

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης της ελονοσίας: Κριτική ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων

Σαρίδη Μαρία¹, Παππά Βασιλική¹

1. ΠΕ, MSc Νοσηλεύτρια ΕΚΠΑ, Τμήμα Νοσηλευτικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ελονοσία είναι μια νόσος με υψηλή μεταδοτικότητα. Σύμφωνα με αναφορές του WHO, τα κρούσματά της σε όλο τον κόσμο αναμένεται να αυξηθούν λόγω της αλλαγής των κλιματολογικών συνθηκών στον πλανήτη. Παρά τις προσπάθειες να εξαλειφθεί, η ελονοσία παραμένει μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές. Για την αντιμετώπισή της, χορηγούνται πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα, με διαφορετική εκλεκτικότητα στο κάθε πλασμώδιο, αλλά σε αρκετά απ' αυτά εμφανίζεται ανθεκτικότητα.

Σκοπός: Η παρούσα κριτική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε με σκοπό να απαντηθούν τα παρακάτω ερωτήματα: α) Ποιο ανθελονοσιακό φάρμακο είναι πιο αποτελεσματικό; β) Ποιο φάρμακο είναι πιο ασφαλές για τους ταξιδιώτες σε περιοχές όπου ενδημεί η ελονοσία; και γ) Ποιο φάρμακο είναι καλύτερα ανεκτό;

Μεθοδολογία: Η αναζήτηση των πηγών τής συγκεκριμένης ανασκόπησης έγινε στο διαδίκτυο. Χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων: Medline και Cinahl, και οι μηχανές αναζήτησης: google, altavista και lycos. Η αναζήτηση περιλάμβανε άρθρα που περιέγραφαν κλινικές δοκιμές. Η επιλογή τού ερευνητικού υλικού έγινε με βάση τα ερευνητικά ερωτήματα και τα χρονολογικά όρια που τέθηκαν.

Αποτελέσματα: Η ατοβακόνη-προγουανίλη, η ταφενοκίνη και η πριμακίνη παρουσιάζουν την υψηλότερη αποτελεσματικότητα, και ακολουθεί η μεφλοκίνη και η δοξυκυκλίνη. Η ταφενοκίνη καθώς και η πριμακίνη έχουν συσχετιστεί με αιμολυτικά επεισόδια σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD, ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, και δερματικά εξανθήματα. Για την ατοβακόνη-

προγουανίλη έχει αναφερθεί στοματίτιδα, κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές, πόνοι στην πλάτη και γριπώδης συνδρομή. Η δοξυκυκλίνη και η μεφλοκίνη συσχετίστηκαν με γαστρεντερικές διαταραχές και νευρολογικές διαταραχές. Τα τελευταία ήταν και τα λιγότερο ανεκτά σχήματα. Όσον αφορά στην ασφάλεια, η ταφενοκίνη και η πριμακίνη δε θα πρέπει να χορηγούνται σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD, λόγω του κινδύνου πρόκλησης αιμολυτικού επεισοδίου. Όλα τα σχήματα θεωρούνται ανεκτά, με τη δοξυκυκλίνη και τη μεφλοκίνη να παρουσιάζουν τα πιο υψηλά ποσοστά απόσυρσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συμπεράσματα: Τα πιο αποτελεσματικά σχήματα ήταν η ατοβακόνη- προγουανίλη, η ταφενοκίνη και η πριμακίνη, ενώ λιγότερο αποτελεσματικά ήταν η μεφλοκίνη και η δοξυκυκλίνη.

Λέξεις-κλειδιά: Χημειοπροφύλαξη Ελονοσίας, Ατοβακόνη-Προγουανίλη, Ταφενοκίνη, Πριμακίνη, Δοξυκυκλίνη, Μεφλοκίνη

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ

*Μαρία Σαρίδη,
e-mail: sarmar32@hotmail.com*

REVIEW

The efficiency of malaria chemoprophylaxis

Saridi Maria¹, Pappa Vasiliki¹

1. RN, MSc, Faculty of Nursing, University of Athens

ABSTRACT

Introduction: Malaria is a highly contagious disease. According to WHO, malaria cases are expected to increase due to climate changes. Despite the eradication efforts, malaria still remains one of the most significant causes of morbidity and mortality in tropical and subtropical regions. Many different antimalarial regimens are used, however resistance is emerging to many of them

Purpose: This critical review was conducted, in order to respond to the following questions. A) Which antimalarial regimen is most effective? B) Which regimen is the safest for travelers in endemic regions? C) Which regimen is best tolerated?

Methodology: The literature research was conducted through the Internet. The Medline and Cinahl databases were used, as well as the search engines google, altavista and lycos. The research included articles that described clinical trials. The material was selected based on the aforementioned research questions and the chronological time limits.

Results: Atovaquone/proguanil, tafenoquine, primaquine were the most effective regimens. Tafenoquine, as well as, primaquine have been related to hemolytic events in individuals with G6PD deficiency, gastrointestinal disorders, backache and flue-like syndrome. Doxycycline and mefloquine were related to gastrointestinal and neurological disorders. Those were the less tolerated regimens.

Conclusions: Atovaquone/proguanil, tafenoquine, primaquine were the most effective regimens. As far as safety is concerned, tafenoquine and primaquine should not be prescribed to individuals with G6PD deficiency. All the regimens were considered well tolerated, however, in doxycycline and mefloquine trials were the most withdrawals due to adverse effects.

Key words: malaria prophylaxis, malaria chemoprophylaxis, atovaquone - proguanil, tafenoquine, primaquine, doxycycline, mefloquine

Key words: malaria prophylaxis, malaria chemoprophylaxis, atovaquone - proguanil, tafenoquine, primaquine, doxycycline, mefloquine

CORRESPONDING AUTHOR

Saridi Maria,

e-mail: sarmar32@hotmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ελονοσία είναι μια νόσος με υψηλή μεταδοτικότητα. Στον άνθρωπο εκδηλώνονται, τέσσερις μορφές, οι οποίες οφείλονται σε 4 διαφορετικά είδη πλασμοδίων¹. Η πλέον σοβαρή μορφή

προέρχεται από το *P. falciparum*, στην οποία η θνητότητα μπορεί να φτάσει και το 10%. Οι άλλες μορφές είναι το *P. vivax*, το *P. Malariae* και το *P. ovale*, . οι οποίες είναι καλοηθέστερες. Το *P. Falciparum* κυριαρχεί

