.; Kajihara, B.; Adiamah, J.H.; Smith, P.G., Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana: A randomized controlled trial. *Trop Med Int Health* **1996**, *1*, 147-154.
10. Nyarango, P.M.; Gebremeskel, T.; Mebrahtu, G.; Mufunda, J.; Abdumumini, U.; Ogbamariam, A.; Kosia, A.; Gebremichael, A.; Gunawardena, D.; Ghebrat, Y., *et al.*, A steep decline of malaria morbidity and mortality trends in Eritrea between 2000 and 2004: The effect of combination of control methods. *Malar J* **2006**, *5*, 33.

11. Singh, N.; Shukla, M.M.; Mishra, A.K.; Singh, M.P.; Paliwal, J.C.; Dash, A.P., Malaria control using indoor residual spraying and larvivorous fish: A case study in Betul, Central India. *Trop Med Int Health* **2006**, *11*, 1512-1520.
12. Barat, L.M., Four malaria success stories: How malaria burden was successfully reduced in Brazil, Eritrea, India, and Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* **2006**, *74*, 12-16.
13. Beier, J.C., Malaria control in the highlands of Burundi: An important success story. *Am J Trop Med Hyg* **2008**, *79*, 1-2.
14. Takken, W.; Snellen, W.B.; Verhave, J.P.; Knols, B.G.J.; Atmosoedjono, S., *Environmental measures for malaria control in Indonesia - an historical review on species sanitation*. Wageningen Agricultural University Papers: The Netherlands, 1990.

Εισαγωγή

Τα Γεωπληροφοριακά Συστήματα (Geographic Information System, GIS) σε συνδυασμό με τα GPS και τις σύγχρονες τεχνικές χωρικής ανάλυσης μπορούν να μειώσουν τις επιπτώσεις της ελονοσίας στη δημόσια υγεία. Η υιοθέτηση μιας στρατηγικής βασισμένης στα GPS για την καταπολέμηση των διαβιβαστών της ελονοσίας απαιτεί την ανάπτυξη μιας γεωαναφερόμενης βάσης δεδομένων που περιέχει αρκετούς παράγοντες με ενδιαφέρον, όπως πυκνότητα των κουνουπιών, τύπους βλάστησης, πλημμυρισμένες περιοχές και ζώνες της ασθένειας [1]. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να οργανωθεί, να αναλυθεί και τελικά να παρουσιαστεί σε διαφορετικά επίπεδα (layers), ανάλογα με τις προτιμήσεις του χρήστη.

Κατανομή των διαβιβαστών της ελονοσίας

Ένας από τους πλέον κρίσιμους παράγοντες κατά το σχεδιασμό μιας αποτελεσματικής στρατηγικής κατά της ελονοσίας είναι η κατανομή των κουνουπιών, η οποία μπορεί να κατανοηθεί με βάση στοιχεία που προέρχονται από εντομολογικές μελέτες υπαίθρου και αναλύονται με τεχνικές που βασίζονται στα GIS. Για παράδειγμα, οι Ahmad και συνεργάτες [2] ψηφιοποίησαν γεωγραφικά χαρακτηριστικά από δορυφορικές φωτογραφίες, όπως ποτάμια, μικρούς χείμαρρους, δασικές εκτάσεις, δρόμους και κατοικημένες περιοχές, τα οποία και συνδύασαν με εντομολογικά δεδομένα. Στη συνέχεια, αναπτύχθηκαν χάρτες κινδύνου μετάδοσης της ελονοσίας και εστιών ανάπτυξης προνυμφών, αφού συνδυάστηκαν στοιχεία από μελέτες υπαίθρου και ανάλυση δορυφορικών φωτογραφιών. Χρησιμοποιώντας μια παρόμοια προσέγγιση, οι Hanafi-Bojd και συνεργάτες [3] ανέπτυξαν χάρτες χωρικής και χρονικής ανάλυσης των κυριότερων διαβιβαστών της ελονοσίας σε διαφορετικές κλιματικές ζώνες του Ιράν, ως εργαλείο για την πρόβλεψη: (α) του εύρους δραστηριοποίησης του κάθε είδους-διαβιβαστή και (β) των περιοχών με υψηλή πιθανότητα επιδημίας ελονοσίας. Μελέτες χαρτογράφησης των εστιών ανάπτυξης των κουνουπιών και των περιοχών μετάδοσης της ελονοσίας έχουν πραγματοποιηθεί σε πολλές περιοχές της Αφρικής [4-8], της Νότιας και Κεντρικής Αμερικής [9-12] και της Ασίας [13].

