

מחלות זיהומיות

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא מחלות זיהומיות | יולי 09 | גיליון מס' 2

נפוך וקטלני

MRSA - חיידק הסטפילוקוקוס

העמיד למטיצילין

24

06 מועדות לפורענות

בדיקות סקירה והטיפול בנשים
בהריון עם חשד למחלה נגיפית

36 עולם שליטי

מחלות חום בקרב מטיילים
חוזרים

42 הפטיטיס B ו-C

אבחון וגישות טיפוליות

דבר עורך



קוראים יקרים,

בחוברת הנוכחית מוצג מגוון רחב של נושאים במחלות זיהומיות. הנושאים שנבחרו הם חשובים ונפוצים ונבחרו במטרה לסכם לציבור הרופאים את ה-State of Art במחלות זיהומיות, שאיתן הם מתמודדים מדי יום. בחוברת סוכמו הגישה לאבחון ולטיפול בצהבת B ו-C וכן נסקרו התרופות החדשות והגישות הטיפוליות המקובלות כיום במחלות אלו. נבחרה עבודה העוסקת במשמעות הקלינית, אפידמיולוגיה, אבחון וטיפול בזיהומים בדרכי השתן בנשים לאחר חידלון הווסת. המאמר מדגיש את השכיחות הרבה של בקטריוזה א-סימפטומטית ואת הצורך להימנע מלהתייחס לממצא ולהימנע ממתן אנטיביוטיקה אשר רק מגביר נוכחות חיידקים עמידים. פרק אחד מתייחס לזיהומים רגילים ואופורטוניסטים בילדים מדוכאי חיסון. העבודה מדגישה את הצורך להפנות לבירור ילדים עם חשד לכשל חיסוני אפשרי.

אחת המחלות הזיהומיות השכיחות ובעלת משמעות מדרגה ראשונה היא דלקת ריאות נרכשת בקהילה. נושא זה נסקר לאורך מאמר נוסף, המתייחס לפתופיזיולוגיה, אטיולוגיה והטיפול האנטיביוטי, בהתאם לפרטים דמוגרפיים ותסמינים קליניים של החולים. נושא נוסף שהוצג הוא זיהומים נגיפיים בנשים בהריון. פרק זה חשוב במיוחד עקב המשמעות של מספר מחלות נגיפיות כמו CMV ו-EBV, אשר עלולות לפגוע בעובר. הפרק הנוכחי מעלה את הבעייתיות ואת הגישה הנכונה לטיפול בנשים הרות עם חשד למחלה נגיפית. רפואת המטיילים, דהיינו מחלות זיהומיות נרכשות במדינות, בעיקר בעולם השלישי, הופכת להיות נושא משמעותי מאוד. רופאים מתמודדים עם חולים שחוזרים ממדינות העולם השלישי, כאשר חלקם של המקרים אינו מוכר וההתייחסות אינה ידועה. לכן, הוקדש פרק למחלות הטרופיות השכיחות שרופא בישראל עלול להתמודד איתן.

חיידק הסטפילוקוקוס העמיד למטיצילין (MRSA) הוא אחד החיידקים הנפוצים בבתי חולים ולאחרונה גם בקהילה. לחיידק זה יכולת אדירה בגרימת נזקים אפילו קטלניים לחולים. בפרק זה מוצגת דרך ההתמודדות והמשמעות של MRSA בקרב חולים רבים. לדאבונו, רשימת החיידקים העמידים לתכשירי אנטיביוטיקה הולכת ומתרחבת. קיימים היום חיידקים העמידים לכל סוגי האנטיביוטיקה, כאשר במקביל התעשייה הפרמקולוגית מתקשה ביצירת תכשירים חדשים. הפרק זה יסכם את התכשירים החדשים ואת מקומם בטיפול בזיהומים שנגרמים על ידי חיידקים עמידים.

מאמר חשוב נוסף עוסק בחידושים בתרופות ובגישות טיפוליות לחולי HIV. מספר רב של תרופות פותחו, כאשר חשוב מאוד לבחור בתרופה או בשילוב של מספר תרופות המתאימות ביותר, עם מיעוט תופעות לוואי ואינטרקציה ביניהן. כולי תקווה כי קריאת המאמרים תשמש אתכם ככלי נוסף ומעשיר בעבודתכם.

בברכה,

פרופ' ראוול רז,

מנהל היחידה למחלות זיהומיות,

המרכז הרפואי העמק, עפולה

עורכת: אסתר קטן עורך מדעי: פרופ' ראוול רז עיצוב גרפי: מאיה פרי תמונת שער: ASAP.CO.IL

משתתפים: ד"ר ביביאנה חזן, פרופ' ראוול רז, ד"ר עמאד קסים, פרופ' מיכאל זן, ד"ר פנינה שטרית, ד"ר ג'יהאד בשארה, ד"ר איציק לוי, ד"ר אייל לשם, פרופ' אלי שוורץ, פרופ' זיו בן ארי

מו"ל: פורום מדיה בע"מ מנכ"ל: שלמה בואנו סמנכ"ל: רונית בואנו מנהלת הפקה: מגי ליצ' מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור מחלקת כנסים: טלי פייירשטיין, תמר בקר מערכת: פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667 כתובת למשלוח דואר: מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לאות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המונעות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח

את פרטיך כולל כתובת לפקס: 03-6493667 ט.ל.ח.

זיהומים נגיפיים בנשים הרות ד"ר ביביאנה חזן, פרופ' ראול רז ההדבקה, האבחון, הטיפול והמניעה ובדיקות הסקירה הרלבנטיות לפני ובמשך ההריון	006
זיהומים בילדים הסובלים ממשל של מערכת החיסון ד"ר עמאד קסיס זיהומים גיליים ואופורטוניסטים בילדים מדוכאי חיסון וחשיבות הבירור המוקדם	12
זיהומים בדרכי השתן בנשים לאחר חידלון הווסת פרופ' ראול רז אפידמיולוגיה, אבחון וטיפול בזיהומים בדרכי השתן בנשים לאחר חידלון הווסת	15
דלקת ריאות נרכשת בקהילה פרופ' מיכאל זן הפתופיזיולוגיה, האטיולוגיה והטיפול האנטיביוטי בחולה עם מעגן חיסוני תקין	18
MRSA בבתי חולים ובקהילה ד"ר פנינה שטרית התמודדות מול חיידק הסטפילוקוקוס העמיד למטיצילין (MRSA) בבתי החולים ובקהילה	24
אנטיביוטיקות חדשות - האומנם? ד"ר ג'יהאד בשארה התכשירים האנטיביוטיים החדשים ומקומם בטיפול בזיהומים שנגרמים על ידי חיידקים עמידים	28
מה חדש בטיפול ב-HIV ד"ר איציק לוי סוגיית הסבילות לתרופות וחידושים בגישות טיפוליות לחולי HIV	32
מחלות חום לאחר טיול בארצות טרופיות ד"ר אייל לשם, פרופ' אלי שוורץ מחלת חום במטייל החוזר מארצות טרופיות והאתגר האבחנתי	36
הפטיטיס C פרופ' זיו בן ארי השפעת גמטיפ הנגיף על בחירת הטיפול, משכו ועל התגובה לטיפול אנטי-וירלי	42
הפטיטיס B פרופ' זיו בן ארי מורכבות ההחלטה על התחלת הטיפול, בחירת התרופה ואפשרות השילוב התרופתי	44



זיהומים נגיפיים בנשים הרות

על הזיהומים הנגיפיים העלולים לגרום
לסיבוכים בהריון, להדביק את העובר
ואף לגרום לו מומים קשים. ההדבקה,
האבחון, הטיפול והמניעה ובדיקות הסקירה
הרלבנטיות לפני ובמשך ההריון

ד"ר ביביאנה חזן, פרופ' ראול רז



ריון הוא מצב שבו המערכת החיסונית צריכה לגלות "סובלנות" לעובר, שמבחינתה מתנהג כ"גוף זר". בהריון מתרחשת תזוזה מהמערכת החיסונית התאית לטובת המערכת ההומוראלית, הגורמת לירידה מסוימת של חסינות תאית. במצב זה עולה הסבירות ללקות במחלות זיהומיות בחומרה קשה יותר מהצפוי¹. בנוסף, מספר זיהומים עלולים לגרום לסיבוכים בהריון, להדביק את העובר ואף לגרום מומים קשים². יש צורך בבדיקות סקירה לפני ההריון, למחלות הניתנות למניעה. בסקירה זו הצגנו את הסיכון של אישה הרה ללקות במחלות נגיפיות בחומרה קשה במיוחד; פורטו הזיהומים הנגיפיים העלולים לגרום לסיבוכים בהריון, להדביק את העובר ואף לגרום מומים קשים והודגשו צורת ההדבקה, האבחון, הטיפול והמניעה. לבסוף, הצגנו את בדיקות הסקירה הקיימות לפני או במשך ההריון על פי המלצות משרד הבריאות והארגונים המקצועיים המתאימים, עם דיון בסוגיה הלא פתורה של סקירה לציתומגלווירוס באישה ללא סימפטומים על כל המשתמע מכך. רופאים רבים (רופאי משפחה וגינקולוגים כאחד) מבצעים בדיקות סקירה בנגיד להמלצות המקובלות בארץ, וכתוצאה מתחילה שרשרת ארוכה של בדיקות ופעולות שלעיתים קרובות הן מיותרות ומזיקות. בסקירה זו נתייחס להיבטים הללו בזיהומים נגיפיים בלבד, עם דגש מיוחד להנחיות משרד הבריאות בישראל.

שינויים פיזיולוגיים ואימונולוגיים אצל אישה הרה

אחת השאלות המעניינות באימונולוגיה היא "פרדוקס ההריון", כאשר המערכת החיסונית מגלה "סובלנות" לאנטיגנים העוברים שמכילים 50 אחוז חומר גנטי מהאב ובמובן זה מתנהגים כ"איבר מושל". התהליך דורש דיכוי המערכת החיסונית התאית, בו בזמן שהמערכת ההומוראלית נשארת בעינה. שינויים אלה מתקיימים בעיקר ברמה המקומית בממשק אם-עובר, אך נראה שאותה תופעה קיימת גם בכל המערכת החיסונית. אישה הרה אינה נחשבת למדוכאת חיסון במובן הקלאסי, אבל קיימת רגישות מוגברת לזיהומים חיידקיים, טפיליים ונגיפיים¹. מתוארת תופעה של "תזוזה" (shift) Th1-Th2, שבה יש שינוי באיזון בין Th1-Th2: השינויים ההורמונליים והפרשה של ציטוקינים המעלים את רמת Th2 על ידי מקרופאגים השוכנים בממשק אם-עובר. הציטוקינים משפיעים את הלימפוציטים מסוג B וכך נגרמת העצמת הפרשה של נוגדנים במקביל לדיכוי של המערכת התאית¹. לכן, לאישה בהריון סיכון יתר לחלות במחלות או לסבול מהן בחומרה קשה מהמצופה, עם אחוזי אשפוז ותמותה גבוהים במיוחד¹.

יש לציין שקיים קושי באבחון מחלה זיהומית בהריון כיוון שטכיקרדיה, נשמת ואף לויקוציטוזיס הם ממצאים שכיחים בהריון ובנוסף, יש מגבלות בהדמיה (בשל חשש מקרינה) ובשימוש בתרופות. מכאן ההמלצה של ארגוני הבריאות בארץ ובעולם לחיסון שפעת בכל שלבי ההריון. בהמשך נתמקד במחלות בעלות משמעות מיוחדת בהריון, למעט איידס שדורש סקירה נפרדת.

ייעוץ וסקירה של מחלות נגיפיות לפני או בתחילת ההריון

יש לוודא מצב חיסוני ולדאוג להשלמת חיסונים:

אדמת (חיסון MMR, המכיל גם חצבת וחזרת) - שתי מנות בהפרש חודש מקנות חסינות. אין צורך בבדיקת נוגדנים. חשוב לחסן לפני ההריון ולא במהלכו (חיסון חי מוחלש)^{3,2}.

אבעבועות רוח - מחלה בעבר או שתי מנות חיסון בהפרש שמונה שבועות מקנות חסינות. יש לחסן לפני ההריון ולא במהלכו (חיסון חי מוחלש)^{4,2}. בישראל, טרם גובשה המלצה לבדוק או לחסן באופן גורף את כל הנשים בגיל הפוריות.

HBsAg - גילוי נשאות לצהבת B. בישראל, זוהי אינה בדיקה סקירה אלא מומלצת על פי סיכון אישי ושיקול דעת הרופא³.

HIV - גילוי נשאות נגיף האיידס. בארצות הברית ובמדינות אחרות בעולם הבדיקה שגרתית לפני או בעת הריון, בשיטת "opt-out", כלומר סקירת כל הנשים (בהתחלת ההריון ושוב בשליש האחרון), למעט נשים המסרבות^{5,2}. בישראל, זוהי אינה בדיקת סקירה לכלל האוכלוסיה אלא מומלצת על פי סיכון אישי ושיקול דעת הרופא³.

CMV (cytomegalovirus) - סרולוגיה (IgG). ההמלצות בארץ ובעולם הן לא לבצע בדיקות סקירה אלא במידה שיש חשד/הוכחה קלינית של זיהום פעיל (חום, בלוטות מוגדלות)³. מספר ארגונים בעולם ממליצים לשקול בדיקות אלו במצבים מיוחדים ואחרים מתנגדים לו בצורה מוחלטת². **שפעת -** ארגוני בריאות בארץ ובעולם ממליצים פה אחד על מתן חיסון שפעת לכל אישה בכל שלבי ההריון^{6,3}.

מחלות נגיפיות שכיחות והשפעתן על ההריון ועל הילוד

Parvovirus B19, פרבווירוס B19 - מחלה בעבר מקנה הגנה וניתן למצוא נוגדנים לפרבווירוס בכ-30-60 אחוז מהמבוגרים⁷. הדבקה חוזרת אפשרית אך חריגה. נשים הרות ללא נוגדנים חשופות להדבקה. נגיף הפרבווירוס אחראי לעשרה אחוזים עד 15 אחוז ממקרי הידרופס בעובר מסיבה לא אימונית^{7,8}. מחלה ב-20 השבועות הראשונים של ההריון תיגמר בהפלה⁸: 13 אחוז בשליש ראשון, תשעה אחוזים בשליש שני, 0 אחוז בשליש אחרון⁹. במקרים של הידרופס קשה ניתן לבצע עירוי דם תוך רחמי, עם תוצאות טובות⁹.

בכל מצב שההריון נמשך, הילודים נולדו בריאים, ללא פגיעה מאוחרת, כולל בילודים שבהם נמצא הוירוס בדם חבל טבור. אין עבודות מבוקרות שבהן נמצאה עדות למומים מולדים בעקבות פרבווירוס B19⁸, אך קיימים מספר דיווחים על פגיעה בעיניים, נוירולוגית ואנמיה מולדת. האבחון של פרבווירוס אצל האם נעשה על ידי נוכחות IgM, עלייה בכייל נוגדני IgG, בדיקת PCR או נוכחות וירוס בדם האם¹⁰. אבחון הדבקה העובר דורש PCR במי שפיר¹¹.

ניהול מטופלת בהריון שנחשפה לפרבווירוס כולל בדיקה סרולוגית לנוכחת IgG; במידה שהתוצאות חיוביות, האישה "מוגנת" מהדבקה. במידה ש-IgG שלילי ו-IgM חיובי, מדובר בהדבקה חדשה עם סכנה להפלה. במצב של אנמיה עוברית, יש לשקול מתן עירוי דם לעובר¹². מתן IVIG בהריון אינו מומלץ בשל חוסר עדויות על יעילותו¹³.

Rubella, אדמת - מחלת ילדות, מידבקת מאוד דרך דרכי נשימה, מופיעה בהתפרצויות בחודשי החורף ובהתחלת האביב. שכיחותה ירדה מאז הכנסת החיסון באופן שגרתי וכך גם אדמת מולדת¹⁴. מחלה אצל אישה הרה עלולה להדביק את העובר ולגרום לתסמונת אדמת מולדת. הסיכון לנוק עוברי תלוי במועד ההדבקה: בחודשיים הראשונים - 65-85 אחוז (מומים מולדים מרובים ו/או הפלה ספונטנית, מות תוך רחמי); בחודש השלישי - 30-35 אחוז לסיכון להתפתחות מום יחיד; בחודש הרביעי - עשרה אחוזי סיכון למום יחיד ואחרי שבוע 20 הסיכון נמוך יותר בעיקר לחירשות (25 אחוז)¹⁵.

יש לציין כי קיימת עלייה בסיכון להדבקה העובר לקראת השליש האחרון: מ-35 אחוז בשבוע 27-30 עד ל-100 אחוז משבוע 36, אך בדרך כלל ללא מומים מולדים¹⁵. מחלת האם סמוך לתחילת ההריון אינה גורמת לפגיעה בעובר ולא מעלה סיכון למומים. חסינות האם (מחלה בעבר או חיסון) מקנה הגנה כמעט מלאה כנגד הדבקה בהריון והדבקה העובר. מקרים של זיהום חוזר הם נדירים¹⁶.

אבחנה של זיהום מולד בעובר נעשית על ידי^{17,18}:
 < ביופסיה של שלייה בשבוע 12 + תרבית חיובית לנגיף האדמת.
 < IgM לאדמת אחרי שבוע 22 PCR ברם עוברי.
 < PCR ססי שליה: רגישות גבוהה יותר (בשבוע 10-12) לעומת מי שפיר (בשבוע 18-20).

אבחנת זיהום בילוד נעשית על ידי זיהוי מומים אופייניים ובידוד נגיף האדמת, הוכחת IgM בתינוק או נוכחות IgG בתינוק לאורך זמן, ללא ירידה ברמת הנוגדנים כפי שמצופה אם היו נוגדנים מהאם.

למניעת הדבקה נשים הרות, החל משנת 1994 נהוגה בישראל שיטת החיסון הכפול: השלמת חיסון אדמת (MMR) לשתי מנות ללא צורך בבדיקת נוגדנים, או מיד לאחר הלידה, בידיעה שקבלת החיסון אינה מהווה מניעה להנקה. אין לתת את החיסון בהריון (נגיף חי מוחלש), אך במידה שניתן חיסון לאישה הרה שאינה מודעת להריון, אין כמעט סיכון להדבקה העוברי³. ה-CDC ממליץ להמתין 28 יום לאחר החיסון לפני הריון, למרות דיווחים שלא מצאו פגיעה עוברית בנשים שקיבלו חיסון בין שבועיים לפני עד שישה שבועות אחרי התחלת ההריון.

אין כרגע טיפול במקרה של הדבקה באדמת אצל אישה בהתחלת ההריון. יש אפשרות להציע לזוג הפסקת הריון, או לחלופין ניתן להמליץ על IVIG לנשים הרות לא מחוסנות שלא מעוניינות לבצע הפסקת הריון^{19,20}.

1-2 Herpes simplex, הרפס סימפלקס 1-2 - הרפס סימפלקס (ה.ס) מסוג 1 שכיח יותר באזור הפנים וסוג 2 - במערכת המין. ההדבקה מתרחשת על ידי מגע ישיר עם הנגעים או עם הפרשות המכילות את הנגיף (גם בתקופות ללא סימפטומים). מדובר בזיהום השכיח ביותר המועבר במגע מיני²¹. כ-20-30 אחוז מהנשים בהריון הן סרופוטיביות לה.ס 2, עוד עשרה אחוזים הן בסיכון להדבקה מבני זוגן במהלך ההריון.

מרבית הנשים שנדבקו בה.ס 2 אינן מודעות לכך. הביטוי הקליני בה.ס מסוג 1 או 2 זהה, המחלה הראשונית וגם ההתלקחות עלולות להיות ללא סימפטומים (70 אחוז), בעוד שב-30 אחוז מהנשים הן מתבטאות בשלפוחיות בעור, חום, בלוטות לימפה אזוריות מוגדלות, כאב ודיסאוריה. לעתים רחוקות עלולה להתפתח מחלה ממושטת בהריון, עם הפטיטיס, פנאומוניטיס, אנצפליטיס ואחרי הלידה גם אנדומטריטיס.

האבחנה של ה.ס נעשית על ידי קליניקה, בידוד הנגיף מהנגעים (זיהוי חומצות גרעין, תרבית או PCR) וסרולוגיה.

בזיהום ראשוני או אירוע קליני ראשון של ה.ס במהלך הריון מומלץ טיפול אנטי-ויראלי (פומי או תוך ורידי בהתאם לחומרת המחלה) למשך שבוע. הטיפול מקצר את משך המחלה ומפחית את העומס הנגיפי. אירוע חוזר של ה.ס אינו משפיע על העובר, לכן טיפול אינו חובה וייתכן לפי עוצמת המחלה במטרה להקל על האישה. כנ"ל לגבי התלקחויות חוזרות ומתן טיפול מניעתי²¹. אציקלויור, חוצה שליה, מסוג קטגוריה B ונחשב לבטוח בהריון²².

הדבקה הילוד עד 28 יום מהלידה (הרפס ניאונטלי) יכולה להתבטא כנגעים כפה ובעיניים, פגיעה במערכת העצבים המרכזית (אי שקט, פרכוסים) או כמחלה ממושטת ומסכנת חיים (עד 35 אחוז מהמקרים עם הפרעות קרישה, אי ספיקת כבד, פגיעה ריאתית). כמה מהילדים ששורדים נשארים עם נזק נוירולוגי מתמיד. הדבקה התינוק מתקיימת ב-90 אחוז מהמקרים בתעלת הלידה, כאשר טיפול מוקדם באציקלויור לתינוק יעיל לזיהום בריריות בלבד.

גורם הסיכון העיקרי להדבקה התינוק הוא נוכחות נגיף ה.ס בהפרשות הנרתק בזמן הלידה, במיוחד אם ההדבקה התרחשה בשליש האחרון להריון (30-50 אחוז הדבקה לעומת שלושה אחוזים בהתלקחויות חוזרות)²³ וזיהום בו זמנית ב-HIV²⁴. לעתים רחוקות נדבק התינוק ברחם כשהאם רוכשת זיהום ראשוני, דרך השליה או דרך תעלת הלידה. כל פרודורה מילדותית הפוגעת בשלמות העור עלולה לגרום לחדירת הנגיף, כך שפעולות אלו אינן

מומלצות. בנשים עם ה.ס פעיל (ראשוני או חוזר) באיברי המין לקראת סוף ההריון, מומלץ ניתוח קיסרי, עדיף לפני פקיעת הקרומים. בנשים ללא נגעים פעילים בעת הלידה, אין מניעה ללידה רגילה, אך יש להימנע ככל הניתן מפעולות חודרניות²¹. אין מקום לתרבית מהנרתק לקראת מועד הלידה, היות שהפרשת הנגיף איננה קבועה²¹. יש הממליצים טיפול מונע באציקלויור בשליש האחרון של ההריון עד הלידה, ואחרים ממליצים על התחלת טיפול מניעתי מהשבוע ה-36. עד כה אין מספיק מידע לגבי טיפול מניעתי ממושך במקרים אלה²⁴. ביצוע בדיקות סקירה בגיל הפוריות (נוגדנים לאישה ולבעל) מומלץ בחלק מהספרות העולמית אך לא כלול במדיניות משרד הבריאות בישראל.

Varicella Zoster virus, אבעבועות רוח - נגיף אבעבועות רוח (א.ר) גורם מחלה מידבקת מאוד המועברת על ידי טיפות רוק (airborne). רוב הנשים בגיל הפוריות סרופוטיביות, כלומר מוגנות כנגד הדבקה. לכן אירועים של הדבקה בהריון אינם שכיחים (1.6-4.6 ל-1,000 הריונות)²¹. א.ר במשך ההריון מתנהגת באלימות גבוהה מהרגיל, עם דלקת ריאות קשה וסיכון ללידה מוקדמת. גורמי סיכון להתפתחות דלקת ריאות קשה הם גיל הריון מתקדם, עישון בעבר, נוכחות נגעים בדרכי הנשימה העליונים ומחלה ממושטת על פני העור (מעל 100 נגעים). כ-40 אחוז אחוז מהנשים נזקקות להנשמה למרות טיפול באציקלויור, אך טיפול זה הצליח לצמצם תמותה מ-41 אחוז ל-14 אחוז²¹⁻²⁵.

תסמונת מולדת של א.ר נגרמת לאחר העברת הנגיף מהאם דרך השליה וזיהום רקמות העובר ומתאפיינת בפגיעה במערכת העצבים המרכזית (מיקרוצפליה, הידרוצפלוס, אטרופיה מוחית), מערכת השלד (היפופלזיה בגפיים וקונטרקטורות בפרקים), עור (צלקות מרובות, פגיעה בפיגמנט, שלפוחיות), עיניים (כוריויטיטיס, ירוד מולד, עיוורון) ועוד. כ-30 אחוז מהתינוקות עם תסמונת זו נפטרים סמוך ללידה. הסיכון לעובר תלוי במועד הדבקה האם: בשליש הראשון - כ-0.55 אחוזים, בשני - כ-1.4 אחוזים, ושואף לאפס בשליש האחרון. יש לציין שכ-0.8 אחוזים מהתינוקות שנחשפו למחלה האם בשבועות 13-24 ו-1.7 אחוזים בין השבועות 26-36 נולדים בריאים אבל מפתחים שלבכת חוגרת (Herpes zoster) בילדות המוקדמת²⁶.

באישה הרה עם מחלת א.ר ניתן לעקוב אחרי התפתחות העובר על ידי אלטרסאונד החל מחמישה שבועות לאחר מועד ההדבקה אצל האם, בחיפוש אחרי ריבוי מי שפיר, הידרופס, הסתיידויות במוח ובכבד, ציסטות במוח, מעי אקוגני ופיגור בהתפתחות. בדיקת MRI עשויה לגלות היפופלסיה צרבראלית שלא ניתן לראותה באולטרסאונד²⁷.

אבחון הדבקה העובר ניתן על ידי נוכחות MIg כנגד א.ר בדם עוברי; בדיקת נוספת היא נוכחות DNA נגיפי או PCR במי שפיר אך אין מספיק ידע על רגישות וסגוליות השיטה ועדיין לא ברור האם נוכחות הנגיף מנבאת הופעת מחלה וחומרתה, כך שבשלב זה אין הנחיות לבצע בדיקות פולשניות אלו²¹. שלבכת חוגרת אצל אישה בהריון, סיבוך מאוחר של נגיף הא.ר, הנובע מהתלקחות הנגיף הדרום, לא מהווה סיכון להדבקה העובר²⁷.

טיפול באישה הרה עם א.ר באציקלויור (800 מ"ג, חמש פעמים ביום, למשך שבועה ימים) יעיל להפחתת משך ועוצמת המחלה, בתנאי שניתן בתוך 24 שעות מהופעת הפריחה. אין הוכחה שטיפול זה מונע מחלה אצל העובר.

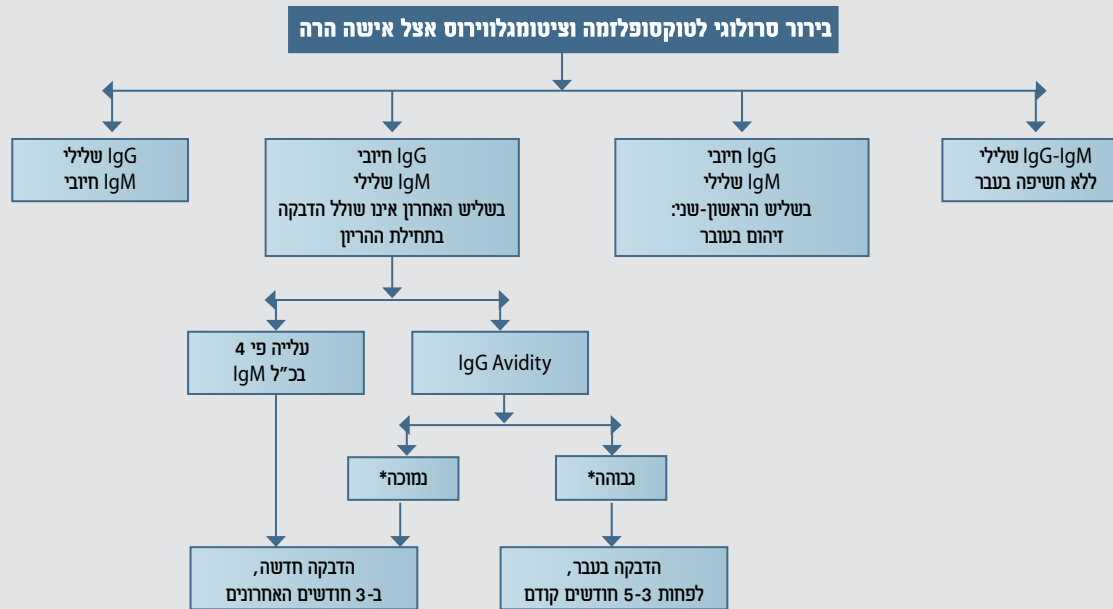
א.ר בילוד נגרמת מהדבקה התינוק בסמוך ללידה (חמישה ימים לפני ועד יומיים אחרי הלידה), מופיעה כחמישה עד עשרה ימים לאחר הלידה ועלולה להיות מסוכנת לילוד, עם אחוזי תמותה של עד 30 אחוז²¹.