των άλλων ειδών στην περιοχή της νότιας Σαχάρας, στην Αφρική, στην ανατολική Ασία, την Ωκεανία και την περιοχή του Αμαζονίου. Συνεπώς, αποτελεί σημαντικό κίνδυνο όχι μόνο για τους ανθρώπους που ζουν σ' αυτές τις περιοχές αλλά και γι' αυτούς που ταξιδεύουν εκεί.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν σημειωθεί μεγάλες μετακινήσεις πληθυσμών, λόγω πολέμων, φυσικών καταστροφών, αναζήτησης εργασίας και τουρισμού σε χώρες όπου ενδημεί η νόσος αυτή. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη αντοχής των πλασμωδίων στα ειδικά θεραπευτικά μέτρα, έχει καταστήσει αναγκαία τη συνεχή επαγρύπνηση για την αποφυγή κρουσμάτων ή και επιδημικών εκρήξεων σε χώρες χωρίς ελονοσία, διότι παρά τις προσπάθειες να εξαλειφθεί, η ελονοσία παραμένει μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές του κόσμου. Ο WHO^{2,3}, εκτιμά ότι οι κλινικές περιπτώσεις ελονοσίας που εμφανίζονται ετησίως είναι 300-500 εκατομμύρια περίπου, και οι άνθρωποι που πεθαίνουν από την ασθένεια αυτή κάθε έτος 1.5-2.7 εκατομμύρια περίπου. Επιπλέον, τα κρούσματα σε όλον τον κόσμο αναμένεται να αυξηθούν λόγω της αλλαγής των κλιματολογικών συνθηκών στον πλανήτη.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο μέσος όρος των εισαγόμενων περιπτώσεων ελονοσίας είναι

1300 άτομα το χρόνο⁴ (πίνακας 1, σχήμα 1, παράρτημα). Ο κίνδυνος στους ταξιδιώτες που δε λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη ποικίλλει ανάλογα με τον προορισμό, αλλά κυμαίνεται από 24/1000 ταξιδιώτες το μήνα στη Δυτική Αφρική, 2.5/1000 μηνιαίως στις επαρχίες της Ινδίας, έως 0.5/1000 μηνιαίως στη Νότια Αμερική.

Δυστυχώς, η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα φάρμακα που προφυλάσσουν από την ελονοσία, έχει καταστήσει πολλά απ' αυτά αναποτελεσματικά^{5,6}. Την ίδια στιγμή, κάποια από τα νεότερα φάρμακα προκαλούν σοβαρές παρενέργειες στην υγεία των ασθενών, ενώ πολλά απ' αυτά είναι πιο ακριβά από τις παλιότερες θεραπείες.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, για την αντιμετώπιση της ελονοσίας χορηγούνται πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα, (πίνακας 2, παράρτημα), με διαφορετική εκλεκτικότητα στο κάθε πλασμώδιο. Φάρμακα ή συνδυασμοί φαρμάκων που συστήνονται αυτήν την περίοδο για προφύλαξη από την ελονοσία είναι: η χλωροκίνη, η προγουανίλη, η μεφλοκίνη, η ταφenoκίνη, η δοξουκυκλίνη, και η πριμακίνη^{7,8,9}.

Το πλασμώδιο έχει αναπτύξει ανθεκτικότητα στα περισσότερα απ' αυτά τα φάρμακα, ειδικότερα στη Νοτιοανατολική Ασία, όπου η δοξουκυκλίνη και, ενδεχομένως, η πριμακίνη είναι τα μόνα αποτελεσματικά φάρμακα, που όμως έχουν

συσχετιστεί με υψηλή συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών. Συνεπώς, η ανάγκη για νέα ασφαλή και αποτελεσματικά, ανθελονοσιακά χημειοπροφυλακτικά φάρμακα παραμένει^{10,11,12}.

Γι' αυτό το λόγο αυτό θεωρήθηκε σκόπιμη αυτή η κριτική ανασκόπηση έτσι ώστε να διαπιστωθεί ποιο φάρμακο είναι εκείνο το οποίο μπορούμε να συστήσουμε στους ταξιδιώτες που θέλουν να επισκεφτούν κάποια περιοχή στην οποία ενδημεί η ελονοσία.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα κριτική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με σκοπό να απαντηθούν τα παρακάτω ερευνητικά ερωτήματα:

1. Ποιο ανθελονοσιακό φάρμακο είναι πιο αποτελεσματικό;
2. Ποιο φάρμακο είναι πιο ασφαλές για τους ταξιδιώτες σε περιοχές όπου ενδημεί η ελονοσία;
3. Ποιο φάρμακο είναι καλύτερα ανεκτό από τους ταξιδιώτες;

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η αναζήτηση των πηγών της συγκεκριμένης ανασκόπησης έγινε στο διαδίκτυο. Χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων: Medline και Cinahl και οι μηχανές αναζήτησης google, altavista και lycos. Αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε

επίσης και στη βιβλιοθήκη των Επιστημών Υγείας αλλά και στα site του WHO και CDC. Η αναζήτηση περιελάμβανε άρθρα που περιέγραφαν κλινικές δοκιμές.

Τα χρονολογικά όρια που τέθηκαν, αφορούσαν στην εύρεση άρθρων μετά το 1999 και μέχρι το 2006. Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ήταν κλινικές δοκιμές που δεν αφορούσαν σε παιδιά ή εγκύους. Αποκλείστηκαν άρθρα πριν από το 1999, άρθρα που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα και άρθρα στα οποία δεν υπήρχε πρόσβαση σε ολόκληρο το κείμενο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση εντοπίστηκαν 8 άρθρα (πίνακες:3,4,5, παράρτημα) στα οποία περιγράφονται αναλυτικά οι παρακάτω μελέτες:

1. Η μελέτη των G. Dennis Shanks, et.al, με τίτλο, **A New Primaquine Analogue, Tafenoquine (WR 238605), for Prophylaxis against Plasmodium falciparum Malaria (2001)**¹⁰

Στη μελέτη των G. Dennis Shanks, et.al, εξετάστηκε η ταφενοκίνη (WR 238605), για τη δυνατότητα πρόληψης της ελονοσίας σε μια περιοχή όπου ενδημεί το Plasmodium falciparum. Η έρευνα είναι μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στη δυτική Κένυα. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από

υγιείς άντρες και γυναίκες εθελοντές από 18-55 ετών, που κατοικούν σε μια περιοχή της δυτικής Κένυας με υψηλά ποσοστά ελονοσίας, κοντά στη λίμνη Βικτώρια. Κατά τη στατιστική ανάλυση, τα ποσοστά αποτυχίας προφύλαξης συγκρίθηκαν με τις υπολογισμένες σημειακές εκτιμήτριες και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για την αποτελεσματικότητα κάθε δόσης ταφενοκίνης σε σχέση με το placebo, όσον αφορά στην προφύλαξη.

Ωστόσο, ενώ έχει τεθεί διάστημα εμπιστοσύνης 95%, το μέγεθος του δείγματος δεν αναφέρεται να έχει επιλεγεί με βάση τη στατιστική ισχύ και το επίπεδο σημαντικότητας, με αποτέλεσμα να μη γνωρίζουμε εάν τα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά. Επιπλέον, όπως αναφέρουν και οι συγγραφείς, οι συμμετέχοντες είναι κάτοικοι μιας περιοχής που ενδημεί η νόσος, και ενδέχεται να έχουν αναπτύξει ισχυρότερη ανοσία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ώστε να μην αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα.