Μοντέλα χωρικής εκτίμησης κινδύνου

Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη αυξημένης πυκνότητας πληθυσμού των ειδών *Anopheles*, προσδιορίζοντας συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες που συνδέονται με τα κουνούπια-διαβιβαστές και τις πληθυσμιακές τους εξάρσεις [14]. Μία από τις πλέον κοινές μεθόδους για την ανάπτυξη τέτοιων μοντέλων είναι η εφαρμογή μοντέλων παλινδρόμησης (Regression models). Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που καθορίζουν την πυκνότητα των ειδών *An. gambiae s.s* και *An. arabiensis* στο Μάλι καθορίστηκαν χρησιμοποιώντας γεωστατιστικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης [15]. Τα στοιχεία αυτά χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη χαρτών της γεωγραφικής κατανομής των παραπάνω δύο ειδών, ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που το μοντέλο έδειξε ότι μπορούν να προβλέψουν τη χωρική κατανομή των δύο ειδών ήταν: δείκτης βλάστησης, δείκτης αποθήκευσης εδαφικών υδάτων (soil water storage index), μέγιστη και ελάχιστη θερμοκρασία, απόσταση από συγκεντρώσεις νερού και βροχόπτωση. Σε διαφορετική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν πολυωνμικά μοντέλα παλινδρόμησης προκειμένου να μελετηθεί η σύνδεση ανάμεσα στην πυκνότητα των διαφορετικών χρωμοσωμικών μορφών του συμπλέγματος *An. gambiae* με κλιματικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες [16]. Οι χάρτες που προέκυψαν έδειξαν καθαρά ότι οι διαφορετικές χρωμοσωμικές μορφές ποικίλλουν ανάλογα με το είδος του οικοσυστήματος που προτιμούν. Οι χάρτες αυτοί παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για το σχεδιασμό προγραμμάτων εναντίον των διαβιβαστών της ελονοσίας. Υπό διαφορετικές επιδημιολογικές συνθήκες στο Σουδάν, μέθοδοι τηλεπισκόπησης, GIS και GPS χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή τοποθεσιών που θα χρησιμοποιούνταν για παρακολούθηση του πληθυσμού των προνυμφών [17]. Όλες οι εστίες ανάπτυξης των προνυμφών χαρτογραφήθηκαν χρησιμοποιώντας GPS και αναλυτικά αρχεία της πυκνότητας των προνυμφών και των χαρακτηριστικών της κάθε εστίας ανάπτυξης διατηρούνταν με τη χρήση συσκευών χειρός. Τα στοιχεία αυτά υποβλήθηκαν σε διμεταβλητή και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης, προκειμένου να συνδεθεί ο αυξημένος κίνδυνος παρουσίας των προνυμφών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των εστιών ανάπτυξης. Η παραπάνω ανάλυση κατέληξε σε σημαντικά ευρήματα σε σχέση με τη δυναμική πληθυσμών του είδους *An. arabiensis*, που αποτελεί τον κυριότερο διαβιβαστή της ελονοσίας στην περιοχή, και

μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο σχεδιασμό ενός προγράμματος ολοκληρωμένης καταπολέμησης του συγκεκριμένου είδους που θα μειώσει το ρυθμό εξάπλωσης της ασθένειας στην περιοχή. Σε μία διαφορετική μελέτη που διεξήχθη στη Δυτική Κένυα, οι Zhou και συνεργάτες [18] μελέτησαν την επίδραση της ετερογένειας του περιβάλλοντος και των ενδιαιτημάτων των προνυμφών στη χωρική κατανομή των ακμαίων των ειδών *An. gambiae* και *An. Funestus*, που αποτελούν και τους πλέον σημαντικούς διαβιβαστές της ελονοσίας στην περιοχή. Επίπεδα χαρτών που περιείχαν στοιχεία σχετικά με: (α) χρήση γης, (β) δομή οικιών, (γ) εστίες ανάπτυξης προνυμφών, (δ) κατανομή ανθρώπινου πληθυσμού και (ε) υδρολογικά συστήματα συνδυάστηκαν με εντομολογικά δεδομένα σχετικά με την πυκνότητα των ενηλίκων. Η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι παράγοντες όπως το υψόμετρο, η δομή και ηλικία της οικίας, καθώς και η κάλυψη με δέντρα μείωσαν σημαντικά την πυκνότητα των ακμαίων κουνουπιών. Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι μέτρα κατευθυνόμενης καταπολέμησης σε σημεία όπου εμφανίζεται αυξημένη η μετάδοση της νόσου με συμπληρωματικά μέτρα καταπολέμησης των προνυμφών μπορούν να μειώσουν την επίδραση της ελονοσίας στη δημόσια υγεία σε αυτή την περιοχή.