במקרה חשיפה של אישה שלא חלתה בא.ר בעבר ובהעדר נוגדנים (IgG ל-VZV), יש לתת טיפול למניעת הדבקה על ידי חיסון סביל - אימונוגלובולין (VZIG) תוך ורידי, עד 96 שעות מהחשיפה²⁸. אותו טיפול מומלץ לאחר חשיפה לתינוק שאמו חלתה בסמוך ללידה (חמישה ימים לפני

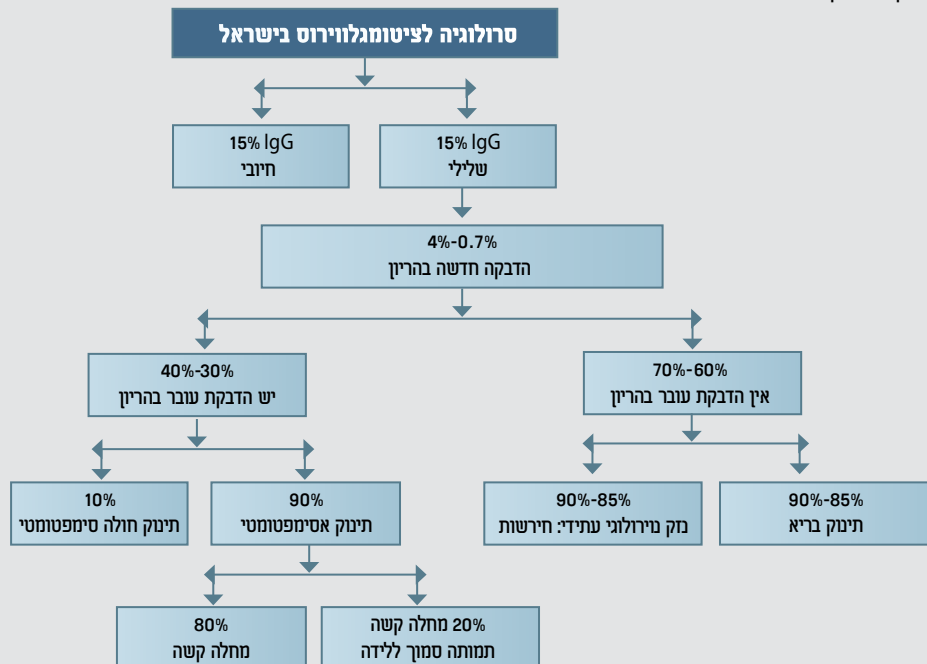
ועד יומיים אחרי הלידה), תינוק שנולד לפני שבוע 28 להריון או שמשקלו מתחת ל-1,000 גרם. חיסון סביל (אימונוגלובולין) יעיל מאוד למניעת מחלה קשה אצל האם. קיים פחות מידע לגבי יעילותו למניעת הדבקה העובר לאור מיעוט מקרי הדבקה לאחר מתן חיסון סביל. מתן אציקלוויר לאישה הרה לאחר חשיפה הוא שנוי במחלוקת, אך יש הממליצים על טיפול זה במשך שבועה ימים לאחר החשיפה. וולציקלוויר, נגזרת חדשה של אציקלוויר, משיגה ריכוזים גבוהים בשרו וייתכן שגם

יעילותה גבוהה. אין מספיק מידע על בטיחות התרופה בהריון, אך הנתונים שנצברו עד כה אינם מצביעים על טראטוגניות. חיסון פעיל כנגד א.ר. קיים משנת 1995; החיסון מורכב מנגיף חי מוחלש ולכן אסור לנשים הרות, ומומלץ להמתין חודש לאחר החיסון לפני כניסה להריון³. סיקור רמת נוגדנים בנשים בגיל הפוריות שלא זוכרות האם חלו בא.ר. בעבר נמצא יעיל וכדאי מבחינה כלכלית²¹. נשים ללא נוגדני IgG יש לחסן. משרד הבריאות אינו ממליץ סיקור לא.ר. בשלב זה³.

תרשים 1: בירור סרולוגי של הדבקה מטוקסופלזמה וציטומגלווירוס אצל האם
* Avidity גבוהה: הערך משתנה עם בכל שיטת בדיקה לכן אין ציון של ערך



תרשים 2: מהלך טבעי של הדבקה ציטומגלווירוס באישה הרה



נקודות חשובות לציין

1. בהריון מתרחשת "תזוזה" מהמערכת החיסונית התאית לטובת המערכת ההומוראלית, הגורמת לירידה מסימית של חסינות ועולה הסבירות ללקות במחלות זיהומיות מסוימות בחומרה קשה יותר.
2. כמה זיהומים עלולים לגרום לסיבוכים בהריון, להדביק את העובר ואף לגרום מומים קשים. הקפדה על שגרת חיסונים לפני ההריון יכולה למנוע התפתחות של חלק מהם.
3. יש צורך בבדיקות סקירה, לפני ההריון, למחלות הניתנות למניעה (למשל א.רוח).
בדיקות סקירה ביגוד להמלצות האיגודים המקצועיים ומשרד הבריאות (של נגזרים ל-CMV למשל) מובילות לשרשרת ארוכה של בדיקות ופעולות שלרוב הן מיותרות.

Cytomegalovirus - CMV - ציטומגללווירוס - ציטומגללווירוס (צ.) הוא הזיהום המולד השכיח ביותר המופיע בין 0.2 ל-2.5 אחוזים לידות חי ומהווה הסיבה השכיחה ביותר לחירשות ולפגיעה קוגניטיבית-התפתחותית בתינוקות. גורמי הסיכון העיקריים להדבקה הם מעמד כלכלי חברתי נמוך, גיל אימהי מעל 30, השכלה נמוכה ומגע הדוק עם ילדים. ניתן לבודד את הנגיף ברוק, נוזל זרע, דם, שתן, הפרשות לדניות וחלב אם, אך ההדבקה מתרחשת בעיקר דרך דרכי הנשימה²¹. ברוב המקרים המחלה היא אסימפטומטית אצל האם ולאחר ההדבקה ראשונית תיתכן העברת הנגיף לעובר. קיים יחס הפוך בין אחוזי ההדבקה וחומרת המחלה בעובר: בתחילת ההריון ההדבקה פחות שכיחה (אם אחוז עד שני אחוזים בשליש הראשון, שיש עד עשרה אחוזים בשליש השני) אך המחלה עלולה לגרום למומים קשים. בזמן שלקראת סיום ההריון, סיכון גבוה להדבקה העובר (11-28 אחוז) אך הפגיעה, אם תתרחש, תהיה קלה בהרבה^{29,21}. הביטויים הקליניים אצל העובר הם משקל לידה נמוך, מיקרופליה, הסתיידות מוחיות, הידרוצפלוס, הגדלת כבד וטחול, מיימת, דלקת ריאות, דימום עורי, צהבת ממושכת של הילוד, ירידה בהמוגלובין ובטסיות. אבחנת המחלה אצל האם היא על ידי בירור סרולוגי, אך חשוב לזכור שנוגדן ה-IgM עלול להישאר חיובי כשנתיים לאחר ההדבקה הראשונית, כך שלא תמיד ניתן לדעת על פי זה את מועד ההדבקה (תרשים מספר 1). בישראל, כ-85 אחוז מהנשים סרופוזיטיביות לצ. בגיל הפוריות, רק 0.7 עד ארבעה אחוזים מהנשים עוברות מחלה ראשונית בהריון^{31,30} ורק במקרים ספורים העובר יידבק ויכול מפגיעה (תרשים מספר 2). הבדיקות הסרולוגיות בעייתיות בפענוחן, היות שלעיתים קרובות האישה ביצעה בדיקה אחת בלבד מאוחר יחסית בהריון ואין בדיקות קודמות להשוואה. במצב של בדיקה מאוחרת, בנוכחות IgG ו-IgM, בדיקת avidity אינה עוזרת להבדיל בין זיהום חדש בתחילת ההריון לבין הדבקה מוקדמת יותר, לפני ההריון^{29,21}.

ההדבקה של צ. יכולה להיות ראשונית או שניונית: התלקחות של נגיף רדום (reactivation) או הדבקה חוזרת בזן שונה מהנגיף הראשוני (reinfection)²¹. אחוז הנשים שעוברות זיהום לא ראשוני אינו ידוע; אחוזי העברת הנגיף לעובר נעים בין 0.2 ל-1.8 אחוזים ושיעור הילודים עם פגיעה מוקדמת או מאוחרת גם אינו ידוע. רחב וחב' פרסמו עבודה שבה סיכמו כי מחלה מולדת בילודים נמצאה באחוז דומה בקרב נשים שחלו במחלה ראשונית או לא ראשונית³².

אבחנה של זיהום לא ראשוני היא בעייתית עוד יותר ונעשית על ידי נוכחות נוגדן IgG לפני ההריון והופעה חדשה של IgM (בעשרה אחוזים מהמקרים של זיהום לא ראשוני) או על פי של עלייה פי ארבעה של כייל הנוגדנים ל-IgG לעומת ערכו לפני התחלת ההריון. בדיקה נוספת לזיהוי זיהום צ. היא תרבית הנגיף מהשתן, אך הפרשת הנגיף בשתן יכולה להימשך שנים, כך שלא ניתן להבדיל בין זיהום ראשוני או לא ראשוני.

שיטות נוספות לזיהוי נגיף הצ. הן בדיקת האנטיגן pp65 (כדם ובנוזל עמוד שדרה, במיוחד בחולים מדוכאי חיסון) ואיתור DNA נגיפי בשיטת PCR²¹. לזיהוי הדבקה העובר ניתן לבדוק נוכחות PCR ותרבית נגיף במי שפיר לאחר שבוע 21 (או שיש שבועות לאחר מועד הדבקה האם)^{33,34}, אך

הבדיקה אינה מבדילה בין הדבקה לבין מחלה. ייתכן שבדיקת PCR כמותית (מעל 10,000 עותקים) מצביעה על סיכון גבוה למחלה עוברית²¹. בדיקות חיוביות כובות הן משניות לערכוב עם דם אימהי בזמן הדיוקור. ניתן גם לבדוק נוכחות נוגדן IgM בדם עוברי אך הבדיקה חורגנית ומסוכנת יותר ופחות רגישה מ-PCR במי שפיר, כך שאינה מומלצת. בנוסף, מומלץ מעקב אולטרסאונד לקביעת נוכחות וחומרת הפגיעה בעובר. אבחנה סופית של זיהום מולד נעשית על ידי תרבית של נגיף צ. בשתן הילוד (עד גיל שלושה שבועות), נוכחות של IgM ואיתור DNA ב-PCR בדם או בשתן הילוד²¹.

מה ניתן לעשות למניעת הדבקה של צ. ולמזעור נזקים? חיסון כנגד הנגיף נמצא בפיתוח, אך לאור האפשרות של זיהום לא ראשוני, חשיבות החיסון יורדת; סיקור של בדיקות שמיעה אצל ילדים, שיקום ושתל כוכליארי באלה שנמצאו נזקים בצ. מולד. סיקור של נשים הרות הוא נושא בוויכוח. מרבית הארגונים בעולם וכן גם משרד הבריאות ממליצים שלא לבצע בדיקות סקירה במשך ההריון³, מאחר שהקושי להבדיל בין זיהום ראשוני ולא ראשוני גורם לבלבול וחזרה אצל ההורים ולא פעם להפלות מיותרות. חוקרים אחרים ממליצים על סקירה לפני או בתחילת ההריון; נשים סרופוזיטיביות צריכות להיות ערות לכך שמקור ההדבקה העיקרי הוא ילדים צעירים ויש להדריך להיגיינה של הידיים לאחר מגע עם הפרשות או חפצים של ילדים חולים. גישה אחרת היא לבצע סיקור בתחילה ובשבוע 20-22 להריון (לאלה שסרופוזיטיביות) כדי לאתר נשים שנבדקו. לאותן נשים יש להציע דיוקור מי שפיר ואם יש הוכחה של הדבקה העובר, ניתן להציע הפסקת הריון. במידה שההורים אינם מעוניינים בהפסקת הריון, ניתן לבדוק מיד אחרי הלידה האם יש הוכחה של מחלה אצל התינוק וכך להציע מוקדם טיפול בגנציקלוויר/אלגנציקלוויר ושימוש באיזורים שמיעה.

מספר עבודות מצביעות על אפשרות נוספת במידה שיש הוכחה של הדבקה העובר ויש החלטה להמשיך את ההריון, והיא מתן אימונוגלובלין היפראימוני כנגד צ. לאישה הרה, ובזאת למנוע או לצמצם את הסיכון להדבקה העובר. אפשרות אחרת היא לסקור נשים בגיל הפוריות, ואלו שהתגלו עם מחלה חריפה ידחו את ההריון בשישה חודשים; אלו שנמצאו שליליות יורדו למניעת הדבקה בזמן ההריון, ואלו שנמצאו סרופוזיטיביות יימנעו מבדיקות חוזרות במשך ההריון, כיוון שהן שעוללות לגרום לבלבול ולביצוע פרוצדורות מיותרות²¹.

אמנם קיימים חילוקי דעות בנוגע לבדיקות סקירה ל-CMV בספרות. עמדתנו, שמבוססת על נוהל משרד הבריאות הנתמך על ידי איגוד הגינקולוגים, היא לא לבצע בדיקות סקר לנשים הרות אלא רק אם יש סיבות המחשדות למחלה.

Hepatitis B - Perinatal transmission, הדבקה תוך רחמית או סב-לידתית של צהבת B - הסיכון להעברת נגיף הצהבת מסוג B תלוי במצב פעילות הנגיף אצל האם. בנשים עם HBeAg חיובי, 85-90 אחוז מהתינוקות יידבקו, לעומת עשרה אחוזים עד 32 אחוז עם HBeAg שלילי³⁵. נמצא שיש קשר ישיר גם בין רמת ה-HBV DNA והסיכון להדבקה העובר³⁶. במקרה של מחלה חריפה אצל האם (acute hepatitis B), הסיכון להדבקה נמוך ביותר בשליש הראשון והשני אך גבוה בשליש האחרון להריון. בנשים נשאיות HBV (chronic hepatitis B), העברת הנגיף מאם לעובר יכולה להתרחש במשך ההריון (נדיר), דרך שליה או אחרי הלידה. ניתן למצוא את הנגיף בחלב אם, אך הנקה לא נמצאה כמגבירה סיכון להדבקה התינוק. נראה שהדרך העיקרית להדבקה היא בזמן הלידה, היות שחיסון פעיל של התינוק מיד אחרי הלידה מונע כ-95 אחוז ממקרי ההדבקה. אין הוכחה שניתוח קיסרי מפחית סיכון להדבקה עובר ואילו דיוקור מי שפיר לא הוכח כמגביר סיכון להדבקה.

ההנחיות למניעת הדבקה במקרה של אם נשאית הן לחסן בו זמנית חיסון סביל (HBIG) במינון 0.06 סמ"ק/ק"ג) ופעיל בתוך 12 שעות מהלידה ולהמשיך עם תכנית רגילה של חיסון אחרי 1-6/12 חודש^{37,36}. מספר

הוא חומרת המחלה כאשר מתרחשת בשליש האחרון להריון, עם סיכון של לידה מוקדמת ואחוזים גבוהים של תמותה האם והתינוק⁴⁰. לסיכום, בסקירה זו הצגנו את הסיכון של אישה הרה ללקות במחלות זיהומיות נגיפיות בחומרה קשה במיוחד; פירטנו את הזיהומים הנגיפיים העלולים לגרום לסיכונים בהריון, להדביק את העובר ואף לגרום מומים קשים, והדגשנו את צורת ההדבקה, האבחון, הטיפול והמניעה. לבסוף, הצגנו את בדיקות הסקירה הקיימות לפני או במשך ההריון, עם דיון בסוגיה הלא פתורות של סקירה לציטומגלווירוס באישה ללא סימפטומים, על כל המשתמע. רופאים רבים (רופאי משפחה וגניקולוגים כאחד) מבצעים בדיקות סקירה בניגוד להמלצות של האיגודים המקצועיים ומשרד הבריאות וכתוצאה מכך מתחילה שרשרת ארוכה של בדיקות ופעולות שלעיתים קרובות הן מיותרות.

ד"ר ביביאנה חזן, היחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי העמק, עפולה, המחלקה לרפואת המשפחה, שלוחה צפונית, אוניברסיטת בן גוריון; פרופ' ראול רז, היחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי העמק, עפולה, הפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט, הטכניון, חיפה

דיווחים תומכים בתוספת טיפול בלמיבודין (Lamivudine) במחצית השנייה של ההריון בנשים עם עומס נגיפי גבוה, ככלי נוסף לצמצום הרבקה העובר, אך אין עדיין הסכמה כללית לגבי סוגיה זו³⁸.
Hepatitis C, צהבת C – העברת הנגיף מאם לילוד היא נדירה ביותר בצהבת C (אפס עד שמונה אחוזים). עומס נגיפי גבוה לקראת הלידה וזיהום בו זמנית עם נגיף ה-HIV (coinfection) הם גורמי סיכון להדבקה הילוד. מועד ההדבקה אינו ידוע, אך בודדו חלקיקי HCV-RNA ברם תינוק לאם חיובית ל-HCV בן חודש, שנולד בניתוח קיסרי וללא הנקה כלל, כך שהאפשרות של העברה תוך רחמית קיימת אך נדירה³⁹. האבחון אצל התינוק נעשה על ידי בדיקת HCV RNA ולא על ידי נוגדנים כי קיימת אפשרות של העברה נוגדנים מהאם שעלולים להישאר עד גיל 18 חודש, כך שבמקרים אלה מומלץ מעקב ממושך סרולוגי ושל עומס נגיפי. נגיף הצהבת C בודד בחלב אם, אך מספר עבודות הראו שהנקה אינה מגבירה את הסיכון להעברת הנגיף, כך שה-CDC וגם ה-AAP לא ממליצים להימנע מהנקה לאמהות נשאיות של HCV. כמו כן, אין המלצה לבצע ניתוח קיסרי לנשים נשאיות ל-HCV³⁹.
Hepatitis E, צהבת E – המחלה מועברת דרך הפרשות מערכת העיכול, חולפת מעצמה לאחר ביטוי זהה לצהבת A. הנגיף הוא אנדמי במדינות העולם השלישי. אין כנגדו חיסון ולא קיים טיפול למחלה. הסיכון העיקרי

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Jamieson DJ, Theiler RN & Rasmussen SA, Emerging Infections and Pregnancy. *Emerging Infectious Diseases*, 2006; Vol 12, N0 11: 1638-43.
- Gilbert GL, Infections in pregnant women, *Med. J. Aust* 2002; Vol 176:229-32.
- Ministry of Health, mother and child division; <http://www.health.gov.il>
- Prevention of varicella. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2007;56:1.
- ACOG committee opinion number 304, November 2004. Prenatal and perinatal HIV testing: expanded recommendations. *Obstet Gynecol* 2004;104:1119.
- Prevention and control of Influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2008, July 17;Vol 57.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Parvovirus, erythema infectiosum, and pregnancy. *Pediatrics* 1990;85:131.
- Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:174-178.
- Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004; 24:513.
- Rotbart HA. Human parvovirus infections. *Annu Rev Med* 1990;41:25.
- Torok TS, Wang QY, Gary GW, et al. Prenatal diagnosis of intrauterine infection with parvovirus B19 by the polymerase in reaction technique. *Clin Infect Dis* 1992;14:149.
- Fairley C, Smoleniec J, Caul O, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1995;346:1335.
- Selbing A, Josefsson A, Dahle LO, et al. Parvovirus B19 infection during pregnancy treated with high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1995;345:660.
- Reef SE, Frey TK, Theall K, et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA* 2002;287:464.
- Miller E, Craddock-Watson JE, Pollack TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781.
- Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P. Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:113.
- Grose C, Itani O, Weiner C. Prenatal diagnosis of fetal infection: Advances from amniocentesis to cordocentesis-Congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, varicella virus, parvovirus and human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:459-468.
- Tang JW, Aarons E, Hesketh LM, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. *Prenatal Diagn* 2003;23:509.
- Rubella prevention. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1990;39(RR-15):1-18.
- Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:830.
- Rahav G. זיהומים הנגרמים על ידי נגיפי הרפס בהריון. *Medicine*, Apr 2008; Vol 1: 21-27.
- Andrews EB, Yankasaks BC, Cordero JF, et al. Acyclovir in pregnancy registry: six years experience. *Obstet Gynecol* 1992;79:7.
- Prober GC, Sullender WM, Yasukawa LL, et al. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital HSV infections. *N Engl J Med*. 1987;316:240.
- ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999, Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Acog Practice Bulletin* 8, *Int Gynaecol Obstet* 2000;68:165.
- Smego RA, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:1112.
- Dworsky M, Whitley R, Alford C. Herpes zoster in early infancy. *Scand J Infect Dis* 1979 ;11:185.
- Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases, *Lancet* 1994; 343:1548.
- A new product (Varizig) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR Rep* 2006;55:209.
- Gindes L, Teperberg-Oikawa, Sherman D et al. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG* 1008; DOI:10.1111/j.1471-0528.2007.01651.x.
- Stein O, Sheinberg B, Schiff E et al. Prevalence of antibodies to CMV in a parturient population in Israel. *Isr J Med Sci* 1997;33:53-8.
- Schlesinger Y, Reich D, Eidelman AI et al. Congenital cytomegalovirus infection in Israel: screening in different subpopulations. *Isr J Med Sci* 2005;7:237-40.
- Rahav G, Gabbay R, Ornoy A et al. Primary versus nonprimary cytomegalovirus infection during pregnancy, Israel. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1971-3.
- Azam AZ, Vial Y, Fawer CL et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001; 97:443.
- Liesnard C, Donner C, Brancart F et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000;95: 881.
- Krugman S. Hepatitis B virus and the neonate. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 549:129.
- Burk RD, Hwang LY, Ho GY et al. Outcome of perinatal hepatitis B exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994; 170:1418.
- Stevens CE, Toy PT, Tong MJ et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA*. 1985; 253:1740-5.
- Bacq Y. Hepatitis B and pregnancy. *Gastroenterol-Clin-Biol*. 2008 Jan;32:512-9
- Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223.
- Patra S, Kumar A, Trivedi SS et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med*. 2007;147(1):28.

זיהומים בילדים הסובלים מכשל של מערכת החיסון

ילדים רבים מופנים להערכה אצל מומחים באימונולוגיה או במחלות זיהומיות בגלל זיהומים חוזרים, קשים או מגורם לא שגרתי. רק חלק קטן מהילדים המופנים להערכה נמצא סובל מהפרעה ברורה במערכת החיסון. על המאפיינים המיוחדים אצל ילדים הסובלים ממחלות שגרתיות, לעומת ילדים שאכן קיים צורך להפנות לבירור של כשל חיסוני אפשרי

ד"ר עמאד קטיס

חולים זו מהווה אתגר מורכב, במיוחד לאור הצורך לדאוג את תגובת הריחיה, דבר החושף את המושגים לזיהומים אופורטוניסטיים קשים ביותר. זיהומים אלה עלולים להתפתח מגורם שגרתי או ממוזמים אופורטוניסטים כולל CMV, אספרגילוס ופטריית נדירות. חיידק הפנומוקוקוס (SPn) הוא הגורם השכיח לבקטרמיה בתינוקות. כמה מהחולים מבראים ללא טיפול, אולם בהעדר טיפול, בקטרמיה עלולה להתפתח בצורה מהירה ולהביא למוות בתוך שעות. לעומת זאת, זיהומים פטרייתיים על ידי אספרגילוס ופטריית עובש אחרות מתפתחים בחולים עם כשלים משמעותיים, בעיקר במערכת החיסון.

מחלה שגרתית או כשל של מערכת החיסון

להלן נתמקד בהיבט מיוחד של הבעיה: ילדים רבים מופנים להערכה אצל מומחים באימונולוגיה או במחלות זיהומיות בגלל זיהומים חוזרים, קשים או מגורם לא שגרתי. רק חלק קטן מהילדים המופנים להערכה נמצא סובל מהפרעה ברורה במערכת החיסון. המטרה כאן היא להדגיש את המאפיינים המיוחדים אצל ילדים הסובלים ממחלות שגרתיות, לעומת ילדים שאכן קיים צורך להפנות לבירור של כ"ח אפשרי.

זיהומים קלים הם שכיחים מאוד בגיל הילדות. ילדים בריאים לכאורה עלולים לחלות שלוש פעמים עד 12 פעם בשנה במחלות דרכי הנשימה העליונות. כמחצית מהילדים סובלים מדלקת באוזן התיכונה וכחמישית סובלים מעל שלוש אירועים בשנה הראשונה לחיים. ילדים בעולם המערבי סובלים משלושה עד חמישה אירועים של שלשולים לשנה לפני גיל חמש שנים ורובם נדבקים בנגיפי רוטה. עד גיל שנתיים, נדבקים רוב הילדים בהרפס⁶. מכאן ניתן להבין שרוב הילדים מפתחים מחלות זיהומיות קלות ולעתים קרובות.

התקופה המיידית שבה התינוק עובר ממסגרת הבית לגן ילדים חושפת אותו בבת אחת למגוון של גורמים זיהומיים, דבר העלול להפוך את התקופה הזו ל"סיט של ממש" להורים צעירים ולרופא המטפל. הרוב המכריע של ילדים אלה הם ילדים בריאים, המחלימים מהר וללא סיבוכים וממשיכים לגדול ולהתפתח כצפוי לגילם.

אנמנזה מדוקדקת היא אמצעי חשוב לזיהוי ילדים שעלולים לסבול מכ"ח. כ"ח משמעותי מתבטא יותר במחלות פולשניות כולל דלקת ריאות, דלקת העוצבה, אלח דם, זיהום בפרקים ועצמות ומורסות בעור ובאיברים פנימיים. רצוי להתייחס למהלך המחלה ולסיבוכיה. לרוב, מצפים למהלך

של חיסוני עלול לגרום לזיהומים רבים שמתבטאים במגוון רב של מחלות. האבחון אינו פשוט כיוון שההתבטאות הקלינית משתנה לעתים על רקע חולשת מערכת החיסון. כשל של מערכת החיסון (כ"ח) יכול להיות מולד, ראשוני, או משני בעקבות מחלה הפוגעת במערכת החיסון או בשל טיפול תרופתי. זיהומים בילדים הסובלים מכ"ח מהווים אתגר רפואי מורכב ביותר ולמרות ההתקדמות המתמדת, עדיין רב הנסתר על הגלוי. הכשלים מגוונים ביותר ורק בחלקם ניתן לזהות סיבה. זיהומים הנגרמים בעקבות כ"ח יכולים להתבטא בצורות שונות. על מנת להבין אילו זיהומים אופייניים לכל כ"ח, יש צורך בהבנה מעמיקה של נקודות התורפה במערכת, בנוסף לידע רחב במחלות זיהומיות. יתרה מכך, מזהמים שכיחים עלולים לגרום להתבטאות קלינית שונה מהרגיל בנוכחות כ"ח.