2. Η μελέτη των Alper Sonmeza, et.al, με τίτλο, The efficacy and tolerability of doxycycline and mefloquine in malaria prophylaxis of the ISAF troops in Afghanistan¹¹

Αυτή η μελέτη, έλαβε χώρα στο Αφγανιστάν, που είναι μία από τις περιοχές όπου ενδημεί το *P. falciparum* που είναι ανθεκτικό σε

χλωροκίνη. Η μεφλοκίνη και η δοξυκυκλίνη συνιστώνται για χημειοπροφύλαξη. Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα των δύο σχημάτων. Το δείγμα αποτέλεσαν Τούρκοι στρατιώτες που εγκαταστάθηκαν στην Καμπούλ, στο Αφγανιστάν.

Η προφύλαξη διήρκεσε περίπου 12 εβδομάδες. Οι παρενέργειες και η συμμόρφωση ελέγχθηκαν με ερωτηματολόγια. Όλοι οι στρατιώτες υποβλήθηκαν σε έλεγχο μέχρι και 6 μήνες μετά την επιστροφή τους.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με SPSS 10 για Windows. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν με έλεγχο χ-τετραγώνων και με Fischer χ-τετράγωνο. Οι τιμές α λιγότερο από $P < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να θεωρηθούν στατιστικά σημαντικά, επειδή το δείγμα είναι δείγμα ευκολίας και το μέγεθος του δείγματος δεν αναφέρεται να έχει επιλεγεί με βάση τη στατιστική ισχύ, παρ' όλο που έχει τεθεί επίπεδο σημαντικότητας. Άλλα προβλήματα που παρουσιάζει αυτή η μελέτη είναι η μεγάλη απώλεια υποκειμένων και το ότι δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου. Ακόμη, για να διερευνηθεί η συμμόρφωση και οι παρενέργειες, χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια, των οποίων η εγκυρότητα δεν είχε αξιολογηθεί. Τέλος, σύμφωνα με

τους συγγραφείς, η περιοχή όπου πραγματοποιήθηκε η μελέτη είναι υποενδημική για την ελονοσία και, γι αυτό το λόγο, η αποτελεσματικότητα μπορεί να μην είναι τόσο υψηλή όσο παρατηρήθηκε.

3. Η μελέτη των Bertrand Lell, et.al., με τίτλο, Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study(2000)¹²

Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, στην οποία αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ταφenoκίνης σε διαφορετικές δόσεις. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μεταξύ Φεβρουαρίου και Ιουλίου, του 1999, στη Γκαμπόν, μια περιοχή όπου ενδημεί ιδιαίτερα το *P. Falciparum*. Συμμετείχαν άτομα ηλικίας 12-20 ετών από 3 σχολεία δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης.

Τα 95% CI για την προστατευτική αποτελεσματικότητα υπολογίστηκαν ως αναλογία δύο μεταβλητών Poisson. Τα στοιχεία που αναφέρονται ελήφθησαν από ανάλυση ανά πρωτόκολλο. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τον έλεγχο t ανά ζεύγη, για τα συνεχή εργαστηριακά δεδομένα. Χρησιμοποίησαν τον έλεγχο χ τετράγωνο για να υπολογίσουν τις διαφορές στον αριθμό των ατόμων που ανέφεραν παρενέργειες.

Η μελέτη διέθετε καλή εξωτερική και εσωτερική εγκυρότητα. Τα μεθοδολογικά

προβλήματα που εντοπίσαμε ήταν η μεγάλη απώλεια υποκειμένων και το ότι οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν αυξημένη ανοσία, επειδή κατοικούσαν σε περιοχή όπου ενδημεί η νόσος.

4. Η μελέτη των J. Dirk van der Berg, et.al, με τίτλο, Safety and Efficacy of Atovaquone and Proguanil Hydrochloride for the Prophylaxis of Plasmodium falciparum Malaria in South Africa¹³

Στόχος της μελέτης ήταν να καθοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας ατοβακόνης και υδροχλωρικής προγουανίλης για την προφύλαξη από ελονοσία. Πραγματοποιήθηκε στη Νότια Αφρική σε εποχή μετάδοσης της ελονοσίας, από το Φεβρουάριο μέχρι τον Ιούλιο. Συμμετείχαν 175 υγιείς, μη ανοσοποιημένοι, άντρες και γυναίκες εθελοντές μεταξύ 16 και 65 ετών, που διέτρεχαν κίνδυνο να προσβληθούν από ελονοσία. Όλοι ήταν Νοτιοαφρικανοί, στρατιωτικοί και παρείχαν πληροφορημένη συναίνεση.

Η μέση διάρκεια έκθεσης στο φάρμακο ήταν 8,9 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες ζούσαν προσωρινά ή ταξίδευαν σε περιοχή στην οποία η ελονοσία θεωρείται ενδημική νόσος, και ελέγχθηκαν κλινικά και εργαστηριακά. Η αποτελεσματικότητα της προφύλαξης από την ελονοσία συνοψίστηκε με τη χρησιμοποίηση διαστήματος εμπιστοσύνης

95% για το ποσοστό των ατόμων που δεν εμφάνισε παρασιταϊμία ή που σταμάτησε λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Τα μεθοδολογικά προβλήματα της μελέτης είναι ότι δεν έχει γίνει τυχαιοποίηση, επομένως τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματος δεν αναφέρθηκε να έχει επιλεγεί με βάση τη στατιστική ισχύ και το επίπεδο σημαντικότητας, παρ' όλο που ορίστηκε διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Άρα τα αποτελέσματα δεν μπορούν να θεωρηθούν στατιστικά σημαντικά. Επίσης, δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου και η απώλεια υποκειμένων ήταν μεγάλη. Αυτό επηρέασε αρνητικά την εσωτερική εγκυρότητα.

5. Η μελέτη των J. Kevin Baird, et.al, με τίτλο, Randomized, Parallel Placebo-Controlled Trial of Primaquine for Malaria Prophylaxis Papua, Indonesia(2001)¹⁴

Αυτή η μελέτη είναι μια τυχαιοποιημένη, παράλληλη δοκιμή. Σκοπός της μελέτης ήταν να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της πριμακίνης, στην προφύλαξη από ελονοσία. Στη μελέτη συμμετείχαν οι κάτοικοι τριών χωριών SP4, SP5, και SP6, ηλικίας 12-65 ετών, με βάρος > 40 kgr, που ζουν στην Παπούα για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών και όχι μικρότερο των 26 μηνών.

Τα άτομα αυτά είχαν ζήσει σε περιοχές στις οποίες δεν υπήρχε ελονοσία για χρονικό

διάστημα μεγαλύτερο των δύο ετών. Υπήρξε πληροφορημένη συγκατάθεση απ' όλους τους συμμετέχοντες. Χρησιμοποιήθηκε ένας κώδικας με διαδοχικούς αριθμούς σε αναλογία 3:1, σε μια διπλά τυφλή, παράλληλα ελεγχόμενη δοκιμή. Η μία ομάδα έλαβε ατοβακόνη- προγουανίλη, και η άλλη placebo.

Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο (spss 9.0) και το Epi Info (version 6.04; Centers for Disease Control and Prevention). Το διάστημα εμπιστοσύνης ορίστηκε στο 95%, και η διαφορά των μέσων αξιολογήθηκε με το paired ή unpaired Student's *t* test ή Mantel Haenszel test.