Βιβλιογραφικές αναφορές:

1. Becker, N.; Petric, D.; Zgomba, M.; Boase, C.; Madon, M.; Dahl, C.; Kaiser, A., *Mosquitoes and their control*. 2nd ed.; Springer: 2010.
2. Ahmad, R.; Ali, W.N.; Nor, Z.M.; Ismail, Z.; Hadi, A.A.; Ibrahim, M.N.; Lim, L.H., Mapping of mosquito breeding sites in malaria endemic areas in Pos Lenjang, Kuala Lipis, Pahang, Malaysia. *Malar J* **2011**, *10*, 361.
3. Hanafi-Bojd, A.A.; Azari-Hamidian, S.; Vatandoost, H.; Charrahy, Z., Spatio-temporal distribution of malaria vectors (diptera: Culicidae) across different climatic zones of Iran. *Asian Pac J Trop Med* **2011**, *4*, 498-504.
4. Craig, M.H.; Snow, R.W.; le Sueur, D., A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-saharan Africa. *Parasitol Today* **1999**, *15*, 105-111.
5. Diuk-Wasser, M.A.; Bagayoko, M.; Sogoba, N.; Dolo, G.; Toure, M.B.; Traore, S.F.; Taylor, C.E., Mapping rice field anopheline breeding habitats in mali, West Africa, using landsat etm+ sensor data. *Int J Remote Sens* **2004**, *25*, 359-376.
6. Hay, S.I.; Snow, R.W.; Rogers, D.J., Predicting malaria seasons in Kenya using multitemporal meteorological satellite sensor data. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1998**, *92*, 12-20.
7. Snow, R.W.; Craig, M.H.; Deichmann, U.; le Sueur, D., A preliminary continental risk map for malaria mortality among African children. *Parasitol Today* **1999**, *15*, 99-104.
8. Thomas, C.J.; Lindsay, S.W., Local-scale variation in malaria infection amongst rural Gambian children estimated by satellite remote sensing. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2000**, *94*, 159-163.
9. Beck, L.R.; Rodriguez, M.H.; Dister, S.W.; Rodriguez, A.D.; Washino, R.K.; Roberts, D.R.; Spanner, M.A., Assessment of a remote sensing-based model for predicting malaria transmission risk in villages of Chiapas, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* **1997**, *56*, 99-106.
10. Gleiser, R.M.; Gorla, D.E.; Luduena Almeida, F.F., Monitoring the abundance of aedes (*ochlerotatus*) albifasciatus (Macquart 1838) (diptera: *Culicidae*) to the south of mar Chiquita lake, Central Argentina, with the aid of remote sensing. *Ann Trop Med Parasitol* **1997**, *91*, 917-926.
11. Rejmankova, E.; Roberts, D.R.; Pawley, A.; Manguin, S.; Polanco, J., Predictions of adult *Anopheles albimanus* densities in villages based on distances to remotely sensed larval habitats. *Am J Trop Med Hyg* **1995**, *53*, 482-488.
12. Roberts, D.R.; Paris, J.F.; Manguin, S.; Harbach, R.E.; Woodruff, R.; Rejmankova, E.; Polanco, J.; Wulschleger, B.; Legters, L.J., Predictions of malaria vector distribution in belize based on multispectral satellite data. *Am J Trop Med Hyg* **1996**, *54*, 304-308.
13. Nihei, N.; Hashida, Y.; Kobayashi, M.; Ishii, A., Analysis of malaria endemic areas on the Indochina Peninsula using remote sensing. *Jpn J Infect Dis* **2002**, *55*, 160-166.
14. Eisen, L.; Eisen, R.J., Using geographic information systems and decision support systems for the prediction, prevention, and control of vector-borne diseases. *Annu Rev Entomol* **2011**, *56*, 41-61.
15. Sogoba, N.; Vounatsou, P.; Bagayoko, M.M.; Doumbia, S.; Dolo, G.; Gosoni, L.; Traore, S.F.; Toure, Y.T.; Smith, T., The spatial distribution of *Anopheles gambiae* sensu stricto and *An. Arabiensis* (diptera: *Culicidae*) in mali. *Geospat Health* **2007**, *1*, 213-222.
16. Sogoba, N.; Vounatsou, P.; Bagayoko, M.M.; Doumbia, S.; Dolo, G.; Gosoni, L.; Traore, S.F.; Smith, T.A.; Toure, Y.T., Spatial distribution of the chromosomal forms of *Anopheles gambiae* in Mali. *Malar J* **2008**, *7*, 205.
17. Ageep, T.B.; Cox, J.; Hassan, M.M.; Knols, B.G.; Benedict, M.Q.; Malcolm, C.A.; Babiker, A.; El Sayed, B.B., Spatial and temporal distribution of the malaria mosquito *Anopheles arabiensis* in Northern Sudan: Influence of environmental factors and implications for vector control. *Malar J* **2009**, *8*, 123.
18. Zhou, G.; Munga, S.; Minakawa, N.; Githeko, A.K.; Yan, G., Spatial relationship between adult malaria vector abundance and environmental factors in western Kenya highlands. *Am J Trop Med Hyg* **2007**, *77*, 29-35.