כשל חיסוני ראשוני

הרופא הראשוני עלול לפגוש את החולה לראשונה עוד לפני שהאבחנה של כ"ח זוהתה ולכן הוא מהווה חישן לאבחנה, במיוחד במצבים מולדים. כ"ח ראשוני הוא ביטוי הכולל מגוון רחב מאוד של הפרעות מולדות ותורשתיות המלוות בכ"ח, אשר גורמות לזיהומים חוזרים ובלתי שגרתיים ולעתים מסכני חיים. מצבים אלה, למרות קיומם בלידה, עלולים להתבטא בחודשי החיים הראשונים בצורה קשה, או בצורה קלה וסמויה, המקשה על זיהויים. מצבים נדירים מתגלים אף בגיל מבוגר.

כשל חיסוני משני

כ"ח משני נרכש כתוצאה מגורם חיצוני או בליווי גורם ראשוני מוכר. מצבים אלה כוללים הדבקה ב-HIV, שימוש בתרופות כמו סטרואידים ותת תזונה קשה. לעתים, גם המחלה הראשונית וגם הטיפול בה גורמים לפגיעה משנית קשה: מחלות הסרטן והכימותרפיה, מחלות אוטואימוניות, דלקות פרקים, זאבת ומחלות דלקתיות של המעי יחד עם הטיפולים השונים ובמיוחד המגוון המתרחב של נוגדנים מונוקלונליים, אשר גורמים מצד אחד להטבה במצב החולה אך גם חושפים אותו, מצד שני, לזיהומים מיוחדים, כולל שחפת ומחלות נגיפיות קשות. מחלות מטבוליות שונות גורמות לפגיעה משנית במערכת החיסון, כמו Methyl malonic aciduria, אגירת גלקוגין עקב הפרעה בתפקוד ומספר הנויטרופילים. אלה הם עלול להתפתח בצורה סוערת בהעדר טיפול או אנמיה חרמשית. השתלת איברים ומח עצם הפכו לחלק שגרתי מהטיפול בילדים. קבוצת

קשה, סבוך וממושך יותר. ככל שהזמן עובר, צפויים איברים שונים להיות מעורבים. למשל, הסיכוי לכ"ח גבוה יותר כאשר החולה סובל מצירוף של זיהומים כמו דלקת ריאות, אוזניים וסינוסיטיס, בהשוואה לילד הסובל מאירועים רבים של דלקת באוזן או מדלקת ריאה חוזרת באותו מקום. בנסיבות אלו נחפז יותר פגם מקומי או אנטומי.

מרבית הילדים הבריאים סובלים בדרך כלל ממחלות גניפיות חוזרות. לרוב, לא נעשה מאמץ לזהות גורם ספציפי. ההורים מוטרדים בעיקר מתכיפות המחלות ולא מחומרת כל אירוע בנפרד. זיהומים חוזרים שבהם מאובחן גורם המחלה יכולים לכוון לסוג הבעיה. למשל, ילדים עם חסר של אימונוגלובולינים סובלים מזיהומים חוזרים על ידי חיידקים עם קפסולה פוליסכרידית כמו SPn והמפולוס מטיפוס B (HiB), למרות קבלת החיסון, בעוד שחולים הסובלים בעיקר מפגיעה תאית סובלים במיוחד מזיהומים אופורטוניסטיים, כולל גופים (במיוחד CMV), פרוזיס, פטריות, פנוימוציסטיס קריני (PCP) ומיקובקטריה. לרוב, פגיעה בתפקוד תאי T משפיעה גם על ייצור נוגדנים, כך שבמרבית המקרים אנו עדים לסוגים מגוונים יותר של זיהומים משולבים.

מצבים של חסר במערכת המשלים מתבטאים בדרך כלל בצורה אופיינית בזיהום על ידי חיידקי המנגנוקוקוס (NMn), אך גם על ידי SPn ו-HiB. בהתאם למיקום הפגיעה בשרשרת המשלים, זיהום מנגנוקוקי יכול להיות סוער וקטלני אבל יכול להיות קל וחוזר על עצמו. למרות ההמלצה לבצע בדיקות משלים לכל חולה עם מחלה מנגנוקוקית, אך מעט מעבדות עוסקות בבדיקת חסרים אלה.

חולים הסובלים מפגיעה בתפקוד המערכת הפגוצטרית מפתחים מחלות שונות על ידי מזהמים שהם קטלאז חיוביים, במיוחד סטפילוקוקוס אוריום, פסידומונאס, סיראסיה ופטריית כמו אספרגילוס וקנדידה. הדוגמה האופיינית למחלה זו היא CGD (Chronic Granulomatous Disease). לעתים סובלים חולים עם חסר G6PD מבעיה דומה.

כשלים נדירים יכולים להתבטא בזיהומים מיוחדים על ידי גורם זיהומי בודד. למשל, חסר IL-12 ותגובות של g-interferon מתבטאים בזיהום מפושט על ידי זני מיקובקטריה לא שחפתיים, אשר גורמים להגדלה ניכרת של כבד, טחול וקשריות לימפה בכל הגוף. ככל שאמצעי האבחון מתקדמים, מגלים יותר ויותר חסרים המתבטאים בזיהומים ספציפיים, כולל דלקת מח חוזרת מנגיף הרפס, זיהום קשה אך ורק על ידי זן מיוחד של EBV, SPn וכו'.

הסיפור המשפחתי הוא חשוב מאוד. לא פעם, במיוחד באוכלוסיות שבהן נישואי קרובים שכחים במשפחות גדולות, ציור עץ משפחתי מדויק חיוני מאוד ובירור מקרי מוות שאירעו בעבר של תינוקות (בעיקר בנים) בגיל מוקדם עשוי לרמוז על מחלות המועברות בתאחיזה לכרומוזום X. מפליא לדעת כמה יכולה המערכת להיות פגועה וכמה יכול הילד להיראות בריא בהתחלה. על כן, נדרשת ערנות מיוחדת לסממנים קליניים המסייעים לרופא הראשוני לזהות רמזים לכ"ח בבדיקה.

ילדים בריאים הסובלים מזיהומים קלים חוזרים מתפתחים, בדרך כלל, כהלכה וכצפוי לפי גילם. מצבי כ"ח עלולים להתבטא בחוסר שגשוג, בהפרעות בספיגה ובקומה נמוכה. לא פעם, מגיעים הילדים לאחר בירור גסטרואנטרולוגי. חוסר נשירה של חבל הטבור או זיהום קשה סביבו בילוד עלולים להוות רמז ראשון להפרעות בתפקוד הניטרופילים (תסמונת LAD).

חלל הפה מספק רמזים שונים לכ"ח. פטרת קלה היא תופעה ידועה וחולפת אצל תינוקות. בחולים עם כשל במערכת התאית עלולה להתפתח פטרת עקשנית ומפושטת. תמונה זו ידועה במיוחד בקרב חולי איידס. דלקת קשה של החניכיים וזיהומים סביב השיניים עלולים לגרום להרס של תשתית השיניים והעצמות. תמונה זו אופיינית לחולים הסובלים מכשל

בתפקוד הפולימורפונוקליארים, הן במספר והן בתפקוד (ניטרופניה מולדת, תסמונת LAD). חולים אלה סובלים גם מאפסות קשות בפה ללא ריפוי. יש להבדיל מצבים אלה מזיהום הנגרם מנגיף הרפס.

מורסות בעור או סביב פי הטבעת יכולות להוות ביטוי ראשוני לכ"ח. מצבים נדירים כמו Omenn's Syndrome יכולים להתבטא בדלקת קשה בעור, בזיהומי עור משניים, בלימפאדנופטיה משמעותית ובזיהומים אופורטוניסטיים על ידי CMV או פטריות, בתוך מספר חודשים מהלידה. אקזמה כרונית וזיהומי עור קשים וחוזרים מתבטאים בגיל יותר מאוחר בתסמונת Hyper IgE או Wiskott-Aldrich.

פגמים מבניים נצפים בתסמונות נדירות. תסמונת דיג'ורג' מאופיינת על ידי תווי פנים מיוחדים, הפרעות במבנה הלח, פרכוסים והיפוקלצמיה, ביטויים שניתן לזהותם טרם התפתחות דלקת ריאות קשה או זיהום ב-PCP. זיהוי טלאנג'קטוזיות אופייניות בעור וירידת העיניים יכול לרמוז על אטקסיה-טילאנגיקטוזיה.

למפאדניטיס חריפה היא מחלה שכיחה למדי בילדים. אולם, זיהומים פיוגניים (מסטפילוקוקוס, סטרפטוקוקוס פיוגניים) חוזרים, במיוחד כאשר מזהים גורם לא שכיח כגון *Burkholderia cepacia*, יכולים להיות רמז ראשון למחלת CGD.

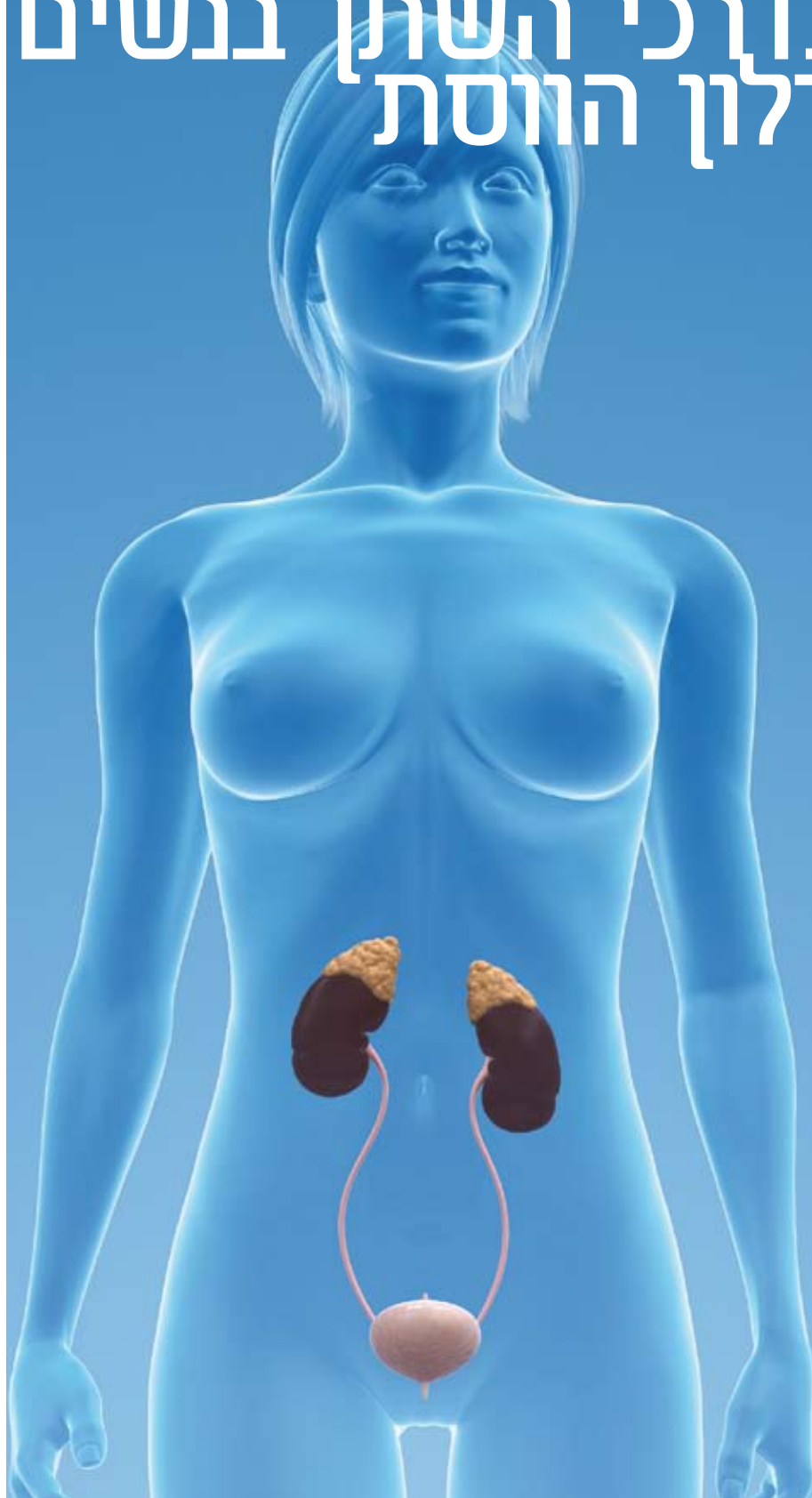
זמן הופעת הזיהומים יכול גם הוא לסייע באבחון סוג הבעיה. תינוקות נולדים עם נוגדני האם שמספקים הגנה מסוימת לחודשים הראשונים לחיים. לכן, תינוקות אלה מתפתחים טוב בחודשים הראשונים לחיים והזיהומים מופיעים בחודשים השלישי עד ה-18 לחיים על פי סוג וחומרת הנזק החיסוני. תינוקות הסובלים מחסר קשה של נוגדנים (Bruton disease) מפתחים זיהומים פיוגניים, שלשולים מחיידקי מעיים, נגיפי רוטה וג'אירדיה, זיהום קשה וכו', כולל דלקת המוח על ידי Enteroviruses, שגורמים למחלות חום כמעט בכל ילד. תינוקות עם חסר בתאי T, חסר משולב של תאי B ו-T, חסר המשלים או הפרעות במערכת הפגוצטרית, סובלים מזיהומים כבר בחודשים הראשונים לחיים בשל גורמים שונים, כולל דלקת סביב הטבור, זיהומי עור, אירועי אלח דם על ידי סטפילוקוקוס, פסידומונאס, סיראסיה, זיהומים אופורטוניסטיים, כולל CMV, זיהום מפושט של קנדידה או אספרגילוס ריאתי. זיהום ב-CMV בנסיבות אלו מתפתח בצורה קשה ומלווה בפגיעה רב מערכתית כולל דלקות ריאה, כבד, קולטיס ודלקת קשה ברשתית. שלשול הנגרם על ידי נגיפי רוטה, Adeno או Cryptosporidium עלול להפוך לשלשול קשה וכו', מלווה בהפרעת ספיגה. מצבים של חסר בתאי NK יכולים להתבטא בזיהום קשה ומתמשך של נגיף אבעבועות רוח.

חיסון BCG הוא חיסון חי מוחלש, הניתן בישראל לקבוצה של ילודים בסיכון. הורקה של חיסון זה לחולה עם הפרעה בתפקוד תאי T יכולה להביא להתפתחות לפאדנופטיה אוזרית קשה, המתנקזת לנצורים מרובים סמוך לאזור ההורקה. חיסון חי מוחלש עלול לגרום למחלה קשה בנסיבות דומות כולל חיסון חצבת, אבעבועות רוח. חיסוני הפוליו הקיימים בישראל בהורקה הם מומתים ולכן לא צפויים להיתקל בבעיה דומה. חיסון לנגיף רוטה אינו גורם לבעיות מיוחדות בחולים אלה.

לסיכום, זיהומים בילדים עם כשל חיסוני יכולים להתבטא במגוון רחב של מחלות, חלקן קל ומתמשך וחלקן קשה ומורכב. הבנת המחלות מסייעת לבירור את הילדים הלוקים בכך ולהביא אותם לבירור מוקדם, לחסוך סיבוכים רבים וליצור מתווה לטיפול נכון, במידה שהוא קיים.

ד"ר עמאד קסיס, מנהל השירות למחלות זיהומיות בילדים, מחלקת ילדים והיחידה למחלות זיהומיות, הקריה הרפואית לבריאות האדם, רמב"ם

דיהומים בדרכי השתן בנשים לאחר חידלון הווסת



דלקת בדרכי השתן (UTI) היא הזיהום החיידקי הנפוץ ביותר בנשים. למרות שיעור ההיארעות הגבוה יותר של בקטריווריה בנשים קשישות, רוב המחקרים בנושא נעשו בנשים צעירות. לפניכם סקירת המחקרים האפידמיולוגים שבדקו את גורמי הסיכון לנוכחות חיידקים בשתן בנשים קשישות

פרופ' ראוול רז

זיהום בדרכי השתן (Urinary Tract Infection, UTI) הוא הזיהום החיידקי השכיח ביותר בנשים באופן כללי ובנשים לאחר חידלון הווסת באופן ספציפי. קיימות שתי קבוצות של נשים קשישות עם UTI חוזר (recurrent UTI) שיש להבחין ביניהן מבחינת גיל ומצב כללי: נשים צעירות לאחר חידלון הווסת בגילאי 50-70 שנים, אשר אינן מצויות במוסדות (non-institutionalized) וללא קטטר, לעומת קבוצת נשים מאושפזות במוסדות עם וללא קטטר.

בקטריווריה (bacteriuria, נוכחות חיידקים בשתן) נמצאת בשכיחות גבוהה יותר בנשים עם פגיעה תפקודית, אך באופן כללי מדובר בבקטריווריה אסימפטומטית. גורמי סיכון שקשורים ב-UTI חוזר בנשים קשישות לא תוארו בהרחבה בעבר. באנליזה רב משתנית נמצא כי אי נקיטת שתן, היסטוריה של UTI לפני חידלון הווסת ומצב לא סקרטורי קשורים באופן הדוק עם UTI חוזר בנשים צעירות לאחר חידלון הווסת.

מחקר אחר תיאר את שיעור ההיארעות וגורמי הסיכון לדלקת חריפה של כיס השתן (acute cystitis) בקרב נשים לאחר חידלון הווסת עם וללא סוכרת. מנבאים בלתי תלויים לזיהום שנמצאו היו טיפול באינסולין והיסטוריה של UTI בעבר. קשר גבולי נמצא עבור היסטוריה של שימוש בחודשים האחרונים בקרם אסטרונג נרתיקי, היסטוריה של אבנים בכליות ובקטריווריה אסימפטומטית. גורם חשוב נוסף בנשים לאחר חידלון הווסת הוא העדר אסטרונג ותפקידו הפוטנציאלי בהתפתחות בקטריווריה.

יש לפחות שני מחקרים שמדגימים יתרון לשימוש באסטרונג בטיפול ומניעת בקטריווריה חוזרת בקשישות. מחקר אחד מצא כי קרם אסטרונג נרתיקי מוריד את ערך pH מ $5.5 + 0.7$ ל $3.6 + 1.0$, מחזיר התיישבות לקטובציליים ומוריד מספר מקרים חדשים של UTI. מחקר אחר דיווח על תוצאות דומות בעזרת טבעת אסטרויל נרתיקית. אולם, קיימת מחלוקת ותוצאות סותרות בספרות. למשל, יש מחקרים אשר מצאו כי נרות נרתיקיים (pessary) שמכילים אסטרויל פחות יעילים מאשר טיפול פומי במקורדנטין במניעת UTI בנשים לאחר חידלון הווסת. בשני מחקרים אחרים לא נמצא כל יתרון. למרבה הצער, יעילות שימוש באסטרונג למניעת UTI בנשים לאחר חידלון הווסת נותרה במחלוקת.

מספר אסטרטגיות נבדקו להורדת השימוש באנטיביוטיקה במניעה וטיפול של UTI. שתיים מהן הן פרוביוטיקה ומיץ או קפסולות חמוציות. למרות שקיימים מספר מחקרים שמדגימים יעילות פרוביוטיקה וחמוציות בהורדת אפידוריות UTI, אין עדות חותכת כי שיטות אלו יעילות במניעת UTI בנשים לאחר חידלון הווסת.

מבחינת התרופה האופטימלית, מינון ואורך טיפול ב-UTI בקשישות, אין מחקרים אשר משווים נתונים אלה עם הטיפול בנשים צעירות.

חבוא

דלקת בדרכי השתן (UTI) היא הזיהום החיידקי הנפוץ ביותר בנשים צעירות וקשישות. למרות שיעור ההיארעות הגבוה יותר של בקטריווריה בנשים קשישות, רוב המחקרים בנושא UTI נעשו בנשים צעירות. פרק זה ידון במחקרים האפידמיולוגים אשר בדקו את גורמי הסיכון להתפתחות בקטריווריה בנשים קשישות. בקטריווריה בקשישות קשורה עם שיעורי תמותה גבוהים, אולם רוב המחקרים בקטריווריה היא אסימפטומטית ולא מהווה גורם סיכתי למוות.

מחסור באסטרונג משחק תפקיד חשוב בהתפתחות בקטריווריה. מספר מחקרים הדגימו יעילות אסטרונג (פומי ונרתיקי) במניעת UTI. אולם עד כה, יש מחלוקת בספרות בעניין זה ומחקרים אחרים לא הדגימו יתרון לשימוש באסטרונג.

פרק זה יתמקד בנתונים המעודכנים לגבי שימוש באסטרונג למניעת בקטריווריה בקשישות. העלייה המדאגה באורופתוגנים (uropathogens) אשר עמידים לתרופות (multidrug resistant) מחייבת מציאת אסטרטגיות חלופיות. אחת מהן היא השבת הפלורה עם לקטובציליים (lactobacilli) בעזרת פרוביוטיקה ואפשרות אחרת בעזרת מיץ חמוציות, מרכיב תחורתי אשר מעכב קישור חיידקים למוקוזה של מערכת השתן ולפיכך מוריד שכיחות UTI.

זיהום בדרכי השתן (Urinary Tract Infection, UTI) הוא הזיהום החיידקי השכיח ביותר בנשים. יש שלוש קבוצות של נשים עם UTI חוזר שניתן לחלק לפי גיל: נשים לפני תקופת חידלון הווסת, נשים בריאות לאחר חידלון הווסת, בגילאי 50-70 שנים אשר לא מצויות במוסדות ולא עברו קטטריזציה וקבוצת נשים קשישות מאושפזות במוסדות, אשר לרוב מצויות עם קטטר.

בקטריווריה (bacteriuria, נוכחות חיידקים בשתן) נמצאת בשכיחות גבוהה יותר בנשים עם בעיה תפקודית לעומת נשים ללא פגיעה תפקודית, כאשר נוכחות עקשנית (פרסיסטנטית) של חיידקים בשתן שכיחה יותר בדיירות בתי אבות, בעוד שנכחות זמנית של חיידקים בשתן (transient bacteriuria) שכיחה יותר בנשים צעירות בריאות לאחר חידלון הווסת. רוב הנשים הקשישות עם נוכחות חיידקים בשתן הן אסימפטומטיות^{1,2} ואין צורך לטפל בהן באנטיביוטיקה.

בנשים צעירות ועד גיל העמידה, שכיחות UTI > 5% ועולה עם הגיל. במחקרים אפידמיולוגים נמצא כי 15-20 אחוז מהנשים בגילאי 65-70 שנה יימצאו עם נוכחות חיידקים בשתן, לעומת 20-50 אחוז מהנשים מעל גיל 80 שנה.

למרות שיעור ההיארעות הגבוה של בקטריווריה בנשים לאחר חידלון הווסת (צעירות ובנשים לאחר חידלון הווסת שמצויות במוסדות), רוב המחקרים על UTI נעשו בנשים צעירות. לפיכך, רוב גורמי הסיכון השכיחים ל-UTI בקרב נשים צעירות יותר ובריאות, כגון: יחסי מיץ תכופים, שימוש בקוטלי זרע, דיאפרגמה, שימוש בקונדומים, היסטוריה קודמת של UTI ושימוש לאחרונה באנטיביוטיקה, לא נבדקו בנשים בגיל העמידה ובנשים קשישות³.

פוקסמן ושות' ערכו מחקר מקרה-בקרה ובדקו את השפעת התנהגות בריאה והיסטוריה מינית ורפואית על הסיכון ל-UTI בקרב נשים בריאות בגילאי 40-65 שנה. על פי תוצאות מחקר זה, פעילות מינית לא נמצאה קשורה עם UTI בקבוצת גיל זו, אך היסטוריה של UTI בשנה הקודמת, אובדן שתן, שימוש באנטיביוטיקה

טבלה 1. גורמי הסיכון אשר מהווים פרהדיספוזיציה להתפתחות UTI בנשים כתלות בגיל⁴

קבוצת גיל	גורם
15-50 שנה	יחסי מיץ: דיאפרגמה/קוטל זרע; טיפול אנטי-מיקרוביאל; UTI קודם; היסטוריה אימהית של UTI, היסטוריה של UTI בילדות, מצב לא סקרטורי (Nonsecretor status, לא מפרש אנטיגן קבוצת דם לנחל נוק)
50-70 שנה	חסור באסטרונג; ניתוח אורוגניטלי; אי נקיטת שתן; ציסטוצלה; נפח שתן שאירתי לאחר התרוקנות; מצב לא סקרטורי; UTI קודם
70 שנה >	קטטר; אי נקיטת שתן; ניתוח אורוגניטלי; ירידה במצב מנטלי; טיפול אנטי-מיקרוביאל

התוויות	
טיפול פומי	יתרונות
נשים צעירות לאחר חידולן הווסת	- למנוע סימפטומים של חידולן הווסת - למנוע אוטוסינפוארטיס - למנוע מחלת לב איסכמית - למנוע UTI
טיפול	יתרונות
נשים מעל גיל 60 שנה	- שיפור סימפטומים שקשורים לאטרופיה רתתית - שיפור אי נקישות שתן מזחיפות (2) - למנוע UTI
התוויות נגד	
מוחלטות	יחסיות
- קריניומה של רירית הרחם - קריניומה של השד - מחלות טרומבואמבוליות - מחלת כבד	- ל"ד גבוהה - סוכרת - אבנים בכיס מרה
קשיים בטיפול רתתי	
הגבלות פיזיות	
טרמור; השמנה; מצב לאחר שבץ מוחי; שיטיון; בעיות פסיכולוגיות; חינוך / התנהגות תרבותית	

בשבועיים שקדמו וחשיפה לקור בשבועיים שקדמו נמצאו קשורים באופן חיובי עם UTI. בנוסף, שתיית מיץ חמוציות ונטילת ויטמין C הגנו באופן חלקי מפני UTI².

מחקר מרה-בקה השווה 149 נשים לאחר חידולן הווסת עם היסטוריה של UTI חוזר לעומת 53 נברקות ביקורת ללא היסטוריה של UTI שהותאמו לפי גיל. במסגרת המחקר נבדקו גורמי סיכון בנשים בריאות, ללא קטטר, ושלא מצויות במסדות. שלושה גורמים נמצאו קשורים באופן מובהק ל-UTI חוזר: אי נקישות שתן (41 אחוז מקבוצת המקרים לעומת תשעה אחוזים מנברקות הביקורת, $p < 0.001$), קיום ציסטוצלה (cystocele, 19 אחוז לעומת 0 אחוז, $p < 0.001$) ונפח שתן שאריתי לאחר התרוקנות (28 אחוז לעומת שני אחוזים, $p < 0.000008$). בעזרת אנליזה רב משתנית נמצא כי אי נקישות שתן ($p = 0.0009$), OR 5.79; 95% CI 2.05 – 16.42; $p = 0.0009$) היסטוריה של UTI לפני חידולן הווסת (OR, 4.85; 95% CI: 1.7 – 13.84; $p < 0.003$) ומצב לא סקטורטי חוזר בנשים לאחר חידולן הווסת³ (OR, 2.9; 95% CI: 1.28 – 6.25; $p = 0.005$).

ג'קסון ושות'4 בדקו את שיעור ההיארעות וגורמי הסיכון לדלקת חריפה של שלפוחית השתן (acute cystitis) בקרב נשים לאחר חידולן הווסת עם וללא סוכרת והשפעה האפשרית של אסטרוגן בנשים אלו.

לאורך תקופת מעקב של 1,773 שנות אדם, תועדו 138 מקרי UTI סימפטומטיים (היארעות 0.07 לשנת אדם). גורמים בלתי תלויים אשר מנבאים זיהום הם סוכרת תלנית אינסולין (95% CI 1.7-7.0) והיסטוריה של UTI (יחס סיכון עבור שישה זיהומים או יותר = 6.9, 95% CI 3.5 – 13.6).