Οι συγγραφείς όρισαν επίπεδο σημαντικότητας, αλλά δεν ανέφεραν εάν επέλεξαν το μέγεθος του δείγματός τους με βάση τη στατιστική ισχύ. Συνεπώς, τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να θεωρηθούν στατιστικά σημαντικά. Επίσης, λόγω του ότι οι συμμετέχοντες ήταν κάτοικοι της περιοχής, το δείγμα ενδέχεται να μην είναι αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού. Τέλος, η εσωτερική εγκυρότητα της μελέτης είναι αρκετά καλή.

6. Η μελέτη των Judith Ling, et.al, με τίτλο, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atovaquone/ Proguanil for the Prevention of Plasmodium falciparum or Plasmodium vivax Malaria among Migrants to Papua, Indonesia(2002)¹⁵

Αυτή είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη με 416 άτομα. τα οποία μετακινήθηκαν προς την περιοχή της Παπούα, από μια περιοχή της Ινδονησίας στην οποία η νόσος δεν είναι ενδημική. Σκοπός της μελέτης ήταν ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας της ατοβακόνης – προγουανίλης στην προφύλαξη από το *Plasmodium falciparum* και *Plasmodium vivax*. Οι εθελοντές ήταν 12-65 ετών, το βάρος τους ήταν πάνω από 40 κιλά και είχαν μεταναστεύσει από μη ενδημική περιοχή για ένα διάστημα από 3-26 μήνες. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν την πληροφορημένη συγκατάθεση.

Χρησιμοποιήθηκε ένα πρόγραμμα στον υπολογιστή για να επιτευχθεί σωστή τυχαιοποίηση. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης υπολογίστηκε με τη διωνυμική κατανομή, και η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χ^2 Yates.

Στη μελέτη, υπήρχαν αρκετές απώλειες στην ομάδα ελέγχου, κυρίως λόγω νόσου. Κατά τ' άλλα, η μελέτη διέθετε αρκετά καλή εξωτερική και εσωτερική εγκυρότητα.

7. Η μελέτη των Eli Schwartz and Gili Regev-Yochay, με τίτλο, Primaquine as Prophylaxis for Malaria for Nonimmune Travelers: A Comparison with Mefloquine and Doxycycline(1999)¹⁶

Αυτή ήταν μια συγκριτική μελέτη μεταξύ της πριμακίνης, της μεφλοκίνης και της

δοξυκυκλίνης για την προφύλαξη από την ελονοσία. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη κατά τα έτη 1995-1998, με ταξιδιώτες που πήγαν στην Αιθιοπία, όπου ενδημούν τα *P. vivax* και *Plasmodium falciparum*, και έκαναν ράφτινγκ.

Τα 158 άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη ήταν Ισραηλινοί ταξιδιώτες που συνηθίζουν να πηγαίνουν στον ποταμό Omo της Αιθιοπίας για ράφτινγκ, για ένα χρονικό διάστημα 30 ημερών περίπου. Παρακολουθήθηκαν αναδρομικά όλοι οι ταξιδιώτες που ανήκουν στην προαναφερθείσα ομάδα και ταξίδεψαν κατά το χρονικό διάστημα 1995-1998, κυρίως άνοιξη και φθινόπωρο. Κατά τη διάρκεια του Follow-up, ελέγχθηκαν από διάφορες κλινικές οι ταξιδιώτες για πιθανά συμπτώματα ελονοσίας, για συμμόρφωση, και τέλος 50 ταξιδιώτες που έλαβαν πριμακίνη συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο.

Χρησιμοποιήθηκε η διωνυμική κατανομή με διόρθωση για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της πριμακίνης, σε σύγκριση με τα άλλα τρία φάρμακα. Εφαρμόσθηκε ο έλεγχος χ^2 και το Fishers test.

Στη μελέτη, δε χρησιμοποιήθηκε τυχαίο δείγμα. Τα αποτελέσματα δεν μπορούν να θεωρηθούν στατιστικά σημαντικά, αφού δεν ορίζεται επίπεδο σημαντικότητας και δεν αναφέρεται εάν το μέγεθος του δείγματος

επιλέχθηκε με βάση τη στατιστική ισχύ. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια χωρίς να έχει αναφερθεί αξιολόγηση της εγκυρότητάς τους. Τέλος, δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου, με αποτέλεσμα να απειλείται η εσωτερική εγκυρότητα της μελέτης.

8. Η μελέτη των T. Y. Sukwa, et.al, με τίτλο, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Field Trial to Determine the Efficacy and Safety of Malarone, (Atovaquone/ Proguanil) for the Prophylaxis of Malaria in Zambia(1999)¹⁷

Οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή έρευνα για να προσδιορίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Malarone (250 mg ατοβακόνης/100 mg υδροχλωρικής προγουανίλης ανά ταμπλέτα), ως χημειοπροφυλακτικού της ελονοσίας και, ειδικότερα, του *Plasmodium falciparum* στη Ζάμπια.

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε άτομα υγιή, ηλικίας 18-65 ετών, που κατοικούν στην περιοχή της Ζάμπια όπου ενδημεί η ελονοσία. Οι δύο ομάδες στη διαλογή ήταν παρόμοιες όσον αφορά στα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν την πληροφορημένη συγκατάθεση, και το πρωτόκολλο υποβλήθηκε και εγκρίθηκε από

το Ινστιτούτο τροπικών ασθενειών της Ζάμπια.

Η αποτελεσματικότητα της αγωγής όσον αφορά στην προφύλαξη ταυτοποιήθηκε με τον 2x2 πίνακα συχνοτήτων και με το Fisher's exact test. Η διαφορά των μέσων έγινε με Hodges-Lehmann, και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης αξιολογήθηκε για τις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους.

Η μελέτη διαθέτει καλή εξωτερική και εσωτερική εγκυρότητα, και γι' αυτό τη θεωρούμε αξιόπιστη.

Ερευνητικά αποτελέσματα:

Στο ερώτημα που τέθηκε για το ποιο θεραπευτικό σχήμα είναι πιο αποτελεσματικό για χημειοπροφύλαξη από την ελονοσία, ο συνδυασμός ατοβακόνης-προγουανίλης παρουσίασε αποτελεσματικότητα προφύλαξης 97% κατά του *P. Falciparum* σε σχέση με την ομάδα ελέγχου¹⁹. Δύο άλλες έρευνες έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα όσον αφορά στην προφύλαξη για όλα τα πλασμώδια είναι 95% και 93%, με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%.^{15,17}

Η ταφενοκίνη παρουσίασε αποτελεσματικότητα προφύλαξης από το *P. Falciparum* 68% σε δόση 400 mg την ημέρα για 3 ημέρες, 86% σε δόση 200 mg την ημέρα για 3 ημέρες και στη συνέχεια 200 mg

εβδομαδιαία, και 89% σε δόση 400 mg την ημέρα για 3 ημέρες και στη συνέχεια 400 mg εβδομαδιαία¹². Ενώ σε μια άλλη έρευνα, κανένας από τους συμμετέχοντες που λάμβαναν ταφενοκίνη σε δοσολογία 250 mg ημερησίως για 3 ημέρες, δε νόσησε²⁰.