"Αυτό το εγχειρίδιο έχει παραχθεί για τις ανάγκες του δεύτερου πακέτου εργασίας του «Ειδικού προγράμματος ελέγχου για τον ιό του Δυτικού Νείλου και την ελονοσία, ενίσχυση της επιτήρησης στην ελληνική επικράτεια» και αντιπροσωπεύει τις απόψεις των συντακτών του. Οι απόψεις αυτές δεν έχουν υιοθετηθεί ή εγκριθεί με οποιοδήποτε τρόπο από την Ειδική Υπηρεσία του τομέα Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης και της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, και δεν πρέπει να εκλαμβάνονται ως θέσεις του Υπουργείου ή της Επιτροπής. Η Ειδική Υπηρεσία δεν εγγυάται την ακρίβεια των στοιχείων που περιλαμβάνονται στο παρόν εγχειρίδιο, ούτε αποδέχεται την ευθύνη για οποιαδήποτε χρήση των πληροφοριών αυτών. "

Παράρτημα 3

Πρωτόκολλο σύγκρισης παγίδων ενηλίκων κουνουπιών

Λάρισα, 2014

Σκοπός

Η συστηματική σύγκριση των παγίδων σκοπό θα έχει την εύρεση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων κάθε τύπου παγίδας και τη σύγκριση της πληθυσμιακής σύνθεσης των ειδών των κουνουπιών στις διαφορετικές περιοχές.

Πρωτόκολλο

Υλικά

Θα χρησιμοποιηθούν τέσσερις τύποι παγίδων σύλληψης ενηλίκων κουνουπιών:

- 3 Triple trap
- 3 CO2 heavy duty trap
- 3 CDC mini light trap
- 3 BG-Sentinel trap

Θέσεις και συχνότητα δειγματοληψιών

Οι τέσσερις τύποι παγίδων που θα συγκριθούν θα τοποθετηθούν ταυτόχρονα σε τρεις διαφορετικές οικοθέσεις, μια αγροτική – θέσεις αναπαραγωγής, μια ημιαστική και μια αστική.

Η αγροτική περιοχή θα είναι περιμετρικά της λίμνης Κάρλας που αποτελεί θέση αναπαραγωγής κουνουπιών, η ημιαστική περιοχή θα είναι στον προαύλιο χώρο της Σχολής Γεωπονικών Επιστημών και η αστική περιοχή θα είναι στο κέντρο του Βόλου.

Οι παγίδες θα τίθενται σε λειτουργία για 12 ώρες. Η διαδικασία θα επαναλαμβάνεται κάθε 15 ημέρες με ημερομηνία έναρξης την 28η Ιουνίου 2014 και θα συνεχιστούν έως το τέλος Σεπτεμβρίου. Συνολικά, θα πραγματοποιηθούν 8 επαναλήψεις.

Στη συνέχεια, θα γίνεται καταμέτρηση των κουνουπιών που θα συλλέγονται σε κάθε τύπο παγίδας και θα αναγνωρίζονται σε επίπεδο είδους.

Ανάλυση δειγματοληψιών

Μετά το πέρας της μελέτης θα συγκριθούν τα δεδομένα που θα συλλεχθούν σχετικά με τη σύνθεση των πληθυσμών, όπως ο αριθμός των κουνουπιών ανά είδος, ο συνολικός αριθμός κουνουπιών ανά τύπο παγίδας και ποιο είδος κουνουπιού υπερσχύει του συνόλου και θα εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του κάθε τύπου παγίδας.