לעומת זאת, קשר גבולי נמצא עבור היסטוריה של שימוש בחודשים האחרונים בקדם אסטרוגן רתתי (יחס סיכון = 1.8, 95% CI 1.0 – 3.4) והיסטוריה של בכליות (יחס סיכון = 1.95, 95% CI 0.9-3.5). לא נמצא קשר בין דלקת חריפה של שלפוחית השתן לבין פעילות מינית, אי נקישות שתן, לידות, השתנה לאחר קיום יחסי מין, יובש ברתתי, שימוש במיץ חמוציות, פלורת חיידקים ברתתי ונפח שתן שאריתי בשלפוחית לאחר התרוקנות.

מור ושות' מצאו במחקרם כי קיום יחסי מין לאחרונה, כפי שתואר קודם בנשים צעירות, קשור באופן חזק ל-UTI בנשים בריאות לאחר חידולן הווסת⁵.

גורמי הסיכון החשובים ביותר ל-UTI הם גיל מבוגר, שהות במסדות, הימצאות קטטר שתן וירידה במצב תפקודי⁶. הסיכון ל-UTI עולה דרמטית עם השימוש בקטטר.

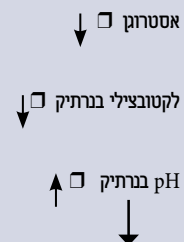
נוכחות חיידקים בשתן נמצאה כמעלה תמותה בקשישים. במחקרים שנערכו באוכלוסיות יזנים, פינים ואמריקאים נמצא כי יש קשר בין UTI לירידה באריכות ימים⁸⁻¹⁰. קשישים עם UTI סבלו ממגוון מחלות שהן לא UTI שאפשר כי הגבירו את רגישות המטופלים לזיהומים ולתמותה. נורדסטם ושות' בדקו אוכלוסיית מטופלים קשישים והשוו את אריכות הימים שלהם ביחס לנוכחות חיידקים בשתן¹¹. לא נמצאה עלייה בתמותה במטופלים בריאים עם בקטריווריה. בקטריווריה כשלעצמה לא נמצאה כגורם סיכון לתמותה במטופלים עם תחלואה. נוכחות חיידקים בשתן נמצאה קשורה עם תמותה, אך לא היוותה הגורם למות.

גורם חשוב נוסף בנשים לאחר חידולן הווסת הוא החשיבות הפוטנציאלית של חסר באסטרוגן על התפתחות בקטריווריה. נשים לאחר חידולן הווסת מצויות לרוב עם סימפטומים של מערכת המין והשתן, למחיצתן הפרעות במערכת המין והשתן ו-29 אחוז עם אי נקישות שתן¹².

חידולן הווסת מאופיין בירידה מובהקת בהפרשת אסטרוגן מהשלוחות, שלרוב מלווה באטרופיה של הרתתיק, המאופיין ביובש של הרתתיק, בנייד, בכאב בקיום יחסי מין (dyspareunia) ובאי נקישות שתן. התמונה לעתים דומה ל-UTI^{13,14}.

אסטרוגן מעודד את הפרוליפרציה (שגשוג) של לקטובציליים (lactobacillus) באפיתל הרתתיק, מוריד את רמת ה-pH ומונע קולוניזציה (התיישבות) של Enterobacteraceae ברתתיק, שהם הפתוגנים העיקריים במערכת השתן. תרשים 1 מתאר את הקשר בין אסטרוגן והפלורה של הרתתיק וכן הפתופיזיולוגיה של זיהומים בדרכי השתן בקשישות¹⁵.

תרשים 1. מתאר את הקשר בין אסטרוגן והפלורה של הרתתיק וכן הפתופיזיולוגיה בדרכי השתן בקשישות¹⁵ (1a)



בנוסף, העודד אסטרוגן גורם לירידה בנפח שרידי הרתתיק, מה שמוביל לדפיון הליגננטים (הרצעות) אשר מחזיקות את רצפת האגן והשלפוחית, ולפיכך להתפתחות צניחה של איברי האגן. קיקוביק ושות'¹⁶ מצאו כי שימוש בקדם רתתיק הוריד את התלולות האורו-גניטליות שקשורות עם אטרופיה רתתית.

מחקר מבוקר אחר, רנדומלי, כפול סמיות הראה כי טיפול באסטרוגן ברתתיק הוא בעל השפעה דרמטית על UTI חוזר בנשים לאחר חידולן הווסת. על פי תוצאות המחקר, נמצא כי שיעור היארעות UTI בנשים שקיבלו אסטרוגן רתתיק ירד ל-0.5 מקרים לשנה בהשוואה ל-5.9 מקרים לשנה בנשים שטופלו בפלצבו. בנוסף, לאחר חודש של טיפול, לקטובציליים נמצאו ב-60 אחוז מהנשים בקבוצת הטיפול לעומת 0 אחוז מהנשים בקבוצת הביקורת, וה-pH ירד מ- 5.5 ± 0.7 לפני הטיפול ל- 3.6 ± 1.0 אחרי הטיפול¹⁷.

מספר שנים אחר כך, תוצאות דומות התקבלו במחקר של אריקסון, בעזרת שימוש בטבעת אסטרוגן רתתיק¹⁸. במחקר זה, נשים בקבוצת האסטרוגן נמצאו עם ירידה מובהקת בתדירות הסימפטומים של מערכת המין והשתן, כמו יובש ברתתיק ואי נקישות שתן מסטרוס ומדחיפות, ולאחר 36 שבועות של מחקר, 45 אחוז מהנשים אשר קיבלו אסטרוגן היו חופשיות מ-UTI, בהשוואה ל-20 אחוז מהנשים אשר טופלו באינבו.

יש לציין כי נכון לעכשיו קיימת מחלוקת בספרות. לדוגמה, מחקר אחר הראה כי נרות רתתיקים (pessary) המכילים אסטרוגן פחות יעילים מטיפול פומי במקרודנטין במניעת בקטריווריה בנשים לאחר חידולן הווסת. מחקר זה גם הדגים את כשלון הנרות הרתתיקים המכילים אסטרוגן בשמירה על הלקטובציליים ברתתיק והורדת ה-pH בנשים אל¹⁹.

ברואן ושות'^{10,3} העריכו את השפעת הטיפול ההורמונלי על תדירות UTI ובדקו

מהם גורמי הסיכון הפוטנציאליים. במסגרת המחקר נאספו נתונים מתוך Health and Estrogen/Progestosterone Replacement Study, מחקר רנדומלי, סמוי, שברק השפעת טיפול הורמונלי על מחלת לב כלילית בקרב 2,763 נשים לאחר חידול הווסת בגילאי 44-79 שנה עם מחלת לב כלילית. תדירות UTI היתה גבוהה יותר בקרב הקבוצה שקיבלה טיפול הורמונלי (0.625 מ"ג אסטרוגן מצומד + 2.5 מ"ג מדורקסי פרוגסטרון אצטט או אינבו, לאחר 4.1 שנים בממוצע). ההבדלים לא היו מובהקים סטטיסטית.

גורמי סיכון מובהקים ל-UTI שנמצאו באנליזה רב משתנית היו: נשים סוכרתיות בטיפול (איןסולין 1.81, 95% CI, 1.4 - 2.34); טיפול פומי גידור בנרתיק (OR 1.44, 95% CI, 1.09 - 1.9); בריאות ירודה (OR 1.34; 95% CI, 1.14 - 1.57); ואי נקטת שתן בשל דחיות (OR 1.63, 95% CI, 1.07 - 2.5). מקרי UTIs בשנים שקדמו נמצאו קשורים עם UTI (OR 1.51, 95% CI, 1.30 - 1.75) ועם מספר אפידורות של UTIs (OR 7.00, 95% CI, 5.91 - 8.92) (OR 18.51, 95% CI, 14.27 - 24.02).

בנוסף, על פי מחקר Hearnth & estrogen/progestin replacement study טיפול הורמונלי פומי לא הוריד את תדירות האירועים של UTI בהשוואה לקבוצת הביקורת. ג'קסון ושות' לא מצאו כי שימוש באסטרוגן נרתיקי או פומי הגן מפני UTI חוזרים.⁴

לסיכום, יעילות אסטרוגן במניעת UTI בנשים לאחר חידול הווסת נותרה במחלוקת. כיום, ההמלצה המקובלת לשימוש באסטרוגן (נרתיקי ולא פומי) היא בנשים לאחר חידול הווסת, בעיקר כאלו עם זיהומים של חיידקים אורו-פתוגנים אשר עמידים למספר תרופות (multi-drug resistant), מה שמגביל את אפשרויות הטיפול ויעילות טיפול אנטי-מיקרוביאלי מניעתי ובנשים עם סימפטומים שקשורים באטרופיה נרתיקית.³

העלייה המדאיגה במספר אורו-פתוגנים אשר עמידים לתרופות מעלה את הצורך במציאת אסטרטגיות חלופיות. אחת מהן היא השבת הפלורה הנורמלית של הנרתיק בעזרת פרוכיוטיקה. אפשרות אחרת היא שימוש במרכיב אחר אשר מתחרה על הקשירה של חיידקים לקולטנים באפיתל דרכי השתן. למרבה הצער, אף אחת משיטות אלו לא נמצאה יעילה, אולם יש מספר עדויות ליעילות פרוכיוטיקה וחמוציות במניעת UTI.

רייד ושות'²¹ מצאו דרך למנוע זיהום של אורופתוגנים בעזרת לקטובצילוס in vitro ובעזרת מספר מחקרים קליניים הראו כי L-1 L. rhamnosus Gr-1 fermentum-Rc מסוגלים להתיישב בנרתיק, שלב ראשון במניעת בקטריוריה עדיין יש צורך ביותר מחקרים, בעיקר קליניים, כדי לקבוע תפקיד פרוכיוטיקה במניעת UTI.

אפשרות אחרת היא שימוש בחמוציות. מיץ חמוציות מכיל proanthocyanidin אשר יכול למנוע התיישבות (colonization) של E.coli במקוהות הנרתיק ולהוריד תדירות בקטריוריה.²²

מקמורדו ושות'²³ השושו במחקר מבוקר רנדומלי בקרב קשישות את יעילות קפסולות חמוציות לעומת טיפול בטרומיטופרימ (Trimethoprim) במניעת UTI. התקופה עד להופעת הישגת ראשונה של UTI לא היתה שונה בצורה מובהקת בין שתי הקבוצות. בנוסף, טרימטופרימ נמצא עם יתרון מועט, בהשוואה לחמוציות, במניעת UTI חוזר בנשים מבוגרות יותר אך גם נמצא עם יתרון תופעות לוואי ומקרים של הפסקת טיפול.

אולם, רק מעט מחקרים קליניים נערכו ובקבוצות אוכלוסיה קטנות והטרוגניות נמצא יתרון לשימוש בחמוציות, מיץ או כמוסות, במניעת בקטריוריה.

קיים רק מחקר אחד²⁴ אשר בדק את אוכלוסיית קשישות עם בקטריוריה אסימפטומטית ומצא ירידה מובהקת בבקטריוריה ופיווריה (pyuria) בנשים אשר קיבלו מיץ חמוציות בהשוואה לנשים שקיבלו אינבו. אולם, כיוון שאין צורך בטיפול בבקטריוריה אסימפטומטית, לא ברור מהי החשיבות הקלינית של מחקר זה.

בסיכומי של דבר, בקטריוריה באופן כללי ואסימפטומטית באופן ספציפי היא ממצא שכיח הן בנשים בריאות לאחר חידול הווסת והן בנשים שמאושפות במוסדות. גורמים אורולוגיים, כמו אי נקטת שתן, קיום דרגה כלשהי של ציסטוצלה ונפח שתן שארית לאחר התרוקנות, יחד עם UTI קודם ומצב לא סקרטורי, קשורים עם UTI חוזר באוכלוסיה זו.

מספר מחקרים הדגימו קשר בין בקטריוריה לסוכרת ויחסי מין. תפקיד אסטרוגן פומי/נרתיקי, יחד עם שימוש בפרוכיוטיקה ולקטובצילוס נותר במחלוקת.

רופ' ראוול ר, מנהל היחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי העמק, עפולה

..... {רשימה ביבליוגרפית}

- Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection, J Infect Dis 2001; 183 (Suppl 1): S74-6.
- Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R, Kandula D, Sobel JD. Urinary tract infection among women aged 40-65: behavioral and sexual risk factors. J of Clin Epidemiol 2001; 54:710-718
- Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. CID 2000; 30: 152-156
- Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infections after menopause: A prospective study. Am J Med 2004; 117: 903-911
- Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD. Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women. J Gen Intern Med 2008; 23(5): 595-9.
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:647-662
- Raz R - Stamm W. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infectionx, CID 1999 28: 723-5
- Dontas A, Kasviki-Charvati P, Papanayiotou P, Marketos S. Bacteriuria and survival in old age. N Engl J Med 1981; 304: 939-943.
- Nordenstam G, Brandberg A, Oden A, Svanborg-Eden C, Svanborg A. Bacteriuria and mortality in an elderly population. N Engl J Med 1986; 314: 1152-1156.
- Platt R, Polk B, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary tract infection. N Engl J Med 1982; 307: 637-642.
- Nordenstam G, Sundh V, Lincoln K, Svanborg A, Svanborg-Eden C. Bacteriuria in representative population samples of persons aged 72 - 79 years. Am J Epidemiol 130: 1176 - 1186.
- Prevalence of genitor-urinary symptoms in the late menopause. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63: 257-60.
- Haspels AA, Luisi M, Kocovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. Maturitas 1981; 3:321-7
- Thomas TM, Plymat KR, Blannin J et al. Prevalence of urinary incontinence. Br Med J 1980; 281: 1243-5
- Raz R, Intravaginal estriol and the bladder. JAMA 1999; Chapter 24 pages 1-3, The millennium review 2000. The management of the menopause.]
- Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojevic S et al. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. Maturitas 1980; 2: 275-82
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med. 329(11): 753-6, 1993.
- Eriksen RS. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1072-9
- Raz R, Colodner R, Rohana Y, Batino S, Rottensterich E, Wasser I, Stamm W Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. CID 2003; 36:1362-8
- Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. Urinary tract infections in postmenopausal women: Effect of hormone therapy and risk factors.
- Reid G, Burton J. Use of lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. Microbes Infect 2002; 4(3): 319-24
- Raz R. Urinary tract infection in elderly women. Antimicrob Agents 1998; 10:177-179
- MaMurdo T, McMurdo M.E.T., Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimetoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. J of Antimicrob Chemot. 2009; 63: 389-395.
- Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. JAMA 1994; 271:751-4.

דלקת ריאות נרכשת בקהילה

על צורתה החדה של דלקת הריאות בחולה עם מנגנון חיסוני תקין - מניעה, אבחון וטיפול בבית או בבית החולים

פרופ' מיכאל דן

דלקת ריאות הנרכשת בקהילה היא מחלה נפוצה העלולה להיות קטלנית בעיקר בחולה הקשיש והכרוני. משקלה היחסי של המחלה כאחד הגורמים העיקריים לתמותה וזהומית בארצות המפותחות לא השתנה רבות מאז שויליאם אוסלר הכתירה ב-1901 כשר המוות ("Captain of the Men of Death"). בשגרה, האבחנה נקבעת על פי התסמינים, הממצאים בבדיקת הגוף וצילום חזה. הטיפול הוא לרוב אמפירי ותלוי בקביעה המדויקת של נסיבות התרחשותה של המחלה: ההגדרה של דלקת ריאות נרכשת קהילה משמעה שהמחלה הופיעה באדם שאינו שוהה ולא שוהה בחודשים הקודמים בבית חולים או במוסד סיעודי. החלטה חשובה אחרת, הנוגעת בידי הרופא הראשוני, היא שאלת מסגרת הטיפול: בבית או בבית החולים.

הגדרות

דלקת ריאות מהקהילה מוגדרת במונח מסוים על פי מה שהיא לא: אין מדובר בדלקת ריאות שהופיעה אצל אדם שנחשף למערכת הרפואית, כגון אשפוז בבית חולים או במוסד סיעודי. במקרה זה אנו דנים בדלקת ריאות הקשורה למסגרת רפואית (Health care associated pneumonia) או דלקת ריאות שנרכשה בבית חולים (Hospital acquired pneumonia).

דלקת ריאות הקשורה למסגרת רפואית מוגדרת כדלקת ריאות בחולה עם אחד מגורמי הסיכון הבאים: אשפוז בבית חולים למשך יומיים לפחות ב-90 הימים הקודמים להופעת דלקת הריאות; שהייה במוסד סיעודי ב-90 הימים הקודמים; קבלת טיפול תוך-ורידי (של אנטיביוטיקה או כימותרפיה) בקהילה ב-30 הימים הקודמים; טיפול בפצע בבית ב-30 הימים הקודמים; ביקור במרפאה בבית חולים או קבלת טיפול דיאליזה ב-30 הימים הקודמים; קיומו של קרוב משפחה הנשא חיידקים עמידים.¹

דלקת ריאות שנרכשה בבית חולים מוגדרת ככזאת אם הופיעה תוך כדי אשפוז של יומיים לפחות בבית חולים. בדלקת ריאות העונה להגדרות אלו קיימת סבירות גבוהה יותר שהמחלה היא חיידק עמיד לאנטיביוטיקה מאשר בדלקת ריאות מהקהילה. לפיכך, דלקת ריאות אינה יכולה להיות מוגדרת כ"דלקת ריאות שנרכשה בקהילה" אם קיים אחד מגורמי הסיכון המפורטים לעיל.

המושג "דלקת ריאות" יתייחס להלן לדלקת ריאות שנרכשה בקהילה אלא אם יצוין אחרת. דיון זה יוגבל לצורה החדה של דלקת הריאות בחולה עם מנגנון חיסוני תקין ולא יעסוק לפיכך בשחפת הריאות או במחלות מזדמנים כגון פנאומוציטיס.

המחוללים

רשימת המחוללים הגורמים לדלקת ריאות מהקהילה היא ארוכה אך רוב המקרים נגרמים על ידי מספר מצומצם יחסית של חיידקים או גופים (טבלה 1). הנתונים לגבי היעור היחסי של מעורבות המחוללים השונים בדלקת ריאות משתנים בהתאם למידת החומרה של המחלה (כזאת המאפשרת טיפול בקהילה, או מצריכה אשפוז), היקף השימוש בשיטות האבחון השונות (תרבית, סרולוגיה, איתור אנטיגנים, שיטות מולקולריות) ומאפיינים אפידמיולוגיים של החולים (גיל, מחלות רקע, חשיפה מקצועית, אזור גיאוגרפי וכו'). רוב המחקרים שבדקו שכוחות של מחוללים שונים נעשו על חולים שאושפזו בגלל מחלתם.

במחקרים שבהם נעשה ניסיון מקיף לאיתור המחוללים הם זהו אצל כ-50 אחוז עד כ-80 אחוז מהחולים. בשני אחוזים עד 11 אחוז מהמקרים הדלקת נגרמת בו-זמנית על ידי שני מחוללים או יותר.² לפיכך, גילוי של מחולל אחד אינו מבטל נכחותם של מחוללים נוספים באותו חולה. הגורם השכיח ביותר הוא סטרפטוקוקוס פנאומוניאה (*Streptococcus pneumoniae*). שכיחים יחסית הם גם המחוללים הגורמים לדלקת ריאות אטיפית (*Atypical pneumonia*): מיקופלסמה פנאומוניאה (*Mycoplasma pneumoniae*) וקלמידופילה (כלמדיה) פנאומוניאה (*pneumoniae Chlamydophila*) ולגיזנלה פנאומופילה (*Legionella pneumophila*). בקבוצה זאת של מחוללי דלקת ריאות אטיפית יש לכלול גם את כלמידופילה (כלמדיה) פסיטסי (*Chlamydophila psittaci*), קוקסיאלה ברנטי (*Coxiella burnetii*), הגופים הנשימתיים ומחולל הטולרמיה (*Francisella tularensis*). מבין המתגים הגורם-שליימי, המופילוס אינפלואנזה (*Haemophilus influenzae*) הוא הנפוץ יותר, בעוד שחיידקים שוכני מעיים (*Enterobacteriaceae*) ופסאודומונס אארוגינזה (*Pseudomonas aeruginosa*) מעורבים לעתים לא-שכיחות עד נדירות ומתגלים בעיקר באנשים עם מחלת ריאות כרונית ושתיניים (קלביאלה פנאומוניאה). בישראל, סטפילוקוקוס אוראוס (*Staphylococcus aureus*) גורם לדלקת ריאות בעיקר כמזהם משני אחרי מחלת השפעת.³ המחוללים הנגיפיים הנפוצים ביותר הם נגיפי השפעת (*influenza*), נגיפי אדנו (*adenovirus*), נגיפי פאראינפלואנזה (*parainfluenza*, *respiratory syncytial virus*) ונגיפי קורונה (*coronavirus*). זיהומים אחרים היכולים לערב את הריאות כגון טולרמיה (*tularaemia*), היסטופלסמוזיס (*histoplasmosis*) וקוקסידיוידומיקוזיס (*coccidioidomycosis*), הם נדירים ביותר/ לא קיימים בישראל אלא באנשים שהגיעו מאזור אנדיז.

במחקר שנערך בשווייץ בקרב חולים שלא נזקקו לאשפוז, אותרו מחוללים בכ-55 אחוז מהמקרים כאשר סטרפטוקוקוס פנאומוניאה נותר הגורם הנפוץ ביותר (20 אחוז מהמקרים) ואחריו מיקופלסמה פנאומוניאה (13.5 אחוז), נגיפי שפעת (9.5 אחוזים), כלמידופילה (5.3 אחוזים) וקוקסיאלה ברנטי (2.4 אחוזים); לגיזנלה אובחנה רק ב-0.6 אחוזים מהמקרים.⁴ במחקרים אחרים על חולים שלא נזקקו לאשפוז, נמצא שיעור גבוה יותר של כל אחד מהזיהומים על ידי מיקופלסמה פנאומוניאה וכלמידופילה פנאומוניאה מאשר זיהומים פנאומוקוקים.^{5a, 5b}

קיימים גורמי סיכון ומחלות רקע המעלים את הסבירות לנכחות מחוללים מסוימים (טבלה 2). גורם הסיכון העיקרי לתחלואה פולשנית על ידי סטרפטוקוקוס פנאומוניאה הוא העישון. מחולל זה נפוץ יותר בקרב קשישים וחולים עם מחלות כרוניות. מיקופלסמה פנאומוניה מצוי בעיקר בחולים שגילם נמוך מ-50 שנה והוא נוטה להופיע בהתפרצויות כל חמש-שש שנים. לגיזנלה נפוצה יותר בחולים עם דלקת ריאות קשה ונדירה כשמדובר בדלקת קלה. התחלואה בלגיזנלה קשורה קשר הדוק לחשיפה למקורות מים על צורותיהם השונות: מערכת מיוז אויר בבתי מלון ובבניינים אחרים, מקלחות, מזרקות וכו'. קדחת Q נרכשת אחרי חשיפה לחיות משק, חתולים אחרי המלטה, אבק. פסטיקוידס נרכשת מתוכינים ומבעלי כנף אחרים (טבלה 2).

ביטוי קליני ומהלך המחלה

התסמינים העיקריים של דלקת הריאות כוללים שיעול שיכול להיות יבש או

ייצרני, קוצר נשימה, כאב חזה שמתגבר בשאיפה ("כאב פלאוריטי"), צמרמורת, חום ותשישות. בדיקת הריאות תגלה לרוב עמימות בניקוש; באזנה לריאות ישמעו נשימה ברונכאלית, פצפוצים, חרחורים, שפשוף פלאורלי, וכן רטט (tactile fremitus) במישוש.

דלקת ריאות לא-טיפוסית (אטיפית) – מושג זה הוטבע ב-1934 ונועד לתאר צורה שונה של דלקת ריאות עם מאפיינים תסמיניים, אפידמיולוגיים ומחוללים ייחודיים המבדילים אותה מדלקת הריאות האוטנית (לוברית) הטיפוסית⁸. דלקת הריאות האטיפית היא למעשה מחלה מערכתית עם מעורבות ריאתית ועל כן היא כוללת גם תסמינים חוץ-ריאתיים. דלקת זאת שכיחה יותר במקרים שאינם זקוקים לאשפוז וחלקה גדול יותר בקרב צעירים. חולים עם דלקת ריאות אטיפית נוטים פחות להתלונן על קוצר נשימה וצמרמורת, והממצא של נשימה ברונכאלית הוא פחות שכיח⁵. הביטויים החוץ-ריאתיים משתנים בהתאם למחולל: זיהום על ידי לגיונלה מלווה בכאב ראש, בלבלול, הכרה מטושטשת, ברדיקריה יחסית, כאב בטן, שלשול מימי, רמות נתרן ורחון נמוכות בדם (היפונטרמיה, היפופוספטמיה), ערכי CRP גבוהים במיוחד (< 30 יח'), עלייה קלה ברמות אנזימי הכבד, ממצא מיקרוסקופי של דם בשתן (המטוריה), עלייה קלה ברמות קראטינין ורמות גבוהות של אנזימי שרירים (CPK, אלדולז).

זיהום על ידי מיקופלסמה פנאומוניה מתבטא בתסמינים של דרכי הנשימה העליונות (דלקת לוע, אוזניים), תפרחת עורית (erythema multiforme), שלשול מימי ללא כאב בטן וכילי גבוה של אגלוטינינים קרים ברוב החולים (כ-75 אחוז).

בזיהום על ידי כלמידופילה פנאומוניה קיימת לעתים קרובות דלקת גרון (לרינגיטיס), דלקת לוע ולעתים פחות שכיחות כאב אוזניים וכאב שרירים. כמו כן ניתן לצפות בעלייה קלה ברמות אנזימי הכבד. חולה בקדחת Q מתלונן לעתים קרובות על כאב ראש, קיימת ברדיקריה יחסית ויש עלייה קלה באנזימי הכבד. בפסטיקוזיס (Psittacosis) יכולה להיות תפרחת מקולו-פפולרית ויש ברדיקריה יחסית. הממצאים הרנטגניים אינם ייחודיים בדלקת ריאות אטיפית⁸. מחברים אחרים מטילים ספק ביחודיות הקלינית של דלקת הריאות האטיפית².

דלקת ריאות משאיפה (Aspiration pneumonia) – שכיחה יותר בחולים קשישים, כאלה עם הפרעות בליעה, פרקוסים, הכרה ירודה. הדלקת מופיעה באזורי הריאות הנמוכים ביותר בעת השאיפה. המחוללים הנפוצים ביותר הם מתנים גרם-שליליים, כולל המופילוס אינפלואנזה וכן סטפילוקוקוס אוראוס. בניגוד למקובל בעבר, חיידקים אנאארוביים ממלאים תפקיד מוצמצם כשאיין עדות למחלת חניכיים או הפרעות בתנועתיות של הושט⁹.

ביטויים ריאתיים בשפעת – במהלך השפעת יכול הנגיף לתקוף את הריאות באופן ראשוני ולגרום לדלקת ריאות נגיפית ו/או להכשיר את הקרקע לדלקת ריאות חיידקית משנית. דלקת הריאות הנגיפית הראשונית נפוצה בעיקר בקרב חולים עם מחלות לב וריאה כרוניות. המחלה מתחילה בתסמיני השפעת המוכרים אך במהרה מתווספים אליהם קוצר נשימה, כחלון והיפוקסיה. בצילום חזה יתגלו בדרך כלל תסנינים מפורזים, דו-צדדיים ללא סימני התמצקות. תרבות הכיח לא תצמיח חיידקים משמעותיים אלא את נגיף השפעת, וכצפוי, לא תהיה תגובה לאנטיביוטיקה. מהלך המחלה יכול להיות חמור ואף קטלני, אך בימינו צורה זאת של דלקת ריאות היא נדירה.

קיימת גם צורה יותר ממוקמת של דלקת הריאות הנגיפית עם תחזית טובה. דלקת הריאות החיידקית המשנית מופיעה כארבעה ימים עד 14 יום אחרי אירוע שפעת רגיל לכאורה, בעיקר בחולים קשישים או הסובלים ממחלות כרוניות וביטוייה אינם שונים מאלה של כל דלקת ריאות חיידקית אחרת. המחוללים העיקריים הם סטרפטוקוקוס פנאומוניה, המופילוס אינפלואנזה וסטפילוקוקוס אוראוס (גורם נדיר לדלקת ריאות בקהילה בנסיבות רגילות). התגובה לאנטיביוטיקה היא טובה והתמותה נמוכה^{9א}.