Η πριμακίνη είχε αποτελεσματικότητα προφύλαξης 93% για όλα τα είδη πλασμωνδίου, ενώ σε μια άλλη έρευνα απλά αναφέρεται ότι το σχήμα ήταν πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τη μεφλοκίνη και τη δοξυκυκλίνη.¹⁴

Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, κανένας από τους συμμετέχοντες που έπαιρνε μεφλοκίνη ή δοξυκυκλίνη δε νόσησε από ελονοσία.¹⁶

Όσον αφορά στο ποιο σχήμα είναι το πιο ασφαλές, η ταφενοκίνη, εκτός από ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές και δερματικά εξανθήματα, συσχετίστηκε με αιμολυτικά επεισόδια σε άτομα με έλλειψη G6PD²⁰. Επίσης, η πριμακίνη έχει συσχετιστεί με αιμόλυση, τοξιναιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, βήχα, κυνάγχη, κακουχία, ζάλη και πόνους στην πλάτη¹⁴. Για την ατοβακόνη-προγουανίλη έχουν αναφερθεί στοματίτιδα, κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές, πόνοι στην πλάτη και γριπώδης συνδρομή καθώς και εμφάνιση αποφολιδωτικού εξανθήματος¹⁵. Η δοξυκυκλίνη συσχετίστηκε με γαστρεντερικές διαταραχές, εμφάνιση εξανθήματος, κακουχία, κεφαλαλγία, αϋπνία

και νευρολογικές διαταραχές. Τέλος, με τη μεφλοκίνη έχουν παρουσιαστεί γαστρεντερικές και νευρολογικές διαταραχές¹⁶.

Στο ερώτημα για το ποιο σχήμα είναι καλύτερα ανεκτό από τους ασθενείς, σε μια έρευνα 2 από τους 223 συμμετέχοντες αναγκάστηκαν να διακόψουν την ταφενοκίνη λόγω αιμόλυσης και τοξιναιμίας¹⁶.

Σε μια μελέτη με 158 ταξιδιώτες ένας απ' αυτούς διέκοψε την προφύλαξη με πριμακίνη λόγω γαστρεντερικών διαταραχών και ένας άλλος διέκοψε τη χημειοπροφύλαξη με δοξυκυκλίνη λόγω της εμφάνισης εξανθήματος¹⁶.

Σε μια άλλη μελέτη, το 12,5% και το 4,6% των συμμετεχόντων αναγκάστηκε να διακόψει τη χημειοπροφύλαξη με δοξυκυκλίνη ή μεφλοκίνη, αντίστοιχα, λόγω παρενεργειών¹¹.

Επιπρόσθετα, σε μια έρευνα 175 ατόμων, τρία άτομα διέκοψαν τη θεραπεία με ατοβακόνη - προγουανίλη λόγω κεφαλαλγίας και ζάλης, ενώ σε μία άλλη έρευνα 4 από τα 150 άτομα που έπαιρναν το σχήμα αναγκάστηκαν να αποσυρθούν λόγω κοιλιακού άλγους και εμφάνισης αποφολιδωτικού εξανθήματος.¹³

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Τα πιο αποτελεσματικά σχήματα διαπιστώθηκε η ατοβακόνη - προγουανίλη, η

ταφenoκίνη και η πριμακίνη, ενώ λιγότερο αποτελεσματικά ήταν η μεφλοκίνη και η δοξκυκλίνη. Όσον αφορά στην ασφάλεια, η ταφenoκίνη και η πριμακίνη δε θα πρέπει να χορηγούνται σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD, λόγω του κινδύνου πρόκλησης αιμολυτικού επεισοδίου. Όλα τα σχήματα θεωρούνται καλά ανεκτά, με τη δοξκυκλίνη και τη μεφλοκίνη να παρουσιάζουν τα πιο υψηλά ποσοστά διακοπής της λήψης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρ' όλα αυτά, θα πρέπει να είμαστε επιφυλακτικοί πριν αποδεχτούμε αυτά τα αποτελέσματα, αφού, αν εξαιρέσουμε τις έρευνες των Judith Ling et.al και των T. Y. Sukwa et al για την ατοβακόνη - προγουανίλη και την έρευνα των Bertrand Lell et.al για την ταφenoκίνη, όλες οι άλλες παρουσίαζαν μεθοδολογικά προβλήματα.

Επομένως, είναι σημαντικό να πραγματοποιηθούν νέες μελέτες, οι οποίες θα χαρακτηρίζονται από σωστό ερευνητικό σχεδιασμό. Μ' αυτό τον τρόπο θα επιτευχθεί η εξαγωγή αντιπροσωπευτικών αποτελεσμάτων που θα συμβάλλουν στην καλύτερη προστασία και τη μέγιστη ασφάλεια των ταξιδιωτών.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ:

Οι κατευθύνσεις που προκύπτουν από τη συγκεκριμένη κριτική ανασκόπηση και αφορούν σε ιδέες για μελλοντική έρευνα είναι:

- Η διεξαγωγή μελετών σε άτομα που δεν έχουν αυξημένη ανοσία λόγω της μόνιμης κατοικίας τους σε περιοχή όπου ενδημεί η νόσος.
- Η αναζήτηση ασφαλών σχημάτων χημειοπροφύλαξης για τις ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι έγκυες και τα παιδιά.
- Ο καθορισμός της βέλτιστης χρήσης των σχημάτων χημειοπροφύλαξης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ανθεκτικών πλασμοδίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

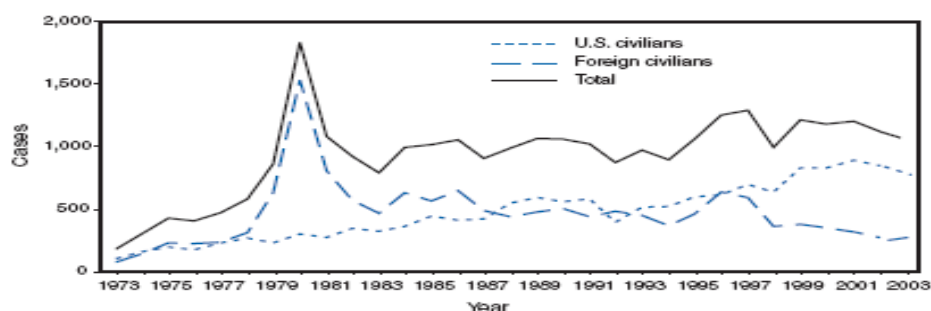
1. WHO, Practical Chemotherapy of Malaria. World Health Organ Tech Rep.1990; 805: 1-141.
2. WHO, Investing in Health Research and Development: Report of the Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options. Geneva, Switzerland: World Health Organization.1996; TDR/Gen/96.1.
3. WHO, Implementation of the global malaria control strategy—Report of a WHO study group on the implementation of the global plan of action for malaria control 1993-2000. 1993;WHO Technical Report Series 839-852.
4. Gross NR. Court reporters and transcribers. N.W.(202) 234-4433Washington, D.C. 2005
5. Hoffman SL . Diagnosis, treatment, and prevention of malaria. Med Clin North 1992; Am 76: 1327-1355.
6. CDC, Department of Health and Human Services expect meeting on Malaria Chemoprophylaxis, Atlanta.2003; 8:29-30