התחזית של דלקת ריאות קלה המטופלת בקהילה היא טובה מאוד ושיעור התמותה מזערי (<1%). התמותה של חולים שמצבם מצריך אשפוז היא גבוהה יותר, כ-14 אחוז בממוצע. התחזית של דלקת ריאות פנאומוקוקית בחולים

עם תרבויות דם חיוביות חמורה יותר בהשוואה לחולים עם תרבויות דם עקרות, עם שיעורי תמותה עד 20 אחוז¹⁰. גורמי הניכוי למחלה קטלנית כוללים גיל מעל ל-65 שנה, הימצאות מחלת ריאות כרונית, דירוג APACHE גבוה וצורך בהנשמה מכאנית. כמחצית ממקרי המוות נובעים מהחמרה של מחלה כרונית נלווית¹¹.

אבחון

האפשרות של דלקת ריאות עולה בחולה עם תסמינים חדים של דרכי הנשימה כולל שיעול, ייצור כיח, קוצר נשימה, כאב בחזה שמתגבר בנשימה עמוקה ("פלאוריטי") וחום. כיוון שתסמינים אלה אינם ייחודיים לדלקת ריאות וגם הממצאים בבדיקת הגוף יכולים להטעות, חשוב לאשר את האבחנה באמצעות צילום חזה⁷. הממצא של התמצקות אוטנית (lobar consolidation) אופייני יותר לדלקת ריאות טיפוסית, בעוד שתסנינים ממושטים נפוצים יותר בדלקת אטיפית, אך כל סוגי המחוללים הנפוצים יכולים לגרום לשתי הצורות הרנטגניות. בשעות הראשונות אחרי הופעת התסמינים, צילום החזה יכול להיות עדיין תקין. הקביעה שמדובר בזיהום שרכש בקהילה תיעשה על בסיס שלילת גורמי הסיכון לדלקת ריאות הקשורה למסגרת רפואית (ראו "הגדרות").

קביעת חומרת המחלה

דירוג חומרת המחלה אצל החולה הוא הבסיס להחלטה לגבי היקף הבירור הנדרש, המשטר האנטיביוטי הנחוץ והזדקקות לתמיכה נשימתית. מעבר לזאת, דירוג חומרת המחלה יסע להחליט לאלתר האם הטיפול בחולה יעשה בבית תוך מעקב מרפאתי או שיש לאשפוז. קביעת חומרת המחלה מתבססת על ארבע מערכות של נתונים: נתונים דמוגרפיים, מחלות כרוניות, ממצאים בבדיקת הגוף, תוצאות בבדיקת מעבדה וצילום חזה. קיימות מספר שיטות לדרג את חומרת המחלה והשימוש בהן אינו בא במקום שיקול הדעת הקליני של הרופא אלא נועד להיות כלי עזר בקבלת החלטות.

השיטה הידועה ביותר היא PSI (Pneumonia Severity Index) המנקרת את חומרת המחלה על סמך נוכחותם של 20 נתונים ומסווגת את המקרים לחמש דרגות חומרה על פי הניקוד שנצבר¹². זוהי שיטה מורכבת ומסורבלת במידת מה שניתן לבצע רק במסגרת בית חולים. שיטת דירוג פשוטה יותר, CURB 65 criteria, פותחה על בסיס ממצאי האגודה הבריטית למחלות החזה של מאפיינים מנבאי חומרה ("adverse prognostic features"). אמינות השיטה נבדקה בהצלחה במספר מחקרים והיא כוללת חמישה מאפייני חומרה שכל אחד

טבלה 1. מחוללים שכיחים בדלקת ריאות הנרכשת בקהילה

המחולל	שכיחות בארצות מתועשות*	שכיחות בישראל**
סטרפטוקוקוס פנאומוניה	10%-48%	42.8%
מיקופלסמה פנאומוניה	7%-22%	29.2%
כלמידופילה פנאומוניה	3%-13%	17.9%
המופילוס אינפלואנזה	2.7%-11%	5.5%
סטפילוקוקוס אוראוס	0.5%-2%	0.3%
מורקסלה קטרליס	0.2%-3%	2%
לגינלה	1%-8%	16.2%
חיידקים שוכני מעיים (Enterobacteriaceae)	1%-3%	0%
פסאודומונס	0%-2%	0.3%
חיידקים אנאארוביים	1.2%-16%	1.7%
נגיפים	1%-23%	10.1%
כלמידופילה פסיטטי	0%-1%	1.7%
קוקסיאלה ברנטי	0.5%-1%	5.8%
מחוללים אחרים	0.7%-3%	6%

*מקור: מובאה 2. **מקור: מובאה 3.

ל.א. – לא נבדק

גורם סיכון/ מחלת רקע	מחוללים
מחלת ריאות כרונית, עישון	המופילוס אינפלאנזה, פסאודומונס אארוגינזה, לגיונלה, פנאומוקוקוס, מורקסלה קטרליס, כלמידופילה פנאומוניה
ברונכיטקטיות	פסאודומונס אארוגינזה, בורקהולדיה טפסיה (Burkholderia cepacia), סטפילוקוקוס אוראוס
שאפה (aspiration)	חידקים שוכני מעיים, חידקים אנאארוביים,
חסימה בסימפונות	חידקים אנאארוביים, פנאומוקוקוס, המופילוס אינפלאנזה, סטפילוקוקוס אוראוס
מורסה ריאתית	חידקים אנאארוביים, סטפילוקוקוס אוראוס, מיקובקטריום שחפתי, מיקובקטריום אחר
שיעול מתמשך מעל לשבועיים	בורדטלה פרטסיס (שעלת)
בתקופת פעילות השפעת	גניף השפעת, פנאומוקוקוס, סטפילוקוקוס אוראוס המופילוס אינפלאנזה,
חשיפה לתוכים, יונים, תרנגולי הודו	כלמידופילה פסיטי
חשיפה לקמח ונזיל גוף של ארנבות, שועלים, סנאים	טולרמיה
חשיפה לחיות משק, חתולים אחר המלטה, אבק	קוקסיאלה ברנטי (קדחת Q)
שהייה על אונית שיט או בבית מלון בטבעיים הקודמים	לגיונלה
שהייה בדרום-מערב ארה"ב	פטריית קוקסידיאויס (Coccidioides), גניפי הנטה
שהייה במזרח ארה"ב (העמקים של נהרות מיסיסיפי ואוהיו), חשיפה שם ללשלת עטלפים	פיטריות היסטופלסמה
שהייה בדרום-מזרח ובמזרח אסיה, אוסטרליה הטרופית, מרכז ודרום אמריקה	בורקהולדיה פסאודומללי (Burkholderia pseudomalle)
שתיית	פנאומוקוקוס, חידקים אנאארוביים, קלבסיאלה, מיקובקטריום שחפתי
הזרקת סמים לווריד	סטפילוקוקוס אוראוס, חידקים אנאארוביים, מיקובקטריום שחפתי, פנאומוקוקוס
זיהום HIV	פנאומוקוקוס, המופילוס אינפלאנזה, מיקובקטריום שחפתי
מוקדם מאוחר	בנוסף ל"ל גם: פנאומוציסטס, קריפטוקוקוס, אספרגילוס, מיקובקטריום לא-שחפתיים, פסאודומונס אארוגינזה

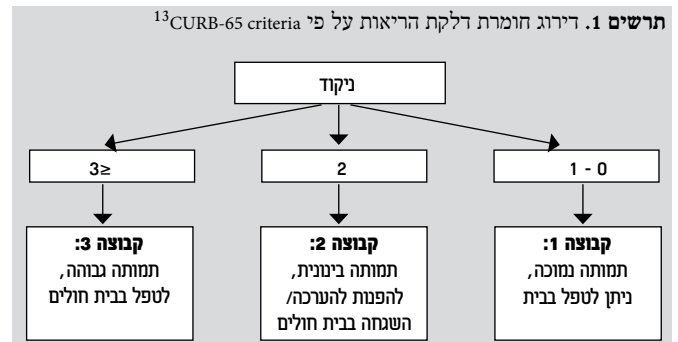
תבחנים מעבדתיים לאיתור המחוללים

הגם שקיימות מספר שיטות מעבדתיות לאתר מחוללים של דלקת ריאות, מלאכת האיתור אינה קלה והתוצאות די מאכזבות. שיטות מסוימות הן בעלות אמינות נמוכה (תרבית כיח ודם), אחרות צורכות זמן עד קבלת התוצאות (סרולוגיה) או שאינן זמינות לכל (ביולוגיה מולקולרית, PCR). משום כך אין המלצה לבצע בדיקות מיקרוביולוגיות כשגרה בקהילה. עם זאת, במידה שהחולה מייצר כיח מוגלת, יש מקום לשלוח דגימה לביצוע משטח גרם ותרבית ולו משיקולים אפידמיולוגיים של איסוף נתונים על תפוצת מחוללים שונים ורגישותם לאנטיביוטיקה.

לחולים המתקבלים לאשפוז מומלץ לבצע בדיקות אנטיגנים בשתן, בדיקת כיח למשטח גרם ולתרבית, תרביות דם ובדיקת נוזל צידרי כולל תרבית⁷. את דגימת הכיח והדגימות אחרות לתרבית יש להפיק לפני תחילת הטיפול האנטיביוטי, אך אסור שהניסיון לקבל את הדגימות יעכב את התחלת מתן האנטיביוטיקה. משטח הגרם אמור לספק מידע הן לגבי החידק השולט והן לגבי איכות הדגימה שהתקבלה (הדגימה נחשבת לטובה, כלומר לא מכילה רוק יתר על המידה, אם רואים במשטח <25 לאוקציטים ו-10 תאי אפיתל בשדה). כאשר יש חשד למחולל גניפי, מומלץ לבדוק נוכחות אנטיגנים של גניפים נשימתיים בנוזל שנשאב מהאף-לוע (nasopharynx). בחולים הנמצאים בסיכון גבוה לחלות בשחפת (מהגרים מאזורים אנדמיים, חולים עם מנגנון חיסוני רעוע, קשישים) יש הממליצים לבצע גם צביעה למתגים יציבי חומצה.

רק במיעוט החולים יהיו תרביות הדם חיוביות (כעשרה אחוזים) אך חשיבותן בכך שנוכחות חידקים בדם היא סמן למחלה חמורה.

שיטה מהירה, קלה לביצוע ובעלת רגישות סבירה היא שיטת האיתור בשתן של אנטיגנים של פנאומוקוקוס ושל לגיונלה. התבחין לאיתור אנטיגן של לגיונלה מגלה רק את האנטיגן של לגיונלה פנאומופילה 1 עם רגישות של 75 אחוז וסגוליות של 90 אחוז. הוא לא יאתר, עם זאת, קבוצות סרולוגיות אחרות של לגיונלה פנאומופילה או זני לגיונלה אחרים. בניגוד למצב בצפון אמריקה ואירופה (עם 88 אחוז), בישראל לגיונלה פנאומופילה 1 אחראית למיעוט המקרים של מחלת הלגיונרים: על פי שני מחקרים קטנים, רק עשרה אחוזים עד 20 אחוז מזיהומי לגיונלה נגרמו על ידי לגיונלה פנאומופילה^{15,14}. חשוב במיוחד להשתמש



מהם שווה נקודה אחת: גיל מעל 65 שנה, מצב בלבולי, רמת שינן $7 \leq$ מילימול/ליטר, $30 \leq$ נשימות לדקה ולחץ דם נמוך ($60/90$ מ"מ כספית)¹³. חולה שצבר 0 או נקודה אחת (אחוז תמותה משוער, 1.5 אחוזים) יכול להיות מטופל בבית; חולה שצבר שתי נקודות (אחוז תמותה משוער, 15 אחוזים), מומלץ להפנות להערכה בבית חולים; חולה שצבר שלוש נקודות ומעלה (אחוז תמותה משוער, $22 \leq$ אחוז) מומלץ לאשפוז בהקדם (תרשים 1). חולה בהלם זיהומי, או כזה שמצבו הנשימתי מחייב הנשמה מכאנית, יאושפו ישירות ביחידה לטיפול נמרץ⁷.

Cunha⁸ מציע מספר רמזים קליניים ומעבדתיים לא-ייחודיים לצורך אבחון של דלקת ריאות אטיפית: תסמינים וממצאים חוץ ריאתיים (ראה "ביטוי קליני ומהלך המחלה"), ברדיקריה יחסית, סיפור של חשיפה למחוללים הרלבנטיים (שהייה במלון בשבועיים שקדמו להופעת הזיהום, מגע עם תוכים, חשיפה לחיות משק או חתולים אחרי המלטה), ממצא של אגלוטינינים קרים. מומחים אחרים אינם מייחסים אותו משקל אבחוני לרמזים קליניים אלה ולדעתם היכולת להיעזר בהם לצורך האבחון היא מוגבלת².

בתבחין בחולים קשים, אצלם שיעור זיהומי לגיונלה גבוה יותר, אך יש לזכור שתבחין שלילי אינו שולל את האבחנה של מחלת הלגיונרים.

רגישות התבחין לאיתור אנטיגן של פנאומוקוקוס בשתן נעה בין 60 ל-90 אחוז, בעוד שהסגוליות מתקרבת ל-100 אחוז. עם זאת יש דיווח על עשרה אחוזים של תוצאות חיוביות שגויות (false positive).

למרות השימוש המתרחב והולך של שיטות מולקולריות (PCR) לאבחון מגוון גדול של מחוללים, שיטות אלו לא מהוות עדיין כלי שגרתי באיתור מחוללים של דלקת ריאות. השיטה של שאיבה מלעורית דרך דופן החזה באמצעות מחט (Percutaneous transthoracic needle aspiration) נחשבת לשיטה בטוחה ויעילה לאיתור מחוללים ברקמת הריאה. עם זאת, השימוש בה אינו נפוץ בשגרה אלא נעשה במצבים יוצאי דופן כאשר האבחנה של דלקת ריאות אינה חד משמעית או שיש חשד במחוללים לא שגרתיים.

בחולה המתאשפז מומלץ לבצע בדיקות מעבדה שגרתיות כגון ספירת דם, אלקטרוליטים, שינן, ריווי חמצן ובהתאם לצורך, גזים בדם. בחולי סוכרת יש למדוד את ערכי הסוכר.

אבחנה מבדלת – זו כוללת דלקת בדרכי הנשימה העליונות, דלקת סימפונות חדה (שאינה מצריכה טיפול אנטיביוטי), אסתמה, אי ספיקת לב, תסחיף ריאתי, מחלה ממארת, מחלה אוטו-אימונית.

טיפול

הטיפול בדלקת ריאות הוא בדרך כלל אמפירי בגלל הקושי לאתר את המחולל(ים) מחד והצורך להתחיל בטיפול לאלתר מאידך (טבלה 3). הניסיון לבחור את האנטיביוטיקה על פי מאפייני הביטוי הקליני של המחלה בחולה המסוים (דלקת ריאות טיפוסית לעומת דלקת ריאות לא טיפוסית) לא הוכיח את עצמו כיוון שהתסמינים אינם סגוליים דיים. נתונים אפידמיולוגיים (התפרצות שפעת) חשיפה לגורמים מסוימים במסגרת התעסוקה או הפנאי (מגע עם בעלי חיים, חשיפה לאבק, שהייה בבית מלון וכו') יכולים לכוון את הרופא להתייחס ביתר דגש למחוללים מסוימים (טבלה 2).

כאשר הטיפול הוא בעיקרו אמפירי, חשוב ביותר להכיר את תבנית הרגישות לאנטיביוטיקה של המחוללים הרלבנטיים כולל ברמה המקומית. בשנים האחרונות היו דיווחים על ירידה בשיעורי הבידודים הפנאומוקוקים הרגישים לפניצילין ולתכשירים אחרים, אם כי לאחרונה חלה התייבבות בתבנית הרגישות של הפנאומוקוקים לפניצילין בעוד שהעמידות למקרולידים המשיכה לעלות⁷. גורמי הסיכון לפנאומוקוקים עמידים כוללים: חשיפה לתכשירי בטא-לקטם בשלושת החודשים הקודמים (הגורם המשמעותי ביותר), גיל >65 שנה, חשיפה לילד המבקר במעון יום, שתיינות, קיומן של מחלות כרוניות נלוות ומצב של דיכוי חיסוני⁷. עם זאת, ההשלכות של עמידויות אלו ברמה הקלינית אינן ברורות ומחקרים הראו שמתן תכשירי בטא-לקטם בדלקת ריאות הנגרמת על ידי פנאומוקוקים עמידים לכאורה הוא יעיל בדרך כלל. מתן אמוקסיצילין-קלבלנט (אוגמנטין) במינון גבוה (2000/125 מ"ג כל 12 שעות) נמצא יעיל גם נגד בידודים שהריכוז המעכב המזערי

MIC (minimal inhibitory concentration) של פניצילין כנגדם היה 8 מ"ג/ליטר¹⁶. מנגד, מתן תכשירי בטא-לקטם לחולים עם אלח דם פנאומוקוקי על ידי בידודים עם MIC < 4 מ"ג/ליטר היה מלווה בתמותה גבוהה יותר וכן בשיעור סיבוכים מוגדלים גבוה יותר בחולי דלקת ריאות.

בגלל הפעילות הטובה של פניצילינים בזהומים על ידי זנים שהוגדרו בזמנו כעמידים, שונו לאחרונה ההגדרות של רגישות/ עמידות סטרפטוקוקוס פנאומניאה לפניצילין. על פי ההגדרות החדשות מ-2008, זנים שבודדו מחולים עם זיהומים שאינם דלקת קרום המוח יסווגו כרגישים עם MIC ≤ 2 מ"ג/ליטר, רגישים חלקית (רגישות ביניים) עם MIC = 4 מ"ג/ליטר, ועמידים עם MIC ≥ 8 מ"ג/ליטר (הגדרות אלו בתוקף כאשר הטיפול בפניצילין ניתן לווריד)¹⁷. עמידות של פנאומוקוקים למקרולידים אינה תופעה נדירה אך משמעותה הקלינית משתנה בהתאם לסוג מנגנון העמידות. בשנים האחרונות הופיעו דיווחים על כשלון קליני של טיפול במקרולידים בדלקת ריאות על ידי פנאומוקוקים עמידים לתכשירים אלה. הקבוצה החדשה של תכשירים מקורבים למקרולידים – הקטולידים (Ketolides) – מגלה פעילות טובה גם כנגד זני פנאומוקוקוס עמידים למקרולידים. עמידות של פנאומוקוקים החלה להופיע גם כנגד הפלואורוקינולונים הנשימתיים (מוקסיפלוקסצין/מגקסין ו-לבופלוקסצין/טבניק) וקיימים כבר דיווחים על כשלון טיפולי בדלקת ריאה על ידי בידודים עמידים.

מומלץ להימנע משימוש בתכשיר אנטיביוטי מסוים אם היתה חשיפה קודמת לתכשיר זה בשלושת החודשים הקודמים או כשקיים שיעור עמידות מקומית של 25 אחוז¹⁸.

בישראל, הפנאומוקוקים רגישים לפניצילין אך קיימת עמידות למקרולידים בהיקף שאינו מבטל: בסקר שבדק את הנשוא בבידודים מהדם אצל ילדים, נמצא שיעור עמידות לפניצילין על פי הקריטריונים הישנים (MIC < 2 מ"ג/ליטר) של 7.5 אחוזים ב-1995-1996 ו-9.2 אחוזים ב-2000-2001¹⁹. נתונים ערכניים יותר מאותו מוסד במרכז הארץ, המתייחסים לבידודי דם מכל הגילאים בשנים 2007-2009, מצביעים על 100 אחוז רגישות לפניצילין על פי הקריטריונים החדשים¹⁷ (לשם השוואה, לפי הקריטריונים הישנים שיעור העמידות היה אחוז אחד ו-14.3 אחוז עמידות לאריתרומיצין (דיווח אישי, פרופ' זמירה סמרה, בית חולים בילינסון). התמונה דומה גם כשמדובר בבידודים מהכזה: 100 אחוז רגישות לפניצילין (דיווח אישי, גב' אורנה שורץ, בית חולים וולפסון).

הנחיות לטיפול בדלקת ריאות הוצאו על ידי מספר איגודים רפואיים בצפון אמריקה ובאירופה^{20,7}. קיים שוני מסוים בין ההמלצות הנובע מהבדלים בשיעורי עמידות של המחוללים הנפוצים לתכשירים אנטיביוטיים ומתן דגש שונה לצורך בטיפול במחוללים מסוימים.

טיפול אמפירי בחולים עם דלקת ריאות שאינה מצריכה אשפוז

ההנחיות המשותפות של האיגוד האמריקאי למחלות זיהומיות והאיגוד האמריקאי למחלות חזה ממליצות על מתן מקרולידי (אזיתרומיצין/אזניל, קלריתרומיצין/

טבלה 3. משטרים אנטיביוטיים אמפיריים בדלקת ריאות⁷

מאפיינים קליניים	המשטרים (המומלצים)
דלקת ריאות שאינה מצריכה אשפוז	
החולה ללא מחלות כרוניות ולא נטל אנטיביוטיקה בשלושת החודשים הקודמים	מקרולידי; דוקסיצילין (פחות מומלץ)
לחולה מחלות כרוניות נלוות (לב, ריאות, כבד, כליות, סוכרת, שתיינות, העדר טחול, מע' חיסון רעונה) או שקיבל אנטיביוטיקה בשלושת החודשים הקודמים	אמוקסיצילין או אמוקסיצילין-קלבלנט או צפלוספורין + מקרולידי; פלואורוקינולון נשימתי
באזורים עם שכיחות גבוהה (>25%) של עמידות פנאומוקוקים ל-מקרולידיים (16 מ"ג/ליטר)	אמוקסיצילין או אמוקסיצילין - קלבלנט או צפלוספורין + מקרולידי; פלואורוקינולון נשימתי
דלקת ריאות שמצריכה אשפוז	
	צפלוספורין + מקרולידי; פלואורוקינולון נשימתי
דלקת קשה המצריכה אשפוז בטיפול נמרץ	צפטריאקסון + אדיתרומיצין או פלואורוקינולון נשימתי
אפשרות שהמחולל הוא פסאודומונס (חולה ריאות כרוני - ברונכיטקטיות)	תכשיר אנטי-פסאודומוני (צפטדיים, פיפרצילין-טזובקטם) + ציפופלוקסצין או לבופלוקסצין

טבלה 4. מינונים של תכשירים אנטיביוטיים בשימוש לדלקת ריאות

התכשיר	המינון היומי
אמוקסיצילין (Amoxicillin/Moxypen)	1,000-500 מ"ג 3 X, דרך הפה
אמפיצילין (Ampicillin/Penibrin)	1,000-2,000 מ"ג כל 6 שעות, לווריד
אמוקסיצילין-קלובולנט (Amoxicillin-clavulanate/Augmentin)	125/875 מ"ג 2 X, דרך הפה 1,000 מ"ג כל 8 שעות, לווריד
500 מ"ג 2 X, דרך הפה 1500-750 מ"ג כל 8 שעות, לווריד	צפדורוקסים (Cefuroxime/Zinacef) צפדורוקסים-אקסטיל (Cefuroxime-axetil/Zinnat)
1,000-2,000 מ"ג כל 24 שעות, לווריד או לשריר	צפטריאקסון (Ceftriaxone/Rocephin)
500 מ"ג 1 X יום הראשון, 250 מ"ג 1 X בארבעת הימים הבאים, דרך הפה 500 מ"ג כל 24 שעות, דרך הווריד	אזיתרומיצין (Azithromycin/Azenil/Zithromax)
500 מ"ג 2 X, דרך הפה	קלריתרומיצין (Clarithromycin/Klacid)
150-300 מ"ג 2 X, דרך הפה	רוקסיתרומיצין (Roxithromycin/Rulid)
500 מ"ג 1 X, דרך הפה או לווריד	לבוֹפֿלֹקסצין (Levofloxacin/Tavanic)
400 מ"ג 1 X, דרך הפה או לווריד	מוקסיִפֿלֹקסצין (Moxifloxacin/Megaxin)
100 מ"ג 2 X ליום, דרך הפה או לווריד	דוקסיצילין (Doxycycline/Doxylin)

(מדכאים את פעילות הציטוקינים הדלקתיים)²².

קיימת חשיבות להתחלה מוקדמת של הטיפול האנטיביוטי בחולה המתאשפז, אך פחות ברור מהו טווח הזמן הרצוי: שמונה שעות מרגע ההגעה לחדר מיון? ארבע שעות? התחלת טיפול בחדר מיון מבלי להתייחס לפרקי זמן? סביר להציע שיש להתחיל את הטיפול בהקדם ובתוך פחות משמונה שעות; כשמדובר בדלקת קשה, יותחל הטיפול בתוך פחות מארבע שעות מהגעת החולה לחדר מיון. בחולים מאושפדים מקובל להתחיל את הטיפול האנטיביוטי בדרך תוך-ורידית; מותר להעביר את הטיפול ממתן תוך-וריד למתן פומי ברגע שהחולה התייבב המורניטי, השתפר קלינית והוא מסוגל לספוג תרופות דרך המעי; פעולה זאת תאפשר לשחרר מוקדם יותר את המטופל מבית החולים. משך הטיפול יהיה חמישה ימים לפחות וניתן להפסיקו אחרי שהחולה היה ללא חום למשך יומיים-שלושה לפחות ומצבו הקליני יציב (חום $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, דופק >100 פעימות לדקה, נשימות ≥ 24 לדקה, לחץ דם סיסטולי ≤ 90 מ"מ, ריווי חמצן $\leq 90\%$, מצב מנטלי תקין, ומסוגל לאכול). כשמחולל הוא אטיפי, מומלץ להמשיך את הטיפול לסך עשרה ימים עד 14 יום.

עד כ-15 אחוז מהחולים לא יגיבו לטיפול ההתחלתי. הסיבות העיקריות להעדר שיפור או החמרה תוך טיפול כוללות: אי-איתור המחולל ומתן טיפול אנטיביוטי לא מתאים; תפליט צידר/ממגלת (אמפיאמה); גורדות וזהומיות (אנדוקרדיטיס, זיהום מפרקי, דלקת קרום המוח); זיהום משני, בריאות או מחוצה להן, שנרכש במהלך האשפוז; סיבוכי המחלה: תסמונת המצוקה הנשימתית (ARDS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP); אבחון שגוי של דלקת ריאות; אי ספיקת לב, תסחיף ריאתי, וסקולטיס; חום מתרופה⁷.

חניעה

החניעה של דלקת ריאות מתבססת על ההגנה מפני שני מחוללים משמעותיים של המחלה באמצעות חיסונים: סטרפטוקוקוס פנאומוניאה ונגיף השפעת. החיסון בתרכיב רב-סוכרי, המכסה 23 זני פנאומוקוקים (Pneumovax®), מיועד לאנשים בני 65 שנה ומעלה, לילדים מגיל שנתיים הסובלים ממחלות כרוניות כולל אסתמה, לנשיא שבלול תותב (cochlear implant), לשתניינים כרוניים ולנשים מעשנים. החיסון מגן בעיקר מפני זיהומים פנאומוקוקיים פולשניים אך יעילותו כנגד דלקת ריאות נתונה במחלוקת^{24,23}. התרכיב ניתן פעם אחת בלבד, למעט במקרים הבאים שבהם מומלץ לחסן שוב כעבור חמש שנים מהחיסון הראשון: חולים בא-ספיקת כליות כרונית ותסמונת נפרוטית, אנשים נטולי טחול, חולים במחלות ממאירות, אנשים עם מנגנון חיסוני לקוי ואנשים בני 65 שנה ומעלה שחוסנו לפני גיל 65 וחלפו מאז חמש שנים. יש להימנע ממתן תרכיב פנאומוקוקי

קלסיד, או אריתרומיצין) לדלקת ריאות בחולים עם רקע רפואי תקין. ניתן להשתמש גם בדוקסיצילין/דוקסילין בדרגת עדיפות נמוכה⁷. ההמלצות הבריטיות מעדיפות את השימוש בפניצילין ודומיו עקב יעילותם גם כנגד זני פנאומוקוקוס פחות רגישים אם ייתנו במינון גבוה. המקרולידים אינם מומלצים עקב רמת העמידות הגבוהה של בידודי פנאומוקוקוס באירופה לתכשירים אלה, והחשיבות המופחתת המוקנית למחוללים אטיפיים באוכלוסיית חולים זאת²⁰. בחולים עם גורמי סיכון (מחלות כרוניות, שתיינות וכו') ממליצות ההנחיות האמריקאיות להשתמש בפלואורוקיטולון נשימתי (לבופלוקסצין/טבניק, מוקסיִפֿלֹקסצין/מגקסין), או בשילוב של תכשיר בתא לקטם (אמוקסיצילין/מוקסיפן 1 גרם 3X, או אמוקסיצילין-קלובולנט/אוגמנטין במינון גבוה, או צפדורוקסים-אקסטיל/זינט) ומקרוליד. משטרים אלה מומלצים גם לחולים ללא גורמי סיכון באזורים עם שיעור גבוה של עמידות גבוהה של פנאומוקוקים למקרולידים.

בישראל, לאור השיעור הנמוך של עמידות פנאומוקוקים לפניצילין, הגיוני לבסס את הטיפול האמפירי על פניצילינים: בחולים בקהילה, ללא גורמי סיכון ושלא נחשפו לאנטיביוטיקה בחודשים הקודמים, מקומקסילין אמור להיות תכשיר הבחירה. בחולה המעשן ובחולה הקשיש יש לשקול מתן אמוקסיצילין-קלובולנט/אוגמנטין לכסוי המופילוס אינפלאנזאה. יש מקום להוסיף מקרוליד בחולה עם מחלות כרוניות ברקע ובחולה הצעיר עם תסמינים מערכתיים. למרות יעילותם של הפלואורוקיטולונים הנשימתיים הם נחשמו לשימוש בקהילה בישראל, בין השאר בגלל החשש להתפתחות עמידות. יש הממליצים להשתמש בקינולונים נשימתיים רק במקרים נבחרים: כשלון של משטר אחר, אלרגיה לתכשירים אחרים או בידוד של פנאומוקוקוס עם עמידות גבוהה לפניצילין ($\text{MIC} \leq 4 \text{ מ"ג/ליטר}$)²¹.

בעקבות טיפול יעיל של דלקת ריאות בקהילה החום חולף בתוך שלושה ימים בממוצע, כאב השרירים בתוך חמישה ימים, קוצר הנשימה בתוך שישה ימים, השיעור והחולשה בתוך 14 יום². לעתים, אחרי זיהום קשה, חלק מהתסמינים יכול להימשך שבועות. מומלץ לידע החולים על האפשרות של החלמה ממושכת כדי למנוע חרדה מיותרת. הממצאים בצילום החזה נסוגים באטיית ויכולים להיותרת שבועות אחרי שהמטופל החלים קלינית ולעתים אף להחמיר בימים הראשונים לטיפול, למרות תגובה קלינית טובה. אין צורך לחזור על צילום החזה אחרי טיפול במטופל צעיר שהחלים קלינית.

טיפול אמפירי בחולים עם דלקת ריאות שמצריכה אשפוז

המשטר המומלץ על פי ההנחיות המשותפות של האיגוד האמריקאי למחלות זיהומיות והאיגוד האמריקאי למחלות חזה הוא שילוב של תכשיר בתא לקטם כגון אמפיצילין/פניברין או צפטריאקסון/רופצין עם מקרוליד. הגם שניתן להשתמש בצפדורוקסים/זינצף כמרכיב בטא-לקטם באזורים ללא רמות עמידות גבוהות, אין לתכשיר זה יתרון כלשהו. בחולים עם דלקת ריאות קשה (מטופל ביחידה לטיפול נמרץ) מומלץ השילוב של צפטריאקסון/רופצין עם אזיתרומיצין/זיתרומקס או פלואורוקיטולון נשימתי במתן תוך-וריד. היעילות של שני משטרים אלה אמורה להיות זהה¹⁸.

במקרים עם סבירות לזיהום על ידי פסאודומונס אארוגינוזה (מחלת ריאות כרונית, ברוניאקטוזית ברקע), יש לדאוג לכיסוי מתאים (לדוגמה, פירצילין-טזובקטם/טזוצין, שנותן כיסוי גם לפנומוקוקים). כאשר דלקת הריאות נרכשה בזמן מגפת שפעת (או שבמשטח גרם רואים נקדים גרם-חיוביים באשכולות), יש להביא בחשבון את האפשרות שהמחולל הוא סטפילוקוקוס אוראוס. התכשירים צפדורוקסים וצפטריאקסון נותנים כיסוי התחלתי סביר לזני סטפילוקוקוס אוראוס רגישים למתיצילין (MSSA).

מחקרים רטרוספרטיביים הראו שמתן משולב של מקרוליד עם צפלוספורין בדלקת ריאות שמצריכה אשפוז מפחית תמותה ומקצר את משך האשפוז. השפעה החיובית של משטרים אלה אינה נובעת לכאורה רק מכיסוי טוב יותר של מחוללים "אטיפיים" כיוון שהיא נצפתה גם במקרים שנגרמו על ידי פנאומוקוקוס כמחולל יחיד. אחת ההשערות היא שהמקרולידים מועילים בזכות פעולתם האנטי-דלקתית

למי שהתנסה בתגובה אלרגית קשה במתן קודם של התרכיב.

החיסון נגד שפעת, שיש לחדשו מדי שנה לקראת החורף, מומלץ לכל הילדים מגיל שישה חודשים עד 18 שנים ולכל המבוגרים מגיל 50 ומעלה, לחולים כרוניים שנמצאים בסיכון גבוה לסיבוכים של מחלת השפעת, לבני ביתם של חולים כרוניים בסיכון גבוה, לנשים הרות בעונת השפעת ולעובדי מערכת הבריאות. התרכיב הניתן בהזרקה הוא מומת ולא קיימות התוויות נגד משמעותיות (למעט לאנשים אלרגיים לחלבון ביצה, אנשים שהתנסו בתופעות לוואי קשות אחרי קבלת התרכיב בעבר). התרכיב החדש הניתן בהזרקה לאף (FluMist®) הוא תרכיב חי מוחלש ומיועד רק לבני שנתיים עד 49 שנה שאינם סובלים ממחלות כרוניות או ממנגנון חיסוני לקוי.

עישון תורם רבות לתחלואה בדלקת ריאות על ידי פנאומוקוקוס ולגיזולה. העישון הוא גורם הסיכון העיקרי לאלח דם פנאומוקוקי באנשים לא-קשישים עם מנגנון חיסוני תקין. יש לעודד הפסקת עישון, במיוחד אצל חולים שאושפזו בגלל דלקת ריאות. לאנשים הממאנים להפסיק לעשן, יש להמליץ על קבלת חיסון נגד שפעת ונגד פנאומוקוקוס.

דלקת ריאות בילדים

המחוללים של דלקת הריאות בילדים משתנים בהתאם לגיל: עד גיל שלושה שבועות מקור המחוללים הוא באם והנפוצים ביותר הם אשכיות קולי, סטרפטוקוקוס מקבוצה B וליסטריה מוניציטוגנס. בגילאים שבין שלושה שבועות לשלוש שנים, הגורמים העיקריים הם כלמדיה טרכומטיס, סטרפטוקוקוס פנאומוניאה והנגיפים הנשימתיים. מגיל ארבעה חודשים ועד חמש שנים, השכיחים הם כלמידופילה פנאומוניאה, סטרפטוקוקוס פנאומוניאה והנגיפים הנשימתיים. מגיל חמש שנים ועד גיל הנעורים המחוללים הנפוצים הם כלמידופילה פנאומוניאה, מקיפלסמה

פנאומוניאה, סטרפטוקוקוס פנאומוניאה²⁵.

נשימה מהירה (טכיפנאה) חוסם גבוה הם הסימנים הנפוצים ביותר בילדות המוקדמת. ההגדרה של טכיפנאה משתנה בהתאם לגיל: בין גיל חודשיים ל-12 חודשים, טכיפנאה מוגדרת כ-50 נשימות לדקה ומעלה; מגיל שנה ועד חמש שנים, 40 נשימות לדקה ומעלה; ומעל גיל חמש שנים, נשמת מוגדרת כ-30 נשימות לדקה ומעלה. ממצאים ריאתיים באוזנה בניקוש נפוצים יותר בילדים בוגרים ובבני נוער.

צילום חזה אינו מרכיב הכרחי לקביעת האבחנה של דלקת ריאות במקרים קלים. יש לבצע צילום חזה כאשר האבחנה אינה ברורה, אין תגובה לטיפול האנטיביוטי או קיים חשד לסיכון כגון תפליט צידי או ממגלת (אמפיאמה). בילד החולה בדלקת ריאות יש לשלול שאיבה של גוף זר, הפרעות שריריות-עצביות ומנגנון חיסוני פגום.

בחיתול הטיפול האנטיביוטי האמפירי מונחית לפי גיל החולה והמחוללים האופייניים לו. התכשירים העיקריים בשימוש הם תכשירי בטא-לקטם ומקרולידים²⁵.

ההורדה המייעצת לחיסונים (ACIP) בארצות הברית ממליצה לחסן נגד שפעת את כל הילדים מגיל שישה חודשים ועד 18 שנה. התרכיב הפנאומוקוקי המוצמד מכסה שבעה סוגי פנאומוקוקים (Prevenar®), מיועד לילדים מגיל שבעה חודשים עד חמש שנים וניתן בארבע מנות. לילדים בריאים מגיל שנתיים עד חמש שנים מספיקה מנה אחת, אלא אם הם לוקים במחלות כרוניות ובלקוי חיסוני – להם יינתנו שתי מנות. יעילותו כנגד דלקת ריאות פנאומוקוקית היא מצומצמת²⁴. יש להימנע ממתן תרכיב פנאומוקוקי למי שהתנסה בתגובה אלרגית קשה במתן קודם של התרכיב.

פרופ' מיכאל זן, היחידה למחלות זיהומיות, בית החולים וולפסון, חולון

1. Carratalà J, Mykietiak A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdager R, Manresa F, Gudiol F. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. Arch Intern Med. 2007;167:1393-9.
2. File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362: 1991-2001.
3. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Lieberman D, Horowitz S, Friedman MG, Leiononen M, Horovitz O, Manor E, Porath A. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. Thorax 1996;51:179-184.
4. Bochud P-Y, Moser F, Erard P, et al. Community-Acquired Pneumonia. A Prospective Outpatient Study. Medicine 2001;80:75-87.
5. Beovic B, Bonac B, Kese D, Avsic-Zupanc T, Kreft S, Lesnicar G, et al. Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:584-91.
- 5a. Wattanathum A, Chaoprasong C, Nunthapisud P, Chantaratchada S, Limpairoj N et al. Community-acquired pneumonia in southeast Asia. Chest 2003; 123: 1512-19.
6. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (6th edition). Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005, chapter 61, p 819-45.
7. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44:S27-72.
8. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 3): 12-24.
9. Marik PE. Primary care: aspiration pneumonia and aspiration pneumonia. N Engl J Med 2001; 344: 665-71.
- 9a. Treanor JJ. Influenza Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (6th edition). Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005, chapter 162, p 2060-85.
10. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. J Inf Dis 2000; 182: 840-47.
11. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. Arch Intern Med 2002; 162: 1059-64.
12. Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. Chest 2000; 118: 1339-43.
13. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58:377-82.
14. Lieberman D, Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Ben-Yakov M, Lazarovich Z, Boldur I. Serological evidence of Legionella species infection in acute exacerbation of COPD Eur Respir J 2002;19:392-397.
15. Lieberman D, Lieberman D, Korsonsky I, Ben-Yakov M, Lazarovich Z, Boldur I. Legionella Species Infection in Adult Febrile Respiratory Tract Infections in the Community. Scand J Infect. Dis 2002;34:1-4.
16. File TM, Garau J, Jacobs MR, Wynne B, Twynholm M, Berkowitz E. Efficacy of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in adults with community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae, including penicillin-resistant strains. Int J Antimicrob Agents. 2005;25:110-9.
17. CDC. Effects of New Penicillin Susceptibility Breakpoints for Streptococcus pneumoniae - United States, 2006-2007. MMWR 2008;57:1353-5
18. Low DE. Treatment of community-acquired pneumonia. Can Med Assoc J 2008;179:1245-6.
19. Livni G, Ashkenazi S, Lev B, Harari S, Samra Z. The Increasing Penicillin Resistance of Streptococcus pneumoniae in Central Israel from 1988 to 2002. Int Pediatr. 2004;19:20-23.
20. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56 (suppl 4):i1-64.
21. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Working Group. Arch Intern Med 2000;160:1399-408.
22. File TM Jr, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? Clin Infect Dis 2003; 36:396-98.
23. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillt J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. Vaccine 2001; 19: 4780-90.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book). Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. 10th ed. 2nd printing, Washington DC: Public Health Foundation, 2008, p. 257-270.
25. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. Am Fam Phys. 2004; 70: 899-908.

MRSA בבתי חולים ובקהילה

MRSA היה ונשאר פתוגן עיקרי במוסדות בריאות ויש להשקיע מאמצים בניסיון לבלום את התפשטותו. ההופעה של CA MRSA מדגישה את הצורך בהגברת המאמצים לבלמת החיידק, בעדכון התכניות לסיקור אקטיבי בבתי החולים ובהתאמתן לשינוי האפידמיולוגי הנובע מהופעה זו

ד"ר פנינה שטרית

סטפילוקוקוס אאוראוס (Staphylococcus Aureus) ידוע כפתוגן עיקרי בבני אדם מזה מאות שנים וגורם לתחלואה ולתמותה משמעותיות, למרות התקדמות עצומה במדע הרפואה. סטפ. אאוראוס גורם למגוון רחב של זיהומים בקהילה ובמוסדות בריאות, החל מזיהומי עור קלים וכלה בזיהומים מסכני חיים כגון אנדוקרדיטיס, אוסטאומיאליטיס, דלקת ריאות, זיהומים קשים בפצע ניתוח, זיהומים בורם הדם הקשורים לצנתורים תוך ורידיים מרכזיים ועוד. זיהומים הנגרמים על ידי סטפ. אאוראוס עולים בשכיחותם ובמורכבותם, בצורה אירופית, כתוצאה מהתקדמות הרפואה המודרנית ומיטלתו המופלאה של חיידק זה להסתגל לשיטות בסביבה.

MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus) הופיע לראשונה ב-1960 והפך מאז לאחד הטורפים העיקריים לזיהומים במוסדות בריאות ולאחרונה גם בקהילה. עמידות של MRSA לתכשירי אנטיביוטיקה רבים הגבילה את אפשרויות הטיפול בו ו-ונקומיצין הפכה לתרופת הבחירה לטיפול בזיהומים עם MRSA. למרבה הדאגה, דיווח לאחרונה על הופעה של זנים עמידים גם לונקומיצין (VRSA) כתוצאה מרכישה של הגן van A. תופעה זו מהווה איום בריאותי רציני בבתי חולים ובקהילה.

MRSA - בסיס מולקולרי

המנגנון המולקולרי של העמידות למטיצילין הוא אינטגרציה של אלמנט גנטי: SCCmec אל תוך הגנום של סטפ אאוראוס רגיש למטיצילין (MSSA). SCCmec הוא אלמנט גנטי מובילי, המכיל בתוכו את הגן mecA. גן זה מקודד את החלבון Penicillin binding protein 2A (PBP2A) אשר מאפיין באפניות נמוכה לפניצילין.

כתוצאה ממנגנון עמידות זה נוצרת עמידות צולבת לכל קבוצות האנטיביוטיקה ממשפחת ה-beta-lactam. בנוסף לעמידות ל-beta-lactam, SCCmec מכיל בתוכו גנים נוספים לעמידות לקבוצות אנטיביוטיקה אחרות, כגון אריטרומיצין, טטראציקלין.

תהליך האינטגרציה של האלמנט הגנטי, ה-SCCmec, התרחש מספר מוגבל של פעמים במהלך ההיסטוריה של יצירת MRSA. ככל הנראה, עקב גדלו של האלמנט המקשה על העברתו.

בבדיקה מולקולרית על ידי PCR, נמצא כי רוב זני ה-MRSA הטורפים לתחלואה במוסדות בריאות משתייכים לשלושה סוגי SCCmec עיקריים: 1, 2 ו-3, הנבדלים זה מזה בגודלם ובהרכבם הגנטי.

MRSA במוסדות בריאות

MRSA - HA (Health care Associated MRSA)

למרות זיהוי MRSA כבר בתחילת שנות ה-60, רק באמצע שנות ה-80 חלה עלייה משמעותית במספר מקרי הזיהום בחיידק במוסדות בריאות. העלייה בשיעור הזיהומים משקפת את העלייה בגיל החולים, במספר החולים עם מחלות קשות

ובשימוש במכשירים ובטכניקות רפואיות מתקדמות.

גם בשנים האחרונות ממשיכה העלייה בשיעור הזיהומים הנגרמים על ידי MRSA בבתי חולים. מתוך 125,969 אשפוזים עקב זיהומי סטפאורוס אשר דווחו על ידי המרכז לבקורת מחלות בארצות הברית (CDC) בשנים 1999-2000, 43.2 אחוז היו עמידים למטיצילין.

בעבודה גדולה שסקרה זיהומים בורם הדם שנרכשו במוסדות בריאות, שיעור ה-MRSA מכלל זיהומי סטפ. אאוראוס עלה מ-22 אחוז בשנת 1995 ל-57 אחוז ב-2001. כמו כן, בדיווח של ה-NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance system) מ-2003, 64.4 אחוז מזיהומי סטפ. אאוראוס ביחידות לטיפול נמרץ בארצות הברית נגרמו על ידי MRSA לעומת 35.9 אחוז ב-1992. העלייה בשיעור הזיהומים מדווחת ברחבי העולם, אולם יש שוני גיאוגרפי בשיעורי הזיהומים. באירופה לדוגמה, נעים שיעורי הזיהומים עם MRSA בין 0.5 אחוזים לאחוז אחד, ובאיסלנד דנמרק - 44 אחוז.

זיהומי MRSA בבית חולים גורמים ככל הנראה לתחלואה ותמותה גבוהים יותר מאלה הנגרמים על ידי MSSA (Methicillin sensitive Staphylococcus aureus). הסיבות לכך אינן לגמרי ברורות. יש הסבורים שאלמנט החיידק עצמו גורמת להבדל בתחלואה ובתמותה ואילו אחרים סבורים שמאפייני החולים הרוכשים זיהום עם MRSA מסתייבים את ההבדל. החולים בדרך כלל מבוגרים וחולים יותר. סברה נוספת היא שהטיפול בונקומיצין הוא תת אופטימלי ולכן התוצאות הקליניות רעות יותר. מחקרים שהשוו טיפול בונקומיצין עם אנטיביוטיקה ממשפחת הבטא לקטם לטיפול בזיהומים חודרניים שנגרמו על ידי MSSA, הראו יותר כישלון מיקרוביולוגי וקליני בטיפול בונקומיצין.

MRSA בקהילה

MRSA CA (Community Associated MRSA)

בשנים האחרונות החלו להופיע ברחבי העולם זיהומי MRSA באנשים ללא גורמי הסיכון האופייניים לזיהום בחיידק זה. בשנת 1993 בודד באוסטרליה חיידק MRSA בעל אלמנט גנטי ייחודי. חיידק זה גרם לזיהומים בקרב אוכלוסיית ילדים אבורג'ינים שלא היו מעולם בקשר עם מוסד בריאות. בארצות הברית דיווח ב-1997-1999 על ארבעה מקרים של דלקת ריאות סוערת וקטלנית בילדים בריאים מהקהילה. הזיהום נגרם על ידי MRSA הנושא אלמנט גנטי חדש המכונה SCCmec 4. בהמשך נוספו דיווחים מרחבי העולם על זיהומים עם MRSA בחולים ללא קשר למערכת הבריאות.

בנוסף להעדר קשר למערכת בריאות אפיינו את זן ה-MRSA החדש מספר תכונות: רוב הזיהומים שנגרמו על ידו היו זיהומי עור ורקמות רכות והוא גרם להתפרצויות במשפחות ובאוכלוסיות הנמצאות בתנאים של היגיינה ירודה ובצפיפות כגון אסירים ושחקנים בקבוצות ספורט. בניגוד ל-MRSA הקלאסי בבתי חולים, MRSA מהקהילה עמיד רק לתכשירי אנטיביוטיקה ממשפחת הבטא לקטם ורגיש לטווח רחב יחסית של תכשירי אנטיביוטיקה כגון רספרים, קלינדמציין ואריטרומיצין.

מרכזי או ניתוח. בנוסף, מהווים הנשאים מאגר להתפשטות החיידק לחולים אחרים במוסדות בריאות או בקהילה.

גורמי אלימות

לסטפ. אאוראוס יש מגוון רחב של גורמי אלימות, חלקם מבני חלקם תוצרים המופרשים לסביבה. יש לציין כי לכל גורם אלימות בחיידק יכולים להיות מספר תפקידים בתהליך ההידור ומצד שני יש מספר פקטורים הגורמים לאותה תוצאה. על פי שטח הפנים של סטפ. אאוראוס יש מספר חלבונים הנקראים MSCRAMMs ("Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules"). חלבונים אלה מסייעים לחיידק להיצמד לרקמות שונות כגון קולגן, פיברונקטין ופיברינוגן. לחלבונים אלה תפקיד מכריע בזיהומי עצם ומפרקים, זיהומים הקשורים לגופים זרים וזיהומים אנדוקולריים כגון אנדוקרדיטיס.

ברגע שהחיידק נצמד לרקמה או לגוף זר, הוא מסוגל להתרבות ולהתקיים לאורך זמן על ידי יצירת ביופילם. הביופילם מאפשר לחיידק להתחמק ממנגנוני ההגנה של הגוף ומתכשירי אנטיביוטיקה. יצירת ביופילם היא אחת הסיבות לכך שקשה לטפל בזיהום סטפילוקוקלי בעכוזות גוף זר ללא הסרתו. סטפ. אאוראוס יכול לחדור ולחיות בתוך תאים, כגון תאים אנדולילאליים ועל ידי כך לחמוק ממנגנוני ההגנה, בעיקר באנדוקרדיטיס.

מנגנון אחר התורם להישארות החיידק בגוף לאורך זמן הוא יצירת small-colony variants: החיידק נשאר בתוך תאי המאכסן בצורה "שקטה", מבלי לגרום נזק משמעותי לתא המאכסן, ולהפוך חזרה לצורה האלימה יותר כאשר התנאים מותאמים. מנגנון זה יכול להסביר זיהומים חוזרים על ידי סטפ. אאוראוס.

בנוסף, מפרשי החיידק חלבונים רבים אחרים המונעים את הפעלת מנגנוני ההגנה של הגוף, ביניהם לאוקוצידינים כגון PVL הגורמים להרס של לויקוציטים על ידי יצירת חורים בדופן הלויקוציט. במהלך זיהום, מפרשי החיידק מספר אנזימים כגון פרוטאז, ליפאז ואלסטאז המסייעים לחיידק לחדור ולהרוס רקמות.

סטפ. אאוראוס גורם לשוק ספטי על ידי הפעלה הן של מערכת החיסון והן של

בחלק מהזיהומים הקשים יותר שנגרמו על ידי MRSA בקהילה נמצא טוקסין PVL שנחשד כגורם וירולנטי המסביר את אלימות החיידק. גורם זה לא נמצא בכל חיידקי ה-MRSA שגרמו לזיהומים היותר חודרניים וקשים ומן הצד השני נמצא גם בנוי MRSA שגרמו לזיהומים שטחיים וקלים יותר.

מחקרים שונים הדגימו כי מקורו של CA MRSA בוני MSA שהכילו את הגורם הוירולנטי, ה-PVL, ורכשו את האלמנט הגנטי הייחודי, ה-SCCmec. בדומה ל-MRSA שמקורו בבתי חולים, נשאות של CA MRSA מהווה גורם סיכון לזיהום בחיידק. במחקר שנערך בחיילים בצבא ארצות הברית, קולוניזציה עם CA MRSA המכיל PVL היתה גורם סיכון משמעותי לזיהומי עור ורקמות רכות. יש שונות גיאוגרפית בשכיחות הימצאות ה-CA MRSA. בארצות הברית למשל, יש שכיחות גבוהה יותר של MRSA בקהילה במדינות בדרום ארצות הברית לעומת בצפונה. כמו כן, יש שונות בין מדינות שונות בעולם.

לאחרונה התערה התפשטות של זני CA MRSA בבתי חולים שונים ברחבי ארצות הברית ובחלק מבתי החולים אף היתה החלפה של זני בית החולים הקלאסיים על ידי זן קהילה שהפך לזן השליט בבית החולים.

CA MRSA בישראל

הדיווח הראשון והיחיד עד כה על זיהום עם CA MRSA בישראל הוא מבית החולים שיבא בתל השומר. קווינט וחבריו דיווחו בשנת 2002 על התפרצות של CA MRSA בטיפול נמרץ ילודים. בהתפרצות חלו תשעה פגים והיא נמשכה מנובמבר 2002 עד דצמבר 2003. לא נצפה הבדל בהסתמנות הקלינית או בתמותה בין פגים שרכשו זיהום ב-CA MRSA לבין פגים שרכשו זיהום עם MSSA או HA MRSA. זן ה-CA MRSA בהתפרצות זו היה SCCmec 4 אך לא הכיל את הגן - Panton (Valentine - Leukocidine), שנחשב בחלק מהמחקרים לגורם הוירולנטי בנוי ה-CA MRSA.

בסקר בקרב אוכלוסיית הורים וילדים במחוז תל אביב נמצאו החוקרים אחוז נמוך של CA MRSA. במהלך פברואר עד אוקטובר 2002, נסקרו 3,373 ילדים והוריהם לנזכחות סטפ. אאוראוס בבחורים. נשאות לסטפ. אאוראוס נמצאה ב-17.2 אחוז מהנזכרים, מתוכם חמישה היו MRSA ורק שניים מהחמישה התאימו לפרופיל הגנטי של CA MRSA.

בידודי ה-CA MRSA לא הכילו גם הם את הגן PVL והפרופיל שלהם ב-pulse field gel electrophoresis תאם את זה של זן ה-MSSA השכיח בישראל. פרט לעבודות אלו, אין נתונים לגבי הימצאות CA MRSA בישראל.

פתוגנזה של זיהום ב-MRSA

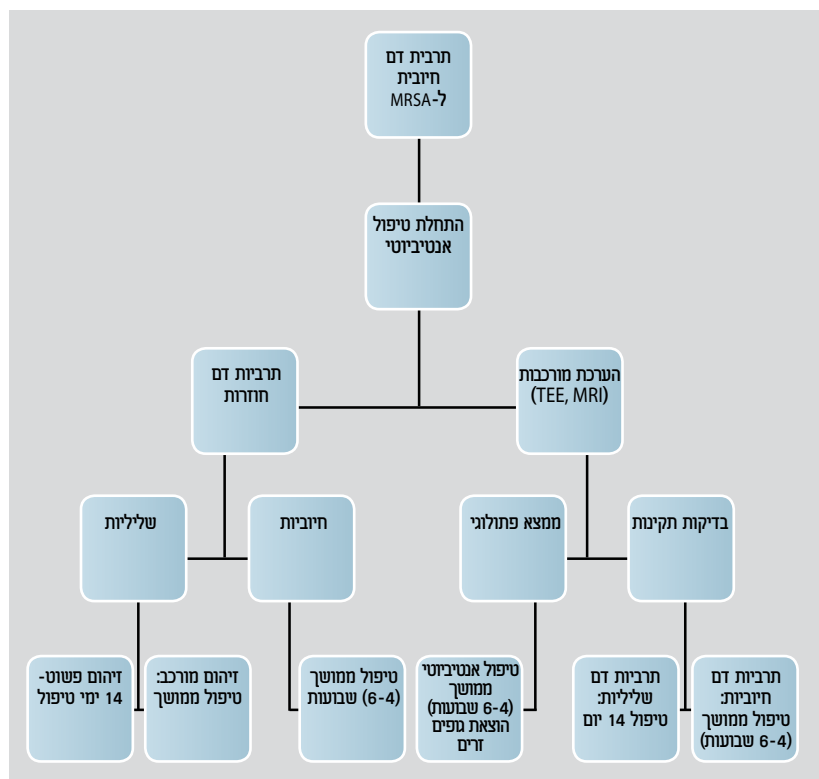
גורמי האלימות של MRSA אינם שונים מאלה של MSSA, אולם לזני MRSA מסוימים יש, ככל הנראה, גורמים או רקע גנטי המגבירים את אלימותם או את יכולתם לגרום לתסמונות קליניות מסוימות.