7. National Center for Infectious Diseases, Division of Global Migration and Quarantine, 2006
8. Bench Aids for the Diagnosis of Intestinal Parasites: World Health Organization, Healy Am J Trop Med Hyg. 1996; 54: 548
9. Bradley DJ, Bannister B. On behalf of the Advisory Committee on Malaria Prevention for UK Travellers. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom for 2001. *Comm Dis Public Health* 2001; 4 (2): 84-101
10. Shanks GD, Gordon DM, Klotz FW, Aleman GM, Oloo AJ, Sadie D, et al. Efficacy and safety of atovaquone/ proguanil for suppressive prophylaxis against *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 494-499.
11. Sonmez A, Harlak A, Kilic S, Polat Z, Hayat L, Keskin O, et al. The Efficacy and Tolerability of Doxycycline and Mefloquine in Malaria Prophylaxis of the ISAF Troops in Afghanistan. *J Infect.* 2005; 51(3):253-8
12. Lell B, Faucher JF, Missinou MA, Borrmann S, Dangelmaier O, Horton J, et al. Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study. *Lancet.* 2000; 355(9220):2041-5
13. Berg JD, Duvenage CS, Roskell NS, Scott TR. Safety and Efficacy of Atovaquone and Proguanil Hydrochloride for the Prophylaxis of *Plasmodium falciparum* Malaria in South Africa. *Clin Ther.* 1999; 21(4):741-9.
14. Baird JK, Lacy MD, Basri H, Barcus MJ, Maguire JD, Bangs MJ, et al. United States Naval Medical Research Unit 2 Clinical Trials Team. Randomized, Parallel Placebo-Controlled Trial of Primaquine for Malaria Prophylaxis in Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis.* 2001; 15;33(12):1990-7.
15. Ling J, Baird JK, Fryauff DJ, Sismadi P, Bangs MJ, Lacy M, et al. Naval Medical Research Unit 2 Clinical Trial Team. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atovaquone/ Proguanil for the Prevention of *Plasmodium falciparum* or *Plasmodium vivax* Malaria among Migrants to Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis.* 2002 ;35(7):825-33.
16. Schwartz E, Regev-Yochay G. Primaquine as Prophylaxis for Malaria for Nonimmune Travelers: A Comparison with Mefloquine and Doxycycline. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(6):1502-6.
17. Sukwa TY, Mulenga M, Chisdaka N, Roskell NS, Scott TR. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Field Trial to Determine the Efficacy and Safety of Malarone, (Atovaquone/ Proguanil) for the Prophylaxis of Malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60(4):521-5.
18. Bradley D, Warhurst D C. On behalf of an expert group of doctors, nurses, and pharmacists. Guidelines for the prevention of malaria in travellers from the United Kingdom. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7 (10): 138-52.
19. Shapiro TA, Ranasinha CD, Kumar N, Barditch-Crovo P. Prophylactic activity of atovaquone against *Plasmodium falciparum* in humans. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60 (5): 831-836.
20. Shanks GD, Oloo AJ, Aleman GM, Ohrt C, Klotz FW, Braitman D, et al. A New Primaquine Analogue, Tafenoquine (WR 238605), for Prophylaxis against *Plasmodium falciparum* Malaria. *Clin Infect Dis.* 2001; 15;33(12):1968-74.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Σχήμα 1:Επίπτωση ελονοσίας, ΗΠΑ, 1973-2003

FIGURE 1. Number of malaria cases among U.S. and foreign civilians, by year — United States,* 1973–2003†



* Includes Puerto Rico, Guam, and the U.S. Virgin Islands.

† The substantial increase in the number of cases reported for 1980 primarily reflects cases diagnosed among immigrants from Southeast Asia.

Πίνακας 1:Περιπτώσεις ελονοσίας , ΗΠΑ, 2001-2003

Number of malaria cases, by Plasmodium species- United States, 2001,2002and 2003						
Plasmodium species	2001		2002		2003	
	No	%	No	%	No	%
<i>P.falciparum</i>	693	50.1	699	52.3	682	53.4
<i>P. vivax</i>	385	27.8	339	25.4	293	22.9
<i>P.malariae</i>	62	4.5	38	2.8	46	3.6
<i>P.ovale</i>	50	3.6	37	2.8	33	2.6
Mixed	14	1.0	11	0.8	12	0.9
Undetemined	179	12.9	213	15.9	212	16.6
Total	1,383	100.0	1,337	100.0	1,278	100.0

Πίνακας 2 : Αθελονοσιακά Φάρμακα

ΦΑΡΜΑΚΟ-ΟΥΣΙΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ-ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ
ΑΤΟΒΑΚΟΝΗ / ΠΡΟΓΟΥΑΝΙΛΗ MALARONE	<u>1 ΔΙΣΚΙΟ</u> ημερησίως Λαμβάνεται με το φαγητό (250mg ατοβακόνης και 100 mg προγουανίλης)	Ημερησίως <u>11-20 κιλά:</u> 1/4 του δισκίου <u>21-30 κιλά:</u> 1/2 δισκίου <u>31-40 κιλά:</u> 3/4 δισκίου	<u>Ανεπιθύμητες ενέργειες:</u> Γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, εμετός, διάρροια, κοιλιακά άλγη Πολύ σπάνιες: σπασμοί, εξανθήματα και αύξηση των τρανσαμινασών. <u>Αντενδείξεις:</u> Άτομα με ιστορικό αλλεργίας και νεφρική ανεπάρκεια	Η χορήγηση αρχίζει μία με δύο μέρες πριν από το ταξίδι. Συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής καθώς και για 7 ημέρες μετά την επιστροφή. Η απορρόφηση αυξάνεται με τη λήψη λιπαρής τροφής.
ΔΟΞΥΚΥΚΛΙΝΗ DOXYCYCLINE	<u>1 ΔΙΣΚΙΟ</u> <u>100mg</u> ημερησίως	8-12 ετών 2 mg/kg ημερησίως	<u>Ανεπιθύμητες ενέργειες:</u> Γαστρεντερικό σύστημα: (ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, έλκος του οισοφάγου). <u>Αντενδείξεις:</u> ταξιδιώτες με αλλεργία στη δοξυκυκλίνη ή στις τετρακυκλίνες, γυναίκες κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, σε παιδιά κάτω των 8 ετών.	Η χορήγηση αρχίζει μία με δύο μέρες πριν από το ταξίδι, μία φορά ημερησίως. Συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής καθώς και για 4 εβδομάδες μετά την επιστροφή.
ΧΛΩΡΟΚΙΝΗ ARALEN	300 mg / εβδομαδιαίως ή 100 mg/ ημερησίως	1,5 mg/kg/ ημερησίως	<u>Ανεπιθύμητες ενέργειες:</u> Ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, εξάνθημα, έντονος κνησμός, διαταραχές της όρασης, στοματικά έλκη, διαταραχές του ύπνου, εφιαλτικά όνειρα, υπέρχρωση ονύχων και βλεννογόνων <u>Αντενδείξεις:</u> ταξιδιώτες που παρουσιάζουν υπερευαισθησία στο φάρμακο, σε άτομα με έλλειψη G6PD, σε άτομα με αμφιβληστροειδοπάθεια, με νόσο του Κ.Ν.Σ., μυασθένεια gravis, διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος, και σε άτομα με ιστορικό επιληψίας ή ψύχωσης.	Η χορήγηση αρχίζει μία με δύο βδομάδες πριν από το ταξίδι. Συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής καθώς και για 4 βδομάδες μετά την επιστροφή.
Μεφλοκίνη (Mefloquine) LARIAM	Ενήλικες και παιδιά >45 κιλά :250 mg/εβδομαδιαίως	30- 45 κιλά (9-11 ετών): 3/4 της δόσεως του ενηλίκου	<u>Ανεπιθύμητες ενέργειες:</u> Ναυτία, έμετοι, διάρροια, κοιλιακά άλγη, κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, σπασμοί, ψυχιατρικές διαταραχές <u>Αντενδείξεις:</u> Άτομα με υπερευαισθησία στη μεφλοκίνη ή την κινίνη, ταξιδιώτες με	Η χορήγηση της μεφλοκίνης πρέπει να αρχίζει μία με δύο βδομάδες πριν την αναχώρηση, να συνεχίζεται για όλη τη διάρκεια της παραμονής στην ενδημική περιοχή και για τέσσερις βδομάδες

		20-30 kg το 1/2 και 15-20 kg το 1/4	ιστορικό επιληψίας ή κατάθλιψης, ή άτομα που παρουσιάζουν άλλες ψυχιατρικές ή νευρολογικές διαταραχές. Επίσης ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Τέλος πλήρης αντένδειξη αποτελεί η κύηση και τα παιδιά με βάρος < 5 kg.	μετά την επιστροφή από το ταξίδι.
Πριμακίνη PRIMAQUINE	Ημερήσια δόση ενήλικου: 15 mg	παιδιατρική δόση: 0.3 mg/kg	Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, οξεία αιμόλυση που παρατηρείται σε άτομα με έλλειψη της G6PD. Σπάνια παρατηρείται μεθαιμοσφαιριναμία, Αντενδείξεις: Σε άτομα με έλλειψη της G6PD, κατά τη διάρκεια της κύησης και σε παιδιά <6 ετών	Χορηγείται κυρίως σε ταξιδιώτες με σημαντική και μακροχρόνια έκθεση (π.χ. στρατιώτες, μετανάστες κ.λ.π.), σε <i>P.vivax</i> και <i>P.ovale</i> , για εκρίζωση των λανθανόντων ηπατικών παρασίτων μετά την επιστροφή τους από το ταξίδι. ("τελική προφύλαξη").

Πίνακας 3: Μελέτες που αναλύθηκαν- Συγγραφείς

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ-ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ
A New Primaquine Analogue, Tafenoquine (WR 238605), for Prophylaxis against Plasmodium falciparum Malaria	G. Dennis Shanks, Aggrey J. Oloo, Gladys M. et.al, 2001
The efficacy and tolerability of doxycycline and mefloquine in malaria prophylaxis of the ISAF troops in Afghanistan	Alper Sonmeza,* , Ali Harlakb, Selim Kilicc et.al, 2000?
Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study)	Bertrand Lell, Jean-François Faucher, Michel Anoumou Missinou, et.al., 2000
Safety and Efficacy of Atovaquone and Proguanil Hydrochloride for the Prophylaxis of Plasmodium falciparum Malaria in South Africa	J. Dirk van der Berg, MBChB, I Cornelia S. J. Duvenage, et.al, 2000?
Randomized, Parallel Placebo-Controlled Trial of Primaquine for Malaria Prophylaxis in Papua, Indonesia	J. Kevin Baird, 1 Mark D. Lacy, 1 Hasan Basri , et.al, 2001
Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atovaquone/Proguanil for the Prevention of Plasmodium falciparum or Plasmodium vivax Malaria among Migrants to Papua, Indonesia	Judith Ling, 1,5,a J. Kevin Baird, 1 David J. Fryauff, et.al, 2002
Primaquine as Prophylaxis for Malaria for Nonimmune Travelers: A Comparison with Mefloquine and Doxycycline	Eli Schwartz and Gili Regev-Yochay, 1999
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Field Trial to Determine the Efficacy and Safety of Malarone,	T. Y. SUKWA, M. MULENGA, N. CHISDAKA, N. S. ROSKELL, AND T. R. SCOTT, 1999

(Atovaquone/ Proguanil) for the Prophylaxis of Malaria in Zambia	
--	--

Πίνακας 4: Μελέτες που αναλύθηκαν- Μεθοδολογία μελέτης

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
The efficacy and tolerability of doxycycline and mefloquine in malaria prophylaxis of the ISAF troops in Afghanistan	Συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα των δύο σχημάτων σε Τούρκους στρατιώτες που εγκαταστάθηκαν στην Καμπούλ, Αφγανιστάν. 1400 στρατιώτες πήραν ένα από τα 2 σχήματα	Η έρευνα είναι διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo , τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στη δυτική Κένυα.
Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study)	2144 άτομα ηλικίας 12-20 ετών που ζουν στη Γκαμπόν, μια περιοχή όπου ενδημεί για η ελονοσία, κλήθηκαν να συμμετάσχουν. 535 παρουσιάστηκαν, και σε 426 εγκεκριμένους συμμετέχοντες ορίστηκε τυχαία η χορήγηση tafenoquine ή placebo.	Κοινά ερωτηματολόγια χρησιμοποιήθηκαν για να ελέγξουν τη συμμόρφωση και τις παρενέργειες και στα δύο σχήματα. Τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν από στρατιώτες που ήθελαν να συμμετέχουν στην έρευνα.
Safety and Efficacy of Atovaquone and Proguanil Hydrochloride for the Prophylaxis of Plasmodium	Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Νότια Αφρική σε εποχή μετάδοσης της ελονοσίας, από το Φεβρουάριο μέχρι τον Ιούλιο. Στη μελέτη	Η μελέτη περιελάμβανε 4 φάσεις: διαλογή, θεραπεία με halofantrine για 3 ημέρες, προφύλαξη με tafenoquine ή το placebo για 3 ημέρες, και περίοδος παρακολούθησης 70