קולוניזציה לעומת מחלה

סטפילוקוקוס אאוראוס יכול להיות חלק מהפלורה הטבעית על הגוף או כפתוגן.

כ-20 אחוז מהאוכלוסייה הם נשאים קבועים של סטפ. אאוראוס וכ-30 אחוז הנם נשאים לסירוגין. האתר השכיח לקולוניזציה של סטפ. אאוראוס הוא הנחיריים אולם יכולה להיות קולוניזציה גם באתרים נוספים כגון בתי השחי, מפשעות ודרכי העיכול.

הסיכון ללקות בזיהום עם סטפ. אאוראוס גבוה יותר בנשאים והזיהום מתרחש בדרך כלל על ידי הזן הנישא על החולה. זיהום מתרחש כאשר יש ירידה בתנגודת החיסונית, הפרעה בשלמות העור או פרוצדורות כגון החדרת קטטר תוך ורידי



אחרים. למרות שטרם הוכרו לגמרי התזמון והאנטיקציות המדויקות, ניתוח מוקדם יכול להיות יתרון הישרדותי בחולים רבים עם אנדוקרדיטיס מסטפ. אאוראוס.

משך הטיפול האנטיביוטי

משך הטיפול האנטיביוטי בזהום סטפילוקוקלי תלוי במורכבות הוידום. בעבר קיבלו כל החולים עם בקטרמיה עם סטפ. אאוראוס קורס ממושך בן ארבעה עד שישה שבועות טיפול. מחקרים רטרוספקטיביים שפורסמו בשנות ה-90 הדגימו הצלחה של קורס אנטיביוטי קצר יחסית (10-14 ימים) בחולים עם בקטרמיה ללא עדות לסיכונים. יש לציין כי בעבודות אלו, בחולים שקיבלו קורס קצר מעשרה ימים, היתה חזרה של הוידום בעד 66 אחוז מהחולים.

אנליזה מאוחרת יותר של מחקרים קליניים רנדומליים שבדקו משך טיפול הדגימה אחוזי הצלחה נמוכים בחולים שקיבלו קורס קצר מ-14 ימי אנטיביוטיקה.

כאשר שוקלים טיפול קצר של "רק" 14 יום בחולה עם בקטרמיה עם סטפ. אאוראוס בטכנות קטטר וסקולרי, יש לוודא כי הקטטר הוצא וכי החולה עומד בנוסף בקריטריונים הבאים: 1. נשללה אנדוקרדיטיס ב-TEE. 2. לחולה אין גוף זר או משתל כגון מסתם, קוצב, מפרק מלאכותי. 3. תרבויות מעקב יומיים עד ארבעה ימים לאחר הבקטרמיה הראשונית חייבות להיות שליליות. 4. החולה ללא חום תוך 72 שעות מהתחלת טיפול אנטיביוטי מתאים. 5. לחולה אין עדות קלינית לזיהום מרוחק.

תכשירים אנטיביוטיים לטיפול ב-MRSA

יש מספר תכשירים אנטיביוטיים המועדפים לטיפול בזהומי סטפ. אאוראוס, כולל בקטרמיה. רק שניים מהם עם יעילות מוכחת בבקטרמיה, Vancomycin ו-Daptomycin-1:

Vancomycin – ונוקומיצין הוא הטיפול העיקרי בזהומי MRSA כ-40 השנים האחרונות. לאחרונה גוברת הדאגה לנכח יעילות פחותה של ונוקומיצין בטיפול בזהומים קשים והתפתחות עמידות חלקית או מלאה לתרופה.

כאשר משווים טיפול בונוקומיצין לעומת טיפול בבטא לקטם, בחולים עם בקטרמיה עם MSSA, יש כישלון בקטרילוגי וקליני באחוזים גבוהים יותר בחולים שקיבלו ונוקומיצין. גם בטיפול בבקטרמיה ואנדוקרדיטיס עם MRSA יש נטייה לבקטרמיה ארוכה יותר בחולים שטופלו בונוקומיצין.

בעשור האחרון התגברו הדיווחים על כישלון בטיפול עם ונוקומיצין בחולים עם זיהום עם MRSA שהיה לכאורה רגיש לונוקומיצין. מסתבר שבחולים אלה יש אוכלוסיה הטרוגנית של זני MRSA וכמה מהחידקים עמידים חלקית לונוקומיצין. מדובר בדרך כלל בחולים עם עומס חיידקי גבוה מאוד אשר טופלו במינונים יחסית נמוכים של ונוקומיצין. מצב זה הוביל לסלקציה של הזנים היחסית עמידים ולכשלון הטיפול בונוקומיצין. גם בזני MRSA הרגישים באופן מלא לונוקומיצין נמצא אחוז גבוה של כישלון קליני כאשר ה-MIC לונוקומיצין הוא מעל 1 מיק"ג/מ"ל.

לנכח הקשר בין MIC גבוה יותר לכישלון קליני, יש נטייה להעלות את מינון הונוקומיצין בטיפול בבקטרמיה או באנדוקרדיטיס עם MRSA ולשמור על רמות שפל גבוהות יותר. נכון להיום, רמות השפל המומלצות הן בין 10-15 מיק"ג/מ"ל לעומת בין 5-10 מיק"ג/מ"ל בעבר. רמות השפל הללו מושגות בדרך כלל במינונים של 15 מ"ג לק"ג פעמיים ביום, לעומת המינון המסורתי של 1 גרם פעמיים ביום.

במשך הזמן נטו מספר שילובים של תכשירי אנטיביוטיקה שונים כתוספת לונוקומיצין במטרה להגדיל את אחוזי הרפוי. ריפמפיין היא תרופה עם פעילות אנטיסטפילוקוקלית טובה וחידרות מצרית לרקמות. ניסיון להוסיף ריפמפיין לטיפול בונוקומיצין לא הביא לתוצאות המצופות עקב התפתחות מהירה של עמידות לריפמפיין תוך כדי טיפול ואחוז גבוה של תופעות לוואי כגון הפרעה בתפקודי כבד ותגובות בין-תרופתיות. ההמלצה כיום היא לשקול תוספת של ריפמפיין לטיפול רק לאחר וידוא תרבויות דם שליליות ל-MRSA כדי להקטין את הסיכון לעמידות.

תוספת של Gentamycin לטיפול בבקטרמיה ואנדוקרדיטיס קיצרה במעט את משך הבקטרמיה אך לא שיפרה את אחוזי ההחלמה. יתרה מכך, תוספת של גנטאמיצין לונוקומיצין מעלה את הסיכון לרעילות כליתית.

מערכת הקרישה של המארח. זנים מסוימים של סטפ. אאוראוס יוצרים Super antigens המפרישים טוקסינים וגורמים למחלות המתווכות על ידי טוקסין, כגון להרעלות מזון ול-Toxic shock syndrome.

מאפייני המאכסן משפיעים אף על הערגישות לזיהומים סטפילוקוקליים. מאפיינים אלה לא ברורים לחלוטין. במחקר שביצע בחולים עם בקטרמיה מסטפ. אאוראוס, התמותה היתה גבוהה יותר בחולים אשר פיתחו בקטרמיה מבלי להיות נשאים קודמים של החיידק. רוב הזיהומים בנשאים היו עם הזן אותו נשאו קודם וייתכן שהנשאות אמנם מהווה גורם סיכון לזיהום אך מהווה גם גורם מגן מפני זיהומים קשים ותמותה ("חיסונית חלקית").

חשוב לציין שיש שונות בין זני סטפ. אאוראוס שונים ביחס להימצאות גורמי האלימות, ומכאן היכולת של זנים מסוימים לגרום למחלה אלימה יותר או לסינדרום ייחודי.

הערכת מורכבות הזיהום בבקטרמיה

הערכת מורכבות הזיהום בסטפ. אאוראוס היא שלב קריטי בהחלטה על אופי ומשך הטיפול. אפילו תרבות בודדת של סטפ. אאוראוס (בקבוק אחד) מחייבת התחלת טיפול אמפירי, לקיחת תרבויות דם נוספות למעקב ובידור מקור הזיהום והקפד.

מקורות שכזים לבקטרמיה הם קטטרים תוך ורידיים, זיהום רקמות רכות ופנאומוניה. כשליש מהחולים עם בקטרמיה מסטפ. אאוראוס יפתחו סיכון שיתבטא בפזור מטסטטי של הזיהום, כתוצאה מזריעה המטוגנית או מהתפשטות מקומית.

האתרים המרוחקים הנורעים בשכיחות גבוהה הם עצמות ופרקים, בעיקר בטכנות גופים זרים, החלל האפידורלי, מסתמי הלב ואיברים כגון התחול והכליות.

גורם הסיכון העיקרי לזיהום מסוכן בסטפ. אאוראוס היה תרבויות דם חיוביות 48-96 שעות מתרבות דם ראשונה. גורמים אחרים היו: זיהום שנרכש בקהילה, ממצא עודי המצביע על זיהום סיסטמי חריף וזיהום שנמשך 72 שעות אחרי תרבות דם ראשונה. בחולים אלה נדרש בידור אנטיבי (כגון MRI לשלילת אבצס אפידורלי ואקו לב לשלילת אנדוקרדיטיס) כדי לוודא שכל אתרי הזיהום זהו ושמשך הטיפול מותאם להיקף הזיהום.

מספר מחקרים הצביעו בבידור על העליות של אקו תוך ושתי (TEE) לעומת אקו רגיל (TTE) באבחון או שלילה של אנדוקרדיטיס בחולים עם בקטרמיה של סטפ. אאוראוס. באחד המחקרים בדקו בצורה פרוספקטיבית 103 חולים עם בקטרמיה. אנדוקרדיטיס נמצאה ב-26 (25 אחוז) ב-TEE לעומת שבעה (6.8 אחוזים) ב-TTE. בנוסף, TEE רגיש יותר באבחון סיבוכי אנדוקרדיטיס כגון אבצס תוך לבבי או פרפורציה של המסתם.

יש שתי אוכלוסיות עיקריות שבהן TEE הוא קריטי בעיבוד בקטרמיה עם סטפ. אאוראוס: 1. חולים בסיכון גבוה לסיכונים תוך לבביים כגון חולים עם מסתם תוחב, קוצב, בקטרמיה ממושכת או הפרעות הולכה בא.ג. 2. חולים בסיכון נמוך לאנדוקרדיטיס, שבהם ניתן לשקול קורס טיפול קצר. TEE תקן בחולים אלה שולל למעשה אנדוקרדיטיס ובהעדד סיכונים אחרים, ניתן בחולים אלה לטפל בבקטרמיה פשוטה.

אחד הגורמים העיקריים להצלחת טיפול בחולים עם בקטרמיה מסטפ. אאוראוס הוא הוצאה מוקדמת של צנתרים תוך ורידיים או גופים זרים מזוהמים. בחולים שבהם לא הוצאו גופים זרים, אחוז החזרה של הבקטרמיה גבוה בהרבה. בעבודה שבדקה 244 חולים עם בקטרמיה מסטפ. אאוראוס, ב-56 אחוז מתוך 23 חולים שבהם לא הוצא גוף זר, היתה חזרה של הזיהום או מוות, לעומת 16 אחוז מ-221 חולים שבהם כן הוצאו גופים זרים או שלא נשאו גוף זר.

הנשוא היותר שנוי במחלוקת בחולים עם בקטרמיה ואנדוקרדיטיס הוא תזמון ניתוח החלפת מסתם בחולים עם אנדוקרדיטיס שמאלית. באופן היסטורי, מטופלים חולים עם אנדוקרדיטיס מסטפ. אאוראוס שמרנית ומופנים להחלפת מסתם כאשר הם עונים לקריטריונים המקובלים להפניה לניתוח כגון אי ספיקת לב, חידרת הזיהום למימקור, סיכון גבוה לסיבוכי מטסטטי או כישלון של הטיפול האנטיביוטי. לאחרונה הראו מספר עבודות שיפור בהישרדות חולים עם אנדוקרדיטיס עם סטפ. אאוראוס אשר הופנו לניתוח מוקדם. שיפור זה לא נצפה בחולים עם אנדוקרדיטיס מחיידקים

בדומה ללונקומיצין) הנמצאות בשלבים שונים של ניסוי קליני ואישור. התוצאות עד עתה מראות אחוזי הצלחה דומים ללונקומיצין במגוון זיהומים עם MRSA. **צפלוספורינים** – Ceftazidime – Ceftazidime – Ceftazidime הם שני צפלוספורינים רחבי טווח בעלי יעילות כנגד MRSA ואפיונות גבוהה ל-*Penicillin binding proteins 2a*. לאור העובדה שתכשירים ממשפחת הבטא לקטם יעילים ביותר כנגד סטפ. אאוראוס, מעוררות תרופות אלו סקרנות ותקווה לגבי היעילות שלהן בטיפול בזיהומים עם MRSA. נכון להיום, אין בידע נתונים לגבי יעילות שתי תרופות אלו בבקטרמיה או באנדוקרדיטיס.

מניעה

לאור העלייה בשכיחות ובמורכבות זיהומי MRSA במסודות בריאות והתפתחות התפשטות זני MRSA בקהילה ולאור האתגר הטיפולי שמציגים חיידקים אלה, עולה חשיבות מניעת התפשטות MRSA במסודות בריאות ובקהילה. כדי לנסות להפחית את הזיהומים הנרכשים על ידי MRSA במסודות בריאות, פרסם ה-Society for Health care Epidemiology of America שכלול סיקור פאסיבי של חולים בסיכון להיות נשאי MRSA ובידוד מגע של חולים שזוהו כנשאים.

סיקור פאסיבי של נשאות ל-MRSA המתבטא בלקיחת תרבויות קליניות בלבד מצליח לזהות 11 אחוז עד 30 אחוז מהנשאים. סיקור פאסיבי כזה גורם לרוב נשאי ה-MRSA להמשיך ולהיות נאגרי להעברת החיידק בתוך מוסדות הבריאות. גורמי הסיכון הקלאסיים לנשאות ל-MRSA הם אשפוז לאחרונה, טיפול אנטיביוטי בשלושה חודשים לפני האשפוז, גיל מבוגר, שהות בבית אבות וטכחות של נגעים עוריים פתוחים ו/או גופים זרים. גורמי הסיכון משתנים מעט בהתאם לאוכלוסיית החולים שנבדקה ולפי מיקום גיאוגרפי. עם הופעת CA MRSA הפיכתו לפתוגן עיקרי בחלק מבתי החולים, השתנו או נוספו גורמי הסיכון לנשאות. גורם הסיכון העיקרי לנשאות של CA MRSA הוא אשפוז עקב זיהום עור ודקמות רכות. כל מוסד בריאות יכול וצריך לבצע הערכה של החולים שנחשבים חולים בסיכון גבוה לנשאות החיידק ולשקול לסקור אותם בהתאם. גורמי הסיכון יכולים להשתנות לאורך זמן גם בתוך מוסד נתון ולכן יש לבצע הערכה תקופתית ולעדכן את קבוצות החולים בסיכון. סיקור רק של החולים בסיכון יכול למנוע סיקור מיותר של חולים (חיסכון של עד 46 אחוז) ועדיין לשמור על רגישות גבוהה זיהוי רוב הנשאים (89 אחוז). שימוש בשיטות זיהוי מהירות ומדויקות כגון PCR מעלה את יעילות הזיהוי ומאפשר בידוד מהיר של נשאים.

ד"ר פנינה שטרית, היחידה למחלות זיהומיות, בית החולים מאיר

Daptomycin - Daptomycin הוא תכשיר בקטריצידי אשר אושר לשימוש כטיפול בבקטרמיה ובאנדוקרדיטיס ימנית עם MRSA. דפטומיצין הוכח כיעיל כמו הטיפול הסטנדרטי בלונקומיצין. למרות זאת, חשוב לציין כי בחלק לא מבוטל מהחולים שנכשלו בטיפול בדפטומיצין נצפתה התפתחות של עמידות לאנטיביוטיקה תוך כדי טיפול. ממצא זה מעלה ספקות לגבי יעילות התרופה בזיהומים מסובכים שבהם יש זיהום עמוק ונדרש טיפול לאורך זמן. ייתכן שבחולים אלה יידרש טיפול במינון כפול כדי למנוע התפתחות עמידות.

הטיפול ב-Daptomycin בולקת ריאות אינו מומלץ משום שהתרופה עוברת אינאקטיבציה על ידי הסורפקטנט בריאות. התכשירים הבאים לא הוכחו כיעילים לטיפול בבקטרמיה או באנדוקרדיטיס עם MRSA ולכן נשקלים כטיפול רק במקרה של כישלון עם לונקומיצין או דפטומיצין: **Lynezolid** – לינוזוליד הוא תכשיר בקטריוסטטי עם פעילות כנגד MRSA, הוא לא נבדק ולכן גם לא אושר כטיפול לבקטרמיה או לאנדוקרדיטיס. מדיווחים המצטברים בספרות נרשמו הצלחות כמו גם כשלונות בטיפול בתרופה. בסיכום מספר עבודות, לינוזוליד נמצא שווה ערך ללונקומיצין מבחינת אחוזי החלמה.

לאחרונה הופסק מחקר קליני אירופאי שהשווה לינוזוליד ללונקומיצין בזיהומים קשים עם MRSA. המחקר הופסק עקב תמותה גבוהה של החולים בקבוצת הלינוזוליד. התמותה נצפתה בחולים שבהם היה זיהום בחיידקים גרם שליליים או זיהום מעורב, אך לא בחולים עם זיהום בחיידקים גרם חיוביים בלבד. משמעות ממצא זה אינה ברורה לחלוטין אך נכון להיום התכשיר אינו מומלץ לשימוש רוטיני בזיהומים קשים עם MRSA.

Trimetoprim – sulfamethoxazole (resprim) – בעבודות שהשוו טיפול ברספרים ללונקומיצין נמצא אחוז תגובה דומה בקרב חולים עם בקטרמיה, אנדוקרדיטיס ימנית וטרומבופלביטיס ספטית עם MRSA. רספרים הוא בקטריצידי עם אפקט הרג מהיר ויכול להוות חלופה הולמת ללונקומיצין כטיפול חליפי במקרה של כישלון או תופעות לוואי. כמו כן מהווה רספרים אופציה לטיפול בזיהומי עור הנגרמים על ידי MRSA CA.

תרופות חדשות

Tigacyclin – טיגציקלין חדש, בקטריוסטטי, עם יעילות כנגד MRSA. עדיין לא נוסה קלינית. אחת הבעיות הצפויות עם Tigacyclin היא חוסר יכולת של התרופה להגיע לרמה מקסימלית של יותר מ-1 מ"ג/מ"ל בסרום. ממצא זה יכול להגביל את היכולת לטפל בתרופה בזיהומים מסובכים הדורשים ריכוזי אנטיביוטיקה גבוהים.

Lypoglycopeptides – יש שלוש תרופות חדשות ממשפחת הגליקופפטידים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: An evolving clinical challenge. *Clinical Infect Dis* 2008; 46: S342-S343
2. Battouli Said-Salim PhD; Barun Mathema, MPH; Barry N. Kreiswirth, PhD. community-acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*: An Emerging pathogen. *Infect control Hosp Epidemiol* 2003;24:451-455
3. Nicola Zetola; John S Francis; Eric L Neumberger; William R Bishai Community- acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*: An Emerging threat *Lancet Infect Dis* 2005;5: 257- 286
4. Helen W Boucher and G. Ralph Corey. Epidemiology of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infect Dis* 2008; 46: S344-S349
5. Mark D King MD, MS; Bianca J. Humphrey, BS; Yun F Wang, PhD; Ekaterina V. Kourbatova, MD, MPH; Susan M. Ray and Henry M. Blumberg MD. Emergence of community-acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 Clone as the predominant Cause of Skin and soft tissue infections *Ann Intern Med* 2006; 144: 309-317
6. Jacob Kuint; Asher Barzilai; Gilli Regev- Yochay; Ethan Rubinstein; Nati Keller; Ayala Maayan- Metzger Comparison of community-acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia to other staphylococcal species in a neonatal intensive care unit *Eur J Pediatr* 2007;166: 319-325
7. Schlesinger Y, Yahalom S, Raveh D, Yinnon AM, Segel R, Erlichman M, Attias D, Rudensky B. *Isr Med Assoc J*. 2003 Dec; 5(12): 847-851
8. Rachel J. Gordon and Franklin D. Lowy. Pathogenesis of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infect Dis* 2008; 46: S350- S359
9. Sara E. Cosgrove and Vance G. Fowler Jr. Management of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infect Dis* 2008; 46: S386- S393
10. Fowler VG. Jr., Li J., Corey GR, et al Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiology* 1997; 30:1072- 1078
11. Tobin B. Karchmer. prevention of health care associated Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infect Dis* 2005; 41: 167-169
12. Alicia I Hidron; Ekaterina V Koubatova; J Sue Havosa; Bianca J Terrell; Linda K Mc Dougal; Fred C. tenover, Henry M. blumberg, and Mark D. king Risk factors for Colonization with Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Patients admitted to an urban hospital. Emergence of community associated MRSA. *Clinical Infect Dis* 2005; 41: 159-166
13. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE et al. SHEA guidelines for preventing nosocomial transmission of multi drug resistant *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362-386

אנטיביוטיקות חדשות - האומנם?



תכשיר אנטיביוטי "חדש" אינו בהכרח נותן מענה לאפידמיה של החידקים ה"חדשים" בעלי עמידות נרחבת לאנטיביוטיקה. מספר התכשירים האנטיביוטיים החדשים עם מנגנוני פעולה כנגד חיידקים גרם שליליים נשאר קטן ביותר. ד"ר בשארה סוקר את התכשירים "המשודרגים", חלקם כבר נמצא בשימוש ואחרים בשלבי מחקר ופיתוח

ד"ר ג'יהאד בשארה

1). חלק מאנטיביוטיקות אלו נמצא כבר בשימוש וחלק אחר נמצא עדיין בשלבים שונים של פיתוח ומחקר.

אנטיביוטיקות נגד חיידקים גרם חיוביים

1. Linezolid - (zyvox®) Linezolid הוא הנציג היחיד לקבוצת ה-Oxazolidinones והראשון שאושר על ידי ה-FDA לטיפול בחיידקים גרם חיוביים עמידים לאנטיביוטיקה כגון: MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus) ו-VRE (Vancomycin Resistant Enterococcus).

התרופה נמצאת בשימוש בארץ וניתנת הן בטבוליות דרך הפה והן באופן פרנטרי עם זמינות ביולוגית טובה מאוד. החדירות של התרופה לרקמות, כולל לריאות, היא טובה מאוד, דבר שמקנה לה יתרון על פני וונקומיצין בטיפול בדלקת ריאות הנגרמת על ידי MRSA.

ל-Linezolid יש בעיקר אפקט בקטריסטטי כתוצאה מהפעולות שלו דרך דיכוי הסינתזה של החלבון ברמה של הרבוזום. תוארו כבר עמידות ללנוזוליד של VRE בצפון אמריקה ובקרב זנים שונים של MRSA³. תופעת הלוואי העיקרית היא דיכוי מח עצם אשר מתרחשת בשלושה אחוזים מהמטופלים, לרוב כעבור שבועיים של טיפול⁴.

2. Daptomycin (cubicin®) - זהו הנציג הראשון לקבוצה חדשה של לפופטידים ציקליים (Cyclic Lipopeptides). לדפטומיצין אפקט בקטריצידי כתוצאה ממנגנון פעולה ייחודי אשר גורם לקריסה של החידק ללא הרס של

יהומיים הנגרמים על ידי חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה ממשיכים להיות אתגר לרופאים הן בבית החולים והן בקהילה. חיידקים העמידים כמעט לכל התכשירים האנטיביוטיים הנמצאים בשוק הפכו למציאות יומיומית. זיהומים הנגרמים על ידי חיידקים בעלי עמידות נרחבת לאנטיביוטיקה (Panantibiotic-resistant organisms) כגון: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* נמצאים כיום ברוב בתי החולים בישראל ושכיחותם עולה.

בחלק ניכר מהזיהומים הללו, האפשרויות הטיפוליות מוגבלות מאוד ולעתים קרובות הרופאים נאלצים להיעזר בתכשירים אנטיביוטיים ישנים כגון colistin, אשר נזנחו בעבר בשל רעילותם, בעיקר הכלייתית, ובשל העדר הוכחות מוצקות לגבי יעילותם ואף לגבי מינונם הנכון.

במשך 25 שנים האחרונות נצפתה ירידה ברורה במספר התכשירים האנטיביוטיים החדשים אשר פותחו על ידי החברות הפרמצבטיות ואושרו על ידי ה-FDA משנת 1983-2007¹. יתרה מזאת, הירידה במספר האנטיביוטיקות אשר אושרו על ידי ה-FDA אינה משקפת את מלוא התמונה של משבר העמידות של חיידקים לאנטיביוטיקה. תכשיר אנטיביוטי "חדש" אינו בהכרח נותן מענה לאפידמיה של החידקים ה"חדשים" בעלי עמידות נרחבת לאנטיביוטיקה. מספר התכשירים האנטיביוטיים החדשים, במלוא מובן המילה, דהיינו אנטיביוטיקות בעלות מנגנוני פעולה חדשים, במיוחד כנגד חיידקים גרם שליליים, נשאר קטן ביותר².

בסקירה זו אתייחס למרבית התכשירים האנטיביוטיים החדשים (טבלה מס'

התא דרך קשירתו למברנה הצטופלזמית ויצירת תעלות לפליטת האשלגן וגרימת דיפולרזציה של המברנה.³

התרופה יעילה נגד חיידקים גרם חיוביים כולל MRSA ו-VISA (Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*). דפטומיצין מאושרת לטיפול בזיהומים שונים כמו בקטרמיה, זיהומי עור ורקמות רכות, עצמות ופרקים - ואנדוקרדיטיס ימנית.^{3,5}

התרופה אינה יעילה בטיפול לפנימוניה, כנראה עקב נוכחות הסורפקטנט הריאתי.⁶ דפטומיצין ניתנת רק באופן פרנטרלי, במינונים בין 4 מ"ג ל-6 מ"ג לק"ג פעם ביום. תופעת הלוואי העיקרית היא הרס שרירים (רבדומיאליזיס), במיוחד כאשר התרופה ניתנת במינונים גבוהים.⁵ דווח כבר על התפתחות עמידות של *S. aureus*⁵ ואנטרוקוקים לדפטומיצין.⁷

3. **Quinupristin - Dalfopristin** (synercid®) - זה הנציג הפרנטרלי הראשון למשפחת הסטרפטוגרמינים (sterptogramin) אשר אושרה לטיפול בזיהומים הנגרמים על ידי חיידקים גרם חיוביים עמידים.

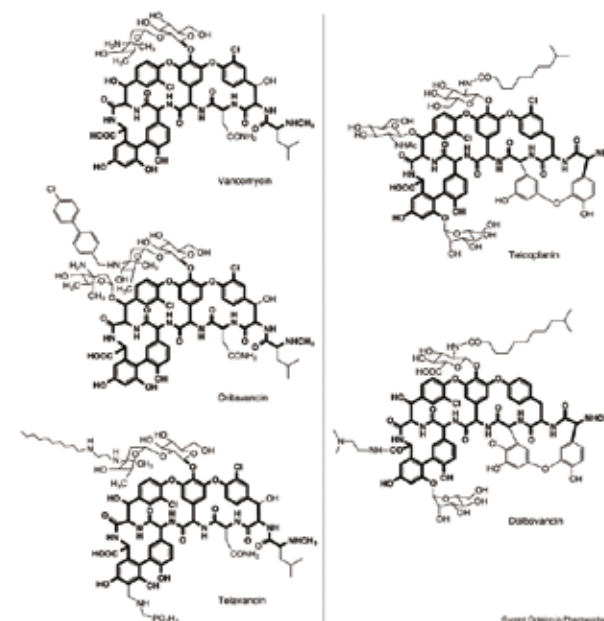
השילוב של שתי התרופות, קווינופרסטין ודלפופרסטין, נותן אפקט סנרגיסטי. שתי התרופות נקשרות לאתרונים שונים של ה-50S בריבוזום ובכך גורמות לדיכוי שלבים שונים של ייצור החלבון בתא.