<p>falciparum Malaria in South Africa</p>	<p>συμμετείχαν υγιείς, μη ανοσοποιημένοι, άντρες και γυναίκες εθελοντές μεταξύ των 16 και 65 ετών, που διέτρεχαν κίνδυνο για ελονοσία. Όλοι ήταν Νοτιοαφρικανοί, στρατιωτικοί (στρατιώτες, προσωπικό υποστήριξης, και σύζυγοι).</p>	<p>ημερών.</p>
<p>Randomized, Parallel Placebo-Controlled Trial of Primaquine for Malaria Prophylaxis in Papua, Indonesia</p>	<p>Στη μελέτη έλαβαν μέρος οι κάτοικοι τριών χωριών SP4, SP5, και SP6, ηλικίας 12-65 ετών, που ζουν στην Παπούα για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών και όχι μικρότερο των 26 μηνών. Τα άτομα αυτά κατάγονταν από την Ιάβα ή και άλλες περιοχές στις οποίες δεν είναι ενδημική η νόσος, ή επίσης είχαν ζήσει σε περιοχές στις οποίες δεν υπήρχε ελονοσία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο ετών.</p>	<p>Είναι μια τυφλή μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν πληροφορημένη συναίνεση. Σε όλους ανεξαιρέτως χορηγήθηκε το φάρμακο.</p>
<p>Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atovaquone/Proguanil for the Prevention of <i>Plasmodium falciparum</i> or <i>Plasmodium vivax</i> Malaria among Migrants to Papua,</p>	<p>Η μελέτη διεξήχθη στην Ινδονησία όπου η νόσος ενδημεί. Οι εθελοντές συλλέχθηκαν από τον Απρίλιο έως και το Δεκέμβριο του 1999. Τα χωριά από τα οποία προήλθαν ήταν τα : SP4, SP5, και SP6, τα οποία</p>	<p>Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, παράλληλη δοκιμή. Σύγκριναν την αποτελεσματικότητα της πριμακίνης (Primaquine), σε σχέση με το placebo για την προφύλαξη από ελονοσία.</p>

Indonesia	είχαν δημιουργηθεί στο πλαίσιο ενός κυβερνητικού προγράμματος για την υποστήριξη των μεταναστών από την Ιάβα.	
Primaquine as Prophylaxis for Malaria for Nonimmune Travellers: A Comparison with Mefloquine and Doxycycline	Τα άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη ήταν Ισραηλινοί ταξιδιώτες που συνηθίζουν να πηγαίνουν στον ποταμό Omo της Αιθιοπίας για ράφτινγκ, για χρονικό διάστημα 30 ημερών περίπου. Παρακολουθήθηκαν 158 μη ανοσοποιημένοι Ισραηλινοί ταξιδιώτες, οι περισσότεροι από τους οποίους ταξίδευαν για πρώτη φορά.	Η μελέτη αυτή είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 416 ατόμων τα οποία μετακινήθηκαν προς την περιοχή της Παπούα, από μία περιοχή της Ινδονησίας στην οποία δεν ενδημεί η νόσος. Τα άτομα αυτά είχαν μετακινηθεί τουλάχιστον 26 μήνες πριν από την έναρξη της έρευνας.
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Field Trial to Determine the Efficacy and Safety of Malarone, (Atovaquone/ Proguanil) for the Prophylaxis of Malaria in Zambia	Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε άτομα υγιή, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18-65 ετών, που κατοικούν στην περιοχή της Ζάμπια, όπου ενδημεί η ελονοσία.	Παρακολουθήθηκαν 158 μη ανοσοποιημένοι Ισραηλινοί ταξιδιώτες, οι περισσότεροι από τους οποίους ταξίδευαν για πρώτη φορά. Συμμετείχαν 11 ομάδες, η καθεμία από τις οποίες αποτελούνταν από 10-25 ανθρώπους.
		Η μελέτη αυτή αποτελεί μια

		<p>τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή έρευνα με δύο ομάδες, μία ομάδα ελέγχου και μία placebo. Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε άτομα υγιή, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18-65 ετών, που κατοικούν στην περιοχή της Ζάμπια, όπου ενδημεί η ελονοσία.</p>
--	--	---

Πίνακας 5: Αποτελέσματα ανά μελέτη

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
<p>A New Primaquine Analogue, Tafenoquine (WR 238605), for Prophylaxis against Plasmodium falciparum Malaria</p>	<p>Η αποτελεσματικότητα της προφύλαξης με ταφενοκίνη ήταν 68% για το σχήμα των 400 mg για 3 ημέρες, 86 % για το σχήμα των 200 mg για 3 ημέρες και μετά κάθε εβδομάδα, και 89% για το σχήμα των 400 mg για 3 ημέρες και μετά κάθε εβδομάδα.</p> <p>Αιμολυτικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε άτομα με ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD.</p>
<p>The efficacy and tolerability of doxycycline and mefloquine in malaria prophylaxis of the ISAF troops in Afghanistan</p>	<p>Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν νόσησε από ελονοσία. Οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν γαστρεντερικές και νευρολογικές διαταραχές. Οι παρενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα που έπαιρνε δοξυκυκλίνη.</p>
<p>Malaria chemoprophylaxis with tafenoquine: a randomised study)</p>	<p>Κανένας από τους συμμετέχοντες που ελάμβαναν ταφενοκίνη, σε δοσολογία 250 mg ημερησίως για 3 ημέρες, δε νόσησε. Το κοιλιακό άλγος ήταν η συχνότερη παρενέργεια.</p>
<p>Safety and Efficacy of Atovaquone and</p>	<p>Η αποτελεσματικότητα του σχήματος</p>

<p>Proguanil Hydrochloride for the Prophylaxis of <i>Plasmodium falciparum</i> Malaria in South Africa</p>	<p>ήταν 97%. Οι κυριότερες παρενέργειες ήταν κεφαλαλγία και γριπώδης συνδρομή. 3 άτομα διέκοψαν την αγωγή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες δεν ήταν σοβαρές.</p>
<p>Randomized, Parallel Placebo-Controlled Trial of Primaquine for Malaria Prophylaxis in Papua, Indonesia</p>	<p>Η πριμακίνη είχε αποτελεσματικότητα προφύλαξης 93% για όλα τα είδη πλασμοδίου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, βήχας και κυνάγχη.</p>
<p>Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atovaquone/Proguanil for the Prevention of <i>Plasmodium falciparum</i> or <i>Plasmodium vivid</i> Malaria among Migrants to Papua, Indonesia</p>	<p>Η αποτελεσματικότητα του σχήματος ήταν 93% για όλα τα είδη του πλασμοδίου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν στοματίτιδα, πόνοι στην πλάτη και κοιλιακό άλγος. Το τελευταίο θεωρήθηκε σοβαρό σε 3 άτομα.</p>
<p>Primaquine as Prophylaxis for Malaria for Nonimmune Travellers: A Comparison with Mefloquine and Doxycycline</p>	<p>Η πριμακίνη ήταν πιο αποτελεσματική από τη μεφλοκίνη και τη δοξυκυκλίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και έμετος στην ομάδα της πριμακίνης και δερματικό εξάνθημα στην ομάδα της δοξυκυκλίνης.</p>
<p>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Field Trial to Determine the Efficacy and Safety of Malarone, (Atovaquone/ Proguanil) for the Prophylaxis of Malaria in Zambia</p>	<p>Η αποτελεσματικότητα του σχήματος ήταν 95%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος και διάρροια.</p>