התרופה בעלת השפעה בקטריוסטטית כנגד *E. faecium* ורוב הגרם חיוביים האחרים, אך אינה פעילה נגד *E. faecalis*.

החיסרון הגדול של תרופה זו הוא ריכוז תופעות הלוואי כגון ארטרגיות-מיאלגיות, גירוי ניכר לוורידים (ניתנת רק דרך וריד מרכזי) ב-70 אחוז מהחולים, צהבת והפרעה בתפקודי הכבד. כמו כן, היות שהתרופה גורמת לדיכוי מערכת הציטוכרום P450, קיימות אינטראקציות מרובות בין התרופה לתרופות אחרות (בעיקר ציקלוספורין) ועם תרופות אחרות אשר גורמות להארכת מקטע ה-QT בא. ק. ג.⁸⁻⁹

4. **גליקופפטידים חדשים** - Oritavancin, Dalbavancin ו-Telavancin הם נגזרות שונות של הגליקופפטידים הקיימים, הונוקומיצין והטייקופלנין (ראו ציור 1). שלושת התכשירים ניתנים באופן פרנטרלי ופעילים אך ורק כנגד חיידקים גרם חיוביים.

ציור 1: המבנה המולקולרי של הגליקופפטידים: ונוקומיצין וטייקופלנין והנגזרות החדשות שלהן



ה-Oritavancin אינו מושפע מהעמידות של *S. aureus* או *Staphylococcus* coagulase negative למטיצילין או מנכחות Van A, B, C בקרב האנטרוקוקים, מה שמקנה לו את האפשרות להוות אלטרנטיבה טיפולית ל-VRE.

ה-Telavancin, בדומה ל-Oritavancin, גם פעיל כנגד כל החיידקים הגרם חיוביים, כולל VRE נושאי הגן Van-A.

ה-Dalbavancin הוא נגזרת של הטייקופלנין. בדומה לטייקופלנין, יש לו פעילות טובה in-vitro נגד ה-VRE נושאי הגן Van B. כיוון לתרופה מחצית חיים ארוכה (כ-140 שעות), היא ניתנת פעם בשבוע.

שלוש התרופות אושרו רק לאחרונה לשימוש על ידי ה-FDA בעיקר לטיפול בזיהומי עור וברקמות רכות הנגרמים על ידי חיידקים גרם חיוביים.¹⁰⁻¹³

5. **Ceftobiprole** - זהו ספלוספורין חדש ("דור חמישי") בעל פעילות in-vitro, לראשונה נגד MRSA, פנומוקוקוס עמידים לפניצילין ואף (על פי נתוני חברת התרופות Johnson and Johnson) נגד *Enterococcus faecalis*, תוך שימור הפעילות של הספלוספורינים כנגד חיידקים גרם שליליים.

זהו למעשה ה- β -lactam הראשון שיש לו פעילות בקטריוצייד נגד MRSA. Ceftobiprole אינו פעיל נגד אנטרובקטריאציה המייצרים ESBL של ה- β -lactamases (Extended Spectrum). התרופה נמצאת כהליכי אישור של ה-FDA.¹⁴

Ceftaroline היא תרופה נוספת, בעלת טווח פעולה דומה של חברת Cerexa/Forest ונמצאת כעת בשלבי מחקר פאזה III.

6. **Iclaprim** - דומה במבנה ובמנגנון הפעולה שלה ל-Trimethoprim. דהיינו, פועלת דרך דיכוי אנזים ה-dihydrofolate reductase (DHFR) הנחוץ לסיתוז של הפולט ולרפלקציית ה-DNA בתוך התא.

התכשיר נמצא בפורמולציה פומית ופרנטרלית עם זמינות ביולוגית טובה. למרות הדמיון ל-Trimethoprim, Iclaprim פעילות in-vitro פוטנטית יותר נגד סטפילוקוקים (כולל MRSA) סטרפטוקוקים כולל פנומוקוקים רגישים ועמידים לפניצילין ואף לחלק מהאנטרובקוקים. בנוסף, לתכשיר יש פעילות נגד חיידקים גרם שליליים כגון: *Haemophilus influenzae* וגם *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*. התרופה נמצאת עדיין במחקרים פאזה II ו-III על זיהומי עור ורקמות רכות ועל פנימוניה.¹⁵

אנטיביוטיקות רחבות טווח

1. **Tigecycline** (Tygacil®) - זו האנטיביוטיקה הראשונה השייכת לקבוצת ה-glycylcyclines. ה-glycylcyclines הם בעצם נגזרת של הטטראציקלינים. כמו הטטראציקלינים, טיגציקלין נקשרת באופן הפיך לתת יחידה S30 של הריבוזום וגורמת לדיכוי יצירת החלבון. התרופה היא בקטריוסטטית ובעלת פעילות נרחבת, in-vitro, כנגד מגוון רחב של חיידקים גרם חיוביים, גרם שליליים, אנאאירוביים וחיידקים אטיפיים, כגון: מיקובקטריות אטיפיות (*Mycobacterium chelonae*, *abscessus*, *fortuitum*, and *marinum*), מיקופלסמה וכלמידה.

כמו כן, התרופה יעילה in-vitro נגד חיידקים גרם חיוביים עמידים, כולל MRSA, VRE, וכנגד חיידקים גרם שליליים כמו *Klebsiella sp*. העמידים לקרבפנמים. יש לציין שלתרופה אין פעילות נגד פסידומונס ודווח כבר על עמידות בשיעורים לא מבוטלים של זני אצטינובקטר לתרופה.

טיגציקלין מאושרת לטיפול בזיהומים תוך-בטניים ועור ורקמות רכות מורכבים.

לתרופה קיים פוטנציאל טיפולי בזיהומים של דרכי הנשימה התחתונות, אשר נגרמים הן על ידי חיידקים גרם חיוביים ו/או גרם שליליים והן על ידי חיידקים אטיפיים. דרושים מחקרים קליניים לבדיקת פוטנציאל זה. למרות הטווח הרחב של התרופה, טיגציקלין כנראה לא תהווה אופציה טובה לטיפול בזיהומים של דרכי השתן, כי היא לא מגיעה לרמות מספקות במערכת זו.

התרופה נמצאת בשימוש בישראל וניתנת אך ורק דרך הווריד. תופעות הלוואי, בדומה לטטראציקלינים, במיוחד בחילות והקאות בשיעור גבוה יחסית (כ-30 אחוז מהחולים).^{13,16}

אנטיביוטיקות אחרות

קוויטולונים חדשים - באופן כללי, כול הקוויטולונים החדשים דומים לקוויטולונים הרספרטוריים (Moxifloxacin [Megaxin] ו-Tavanic [Levofloxacin]) עם פעילות גבוהה יותר נגד פנימוקוקים, כולל פנימוקוקים עמידים לפניצילין, ואף אלה בעלי רגישות יחידה ל-Levofloxacin. ל-Sitafloxacin ול-Garenoxacin יש פעילות משופרת לעומת Ciprofloxacin נגד MRSA. כל התרופות הנ"ל נמצאות עדיין בשלבי מחקר שונים בין פאזה 1-17.

מקרולידים חדשים - Cethromycin הוא מקרוליד חדש השייך לקבוצת הקטולידים, Ketolides, ניתן פומית ונמצא במחקר בשלבי פאזה 3. התרופה בעלת פעילות משופרת נגד פנימוקוקים העמידים לפניצילין ומקרולידים¹⁷.

Telithromycin הוא קטוליד נוסף, כנראה פחות פוטנטי ויותר טוקסי מהסטרומיצין. דווח על הפטטוקסיות והפרעות בראייה מטלרומיצין¹⁷.

לסיכום, באופן כללי יש האטה מראיגה בפיתוח אנטיביוטיקות חדשות בשנים האחרונות. אמנם אנו עדים לפיתוח ולאישור של מספר תרופות "חדשות", שמהווה בעצם שדרוג של תרופות קיימות עם שיפור בפעילותן, בעיקר כנגד חיידקים גרם חיוביים עמידים, אולם עדיין קיימות שתי בעיות עיקריות שיש להגישן: העדר פיתוח תכשירים אנטימיקרוביאליים בעלי מנגנוני פעולה חדשים. אנטיביוטיקות "חדשות באמת".

קיימת חשיבות רבה לתת מענה הולם לאחת הבעיות הגדולות שאנו ניצבים מולה היום בכתי החולים, והיא טיפול יעיל נגד חיידקים גרם שליליים בעלי עמידות רחבה, כגון חיידקים המייצרים קרבפנמוזות.

לצערנו הרב, למרות שתורפות אלו דרושות באופן דחוף, עדיין לא נראה פתרון הולם באופן לחיידקים גרם שליליים בעלי עמידות רחבת לאנטיביוטיקה, כולל לקרבפנמים. עד אז, מה שניתן לעשות הוא להקפיד יותר על שימוש מושכל באנטיביוטיקות "חדשות" וישנות כאחד ולהיצמד יותר לכללי מניעת זיהומים.

ד"ר ג'יהאד בשארה, מנהל היחידה למחלות זיהומיות, בית החולים בילינסון, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה; הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

אחרות	אנטיביוטיקות רחבות טווח	אנטיביוטיקות נגד חיידקים גרם חיוביים
קוויטולונים חדשים: -Zabofloxacin -Garenoxacin -Nemonoxacin -Sitafloxacin	Tigecycline	Linezolid Daptomycin Quinupristin - dalbapristin
מקרולידים חדשים: קטולידים: -Cethromycin -Telithromycin	קרבפנמים חדשים: -Doripenem -Faropenem -Tomopenem	גליקופפטידים חדשים: -Oritavancin -Dalbavancin -Telavancin
		ספלוספורינים נגד MRSA Ceftobiprole- -Ceftaroline
		Iclaprim

2. קרבפנמים חדשים

א. **Doripenem** - קרבפנם הדומה במבנהו ל-Meropenem ולכן יציב לטוכחות אנוים והדרופפטידאזה הכלייתית בבני אדם. Doripenem בעל פוטנטיות in-vitro גבוהה יותר מהקרבפנמים האחרים נגד פסידומונס. פרט לכך, יש לו טווח פעילות דומה מאוד למרופנס. התרופה ניתנת אך ורק דרך הווריד ואושרה לאחרונה על ידי ה-FDA בעיקר לזיהומים של דרכי השתן, זיהומים תוך-בטניים ופנומוניה נוזוקומיאלית¹⁷.

ב. **Tomopenem** - קרבפנם חדש, נמצא בשלבי מחקר פזה שנייה, בעל פעילות מתונה נגד MRSA (MIC90 = 4-8 µg/ml)¹⁷.

ג. **Faropenem** - קרבפנם אשר ניתן דרך הפה. בעל פעילות in-vitro נגד גרם שליליים וגרם חיוביים, כולל מחוללים של דרכי הנשימה. נמצא עדיין במחקר, פאזה 3. לא מאושר על ידי ה-FDA¹⁷.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr; Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46(2):155-64.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1-12.
- Aksoy DY, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections. Clin Microbiol Infect. 2008;14(5):411-20.
- Garazzino S., De Rosa F.G, Bargiacchi O., Audagnotto S., Maiello A., Di Perri G., Haematological safety of long-term therapy with linezolid, Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 480-483.
- Fowler VG, Boucher HW, Corey GR et al. S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355: 653-665.
- Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. J Infect Dis 2005; 191: 2149-2152.
- Hidron AI, Schuetz AN, Nolte FS, Gould CV, Osborn MK. Daptomycin resistance in Enterococcus faecalis prosthetic valve endocarditis. J Antimicrob Chemother. 2008;61(6):1394-6.
- Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompert F, Talbot GH. The efficacy and safety of quinupristin/dalbapristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Synercid Emergency-Use Study Group. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 251-261.
- Stamatidis MK, Richards JG. Interaction between quinupristin/dalbapristin and cyclosporine. Ann Pharmacother 1997; 31: 576-578.
- Guay DR. Oritavancin and tigecycline: investigational antimicrobials for multi-drug resistant bacteria. Pharmacotherapy 2004;24: 58-68.
- Van Bambeke F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. Curr Opin Pharmacol 2004;4: 471-478.
- Pace JL, Yang G. Glycopeptides: update on an old successful antibiotic class. Biochem Pharmacol 2006;71: 968-980.
- Dorr MB, Jabes D, Cavalieri M et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semisynthetic glycopeptide. J Antimicrob Chemother 2005;55 (suppl 2): 25-30.
- French G.L. What's new and not so new on the antimicrobial horizon? Clinical Microbiol and Infection 2008;14(Suppl. 6) 19-29.
- Kohloff SA, Robin PM, Reznik T, Hawser S, Islam K, Hammerslag MR. In vitro activity of a novel diamino-pyrimidine compound, iclaprim, against Chlamydia trachomatis and C. Pneumoniae. Antimicrobial Agents Chemotherapy 2004;48: 1885-1886.
- Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 470-480.
- Abbanat D, Morrow B, Bush K. New agents in development for the treatment of bacterial infections. Curr Opin Pharmacol. 2008;8(5):582-92.

מה חדש בטיפול ב-HIV

עד שתימצא הדרך להכחיד את הנגיף, נראה שיהיה צורך בפיתוח תרופות חדשות, יעילות וסבילות כל כמה שנים כדי להתמודד עם התפתחות עמידות לתרופות נוספות בנגיף וכדי לשפר את סבילות התרופות

ד"ר איציק לוי

מעלה מעשור חלף מאז נכנס לשימוש הטיפול היעיל HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) נגד נגיף הכשל החיסוני הנרכש, HIV, ולמרבית הצער, עדיין לא רואים אור בקצה הדרך שעשויה להביא להכחדה המוחלטת של הנגיף ולהחלמה מלאה. יחד עם זאת, מיד לאחר כניסת הטיפול היעיל (קוקטייל) לשימוש ב-1996, נצפתה ירידה משמעותית של כ-80 אחוז בתמותה מאידס.

בשנים האחרונות, עם כניסתן לשוק של תרופות יעילות יותר, בעלות טווח פעילות רחב יותר (מחסום גנטי גבוה יותר), פרופיל פרמקולוגי נוח יותר וסבילות טובה יותר, הפכה מחלת ה-HIV למחלה כרונית שניתן לחיות איתה שנים רבות ובאיכות טובה. בנוסף, קיימים נשאים ותיקים רבים שטופלו במשך שנים בתרופה אחת או בטיפול לא יעיל, ולנשאים אלה יש בדרך כלל נגיף שעמיד לתרופות רבות. למרבה המזל, מדי שנה נכנסות לשוק כמה תרופות חדשות, יעילות ובטוחות יותר, שמביאות מספר גדול יותר של נשאים לתוצאה הרצויה, שהיא עומס נגיפי מתחת סף הגילוי. מעבודות שנעשו בשנים האחרונות עולה כי בעוד שתרופות חדשות שנכנסו לשימוש בשנת 2003 הצליחו לגרום ל-12 אחוז בלבד מהנשאים לתוצאה הרצויה (בהשוואה לטיפול שהיה קיים עד אז שהביא רק חמישה אחוזים מהחולים לתוצאה זו), בשנת 2008 הצליחו תרופות חדשות להביא לתוצאה הרצויה בקרב 60 אחוז מהנשאים (בהשוואה לטיפול קיים שהביא לתוצאה זו כ-40 אחוז מהנשאים בלבד)^{1,2}.

סיבות לכשלון טיפולי

מנגד, כפי שניתן לראות, כשלון טיפולי עדיין מתרחש ב-40 אחוז מהנשאים. הסיבות לכך רבות ומגוונות וניתן לסווגן לגורמים הקשורים בחולה, אלה הקשורים בנגיף ואלה הקשורים בתרופות. אין ספק כי הגורם החשוב ביותר לכשלון טיפולי הוא אי היצמדות של הנשא לטיפול הרפואי. כמה מהסיבות לאי היצמדות דומות לאי היצמדות לתרופות במחלות כרוניות אחרות וכוללות תופעות לוואי, אי נחיות, אמונת בריאות וכדומה. ואולם, סיבה ספציפית חשובה לאי היצמדות בנשאי נגיף ה-HIV היא "שחיקה". פעמים רבות מדובר באנשים צעירים בשיא חייהם, שלאחר שנדבקו בנגיף צריכים ליטול תרופות במשך שנים רבות (נראה יותר מ-40-50 שנה). צריך לזכור שמדובר בנשאים שאינם סובלים מתסמינים, עם איכות חיים רגילה, העובדים ומבלים ובונים זוגיות, והתרופות עלולות לשבש את איכות חייהם ולהפריע בפעילויות נורמליות ואופייניות לאנשים צעירים.

מעבודות שונות עולה כי שיעור אי היצמדות עלול להגיע לכדי 25 אחוז³. בגלל תכונותיו של הנגיף ובגלל התכונות הפרמקולוגיות של התרופות, אי היצמדות ואפילו למספר ימים (חופשת סוף שבוע) יכולה לגרום להתבטאות מוטציות הגורמות לעמידות. למשל, אחד השילובים המקובלים לטיפול קו ראשון הוא שתי תרופות ממשפחת ה-NRTIs (טנופוביר ואמתריציטאבין) ותרופה ממשפחת ה-NNRTI (אפאבירן). ואולם, בעוד שזמן מחצית החיים של טנופוביר ואמתריציטאבין עומד על עשר עד 17 שעות, כך שרמת התרופה בדם יורדת במידה ניכרת לאחר כיממה, הרי רמת אפאבירן נשארת בדם ברמה גבוהה יחסית למשך שישה עד עשרה ימים. אם הנשא מפסיק את תרופותיו ל"חופשת סוף שבוע", הרי שרמות הטנופוביר והאמתריציטאבין יורדות לאחר כיממה ואילו רמת האפאבירן נשארת בעינה וכך יוצא שהנשא מטופל למעשה בתרופה אחת -

המתכון הבטוח להתרחשות עמידות. גורמים הקשורים בנגיף כוללים את העובדה שעד 15 אחוז מהנשאים נדבקים בנגיף שיש לו כבר מוטציות המקנות עמידות לתרופות עם ההדבקה (עמידות נרכשת)⁴. כיום משתמשים לגילוי עמידות בבדיקת PCR ובשיטת ריצוף (Sequencing), שמגלות מוטציות לעמידות רק כאשר הנגיף העמיד מהווה יותר מחמישית מאוכלוסיות הנגיפים בכללם. מניחים שכאשר ישתמשו בשיטות רגישות יותר, שיעור הנגיפים הנרכשים בהדבקה שיהיו עמידים לתרופות יהיה גבוה במידה ניכרת.

סיבה נוספת לכשלון טיפולי היא תופעות לוואי ובעיקר תופעות מטבוליות (סוכרת, רמת שומנים גבוהה) והפרעות במערכת העצבים המרכזית. מלבד זאת, בעבודות שפורסמו לאחרונה הדגישו עלייה מסוימת בסיכון לאירוע לב משמעותי עם תרופות אחרות⁵.

לסיכום, עמידות ובעקבות זאת פגיעה ביעילות הטיפול יכולות לנבוע מעמידות נרכשת, מטיפול בשילוב תרופתי שאינו פוטנטי דיו, מאי היצמדות לטיפול התרופתי עקב תופעות לוואי או סיבות פסיכוסוציאליות ומשינוי ברמת התרופות עקב קשרי גומלין בין-תרופתיים.

תרופות ממשפחות חדשות ותרופות עם מחסום גנטי גבוה יותר

כיום ברור כי כדי להגיע בנשא ספציפי לתוצאה הרצויה (תחילת חיים כמעט רגילה ואיכות חיים רגילה), יש צורך בתרופות שיהיו פוטנטיות וסבילות חזת כדי להגיע לעומס הנגיפי הנמוך ביותר לתקופה הארוכה ביותר. מטרה זאת ניתן להשיג רק באמצעות שילוב של לפחות שתיים-שלוש תרופות פוטנטיות ביותר. אחד המגדלים לפוטנטיות וליעילות של השילוב התרופתי הוא המחסום הגנטי (Genetic Barrier). במושג זה הסווגה למספר המוטציות הגורמות לעמידות לתרופה. יש תרופות כמו לאמבירדין ואפאבירן שדי במוטציה אחת במקום קריטי כדי לגרום לעמידות מלאה. לתרופות אלו מחסום גנטי נמוך. תרופות אחרות, למשל דארונאביר, הן בעלות מחסום גנטי גבוה מאוד. כלומר, כדי שהנגיף יהיה עמיד אליהן, יש צורך במוטציות רבות. ככל שמוסיפים יותר תרופות פעילות, כך המחסום הגנטי של השילוב גבוה יותר והסיכון להתפתחות עמידות נמוך יותר.

כדי להשיג מחסום גנטי גבוה יש צורך בתרופות ממשפחות חדשות (שהנגיף טרם ראה וטרם פיתח עמידות אליהן) או תרופות ממשפחות קיימות אבל עם מחסום גנטי גבוה יותר. למשל, גם אתראבירין וגם אפאבירן שייכות לאותה משפחה (NNRTIs), אולם בעוד שלאפאבירן מחסום גנטי נמוך, לאתראבירן מחסום גנטי גבוה יותר, כך שעמידות לאפאבירן אינה גורמת לעמידות צולבת לאתראבירן.

בשנים האחרונות נכנסו לשוק ארבע תרופות חדשות שעונות על ההגדרות הללו (תרופות ממשפחות חדשות או תרופות בעלות מחסום גנטי גבוה יותר). בנוסף, תרופות אלו בטוחות ונסבלות יותר מתרופות של הדור הקודם וכך ניתן להשיג את מה שבעצם רצוי מלכתחילה: תרופות פוטנטיות יותר עם פרופיל בטוחות גבוה יותר וסבילות טובה יותר.

דארונאביר - תרופה ממשפחת מעכבי פרוטאז, בעלת מחסום גנטי גבוה ביותר. במחקר ה"דגל" שבו נבדקה יעילות התרופה (מחקר ה-TITAN)⁶ נמצא כי התרופה הביאה לתוצאה הרצויה (עומס נגיפי מתחת סף הגילוי) ב-70 אחוז מהנשאים וזאת



בהשוואה לטיפול האופטימלי אך הישג יותר שהביא לתוצאה זו רק כ-35 אחוז מהנשאים.

חשוב לציין שדאורנאביר הביא לדיכוי חיסוני גם בחולים שהיה להם נגיף עם מוטציות רבות, מה שהטיפול האופטימלי הישג לא הצליח לגרום. גם חולים שהטיפול בהם בתרופה החדשה כשל מסיבות שונות הצליחו לחזור לטיפול יעיל בתרופה בהמשך. ממצאים אלה חוזר על עצמם כבר בכמה מחקרים אחרים וגם ב"חיים האמיתיים", כך שהתרופה הפכה בשנתיים האחרונות להיות אחת התרופות החשובות ביותר בטיפול בחולים שיש להם נגיף עמיד.

מבחינת תופעות לוואי, היא אינה שונה מהותית ממעכבי פרוטאז אחרים והיא נסבלת על ידי רוב הנשאים הנטלים אותה. ייתכן אף שהיא גורמת לשלשול ולתופעות לוואי מטבוליות בשיעור נמוך במקצת משל לופינאביר.

מאראבירוק - תרופה זו היא ממשפחה חדשה ובלומת את קישור הנגיף לקולטן CCR5. כדי להיקשר לדופן הלימפוציט הסייען (CD4+) ולחדור לתוכם, יש צורך בלפחות שני קולטנים, CD4 ו-CCR5. מחקרים רבים שנעשו בעבר נמצא כי אנשים שחסרים קולטן זה לחלוטין (הומוציגוטים לחסר) עמידים באופן יחסי להדבקה בנגיף דרך איברי המין. כמו כן נמצא שיתכן שהפרוגנוזה של אנשים שיש להם חוסר חלקי בקולטן (הטרוציגוטים לחסר) טובה יותר מאשר אנשים שיש להם ביטוי מלא של הקולטן. בעקבות כך פותחה התרופה מאראבירוק החוסמת את הקולטן CCR5 לחדירת הנגיף, ובמחקר ה"דגל" (MOTIVATE)⁷ אכן נמצא כי מאראבירוק בשילוב עם תרופות יעילות אחרות מביאה לתוצאה הרצויה פי שלושה יותר מאשר שילוב תרופות יעילות ללא המאראבירוק.

תופעות הלוואי השכיחות ביותר של התרופה היו שיעול, חום ופריחה ובמידה פחותה יותר עלייה באנזימי הכבד. במחקר אחד נמצא שיתכן שהתרופה גורמת לעלייה זעירה בסיכון לאירוע לב משמעותי בהשוואה לאינבו, אבל לא ברור אם תצפית זו משמעותית מבחינה קלינית. מכל מקום, מינהל התרופות והמונח האמריקאי ממליץ לשקול מתן תרופה זו בזהירות כאשר נותנים אותה לחולים הסובלים ממחלת לב איסכמית. בסך הכל, התרופה נסבלת היטב על ידי רוב החולים.

הבעיה העיקרית של תרופה זו שהיא יעילה רק באותם מקרים שבהם הנגיף משתמש בקולטן CCR5 כדי לחדור לתא. נגיף HIV יכולים לחדור ללימפוציט באמצעות CCR5 או באמצעות קולטן מתחרה (CXCR4). בדרך כלל, בשנים הראשונות לאחר ההדבקה רוב הנגיפים הם נגיפים שאכן מעדיפים לחדור לתא דרך CCR5 ואולם, בשלבים מאוחרים יותר, שיעור גבוה מקרב הנגיפים מעדיפים דווקא את הקולטן המתחרה כדי לחדור לתא. במחקרים שונים נמצא כי בעוד של-88 אחוז מהנשאים בראשית הדרך יש נגיף שמעדיף חדירה דרך CCR5, הרי בחולים ותיקים נמצא נגיף המעדיף קולטן זה כ-49 אחוז מהנשאים בלבד⁹ והתרופה תהיה, כמובן, יעילה רק בנשאים אלה. לכן, כדי להשתמש בתרופה יש צורך לבצע קורס לכן בריקת

"טרופים" לנגיף והתרופה תיתן רק בחולים שבהם נמצא כי הנגיף אכן מעדיף את הקולטן CCR5.

אתראבירין - תרופה זו אמנם שייכת למשפחה קיימת (NNRTI) ואולם היא בעלת מחסום גנטי גבוה יותר, כך שנשאים שהנגיף שלהם פיתח עמידות לאפאבירינו או לנביראפין עדיין יכול להיות מדוכא באופן יעיל באמצעות תרופה זו. יעילות התרופה ובטיחותה נבדקו בכמה מחקרים, ובמחקר ה"דגל" (DUET)¹⁰ נמצא כי התרופה הצליחה להביא לתוצאה הרצויה פי חמישה יותר מאשר טיפול יעיל שלא כלל תרופה זו.

תופעות הלוואי השכיחות של תרופה זו הן פריחה ובחילה. חלק מהחולים מרודו על עייפות. היתרון הגדול של תרופה זו על NNRTIs קודמים הוא בכך שיש לה מחסום גנטי גבוה יותר ופרופיל תופעות לוואי נסבל יותר.

החיסרון הגדול של התרופה נובע מכך שבגלל בעיות בייצור לא הצליחו לחדוש את החומר לקפסולה ידידותית, כך שצריך לקחת שתי טבליות פעמיים ביום. בארץ מקבלים כמעט 100 נשאים תרופה זו באמצעות תכנית מיוחדת של החברה שמייצרת את התרופה (טיבוסק) וכפי שנצפה במחקרים, ברוב המטופלים הביא השילוב התרופתי שכלל תרופה זו לדיכוי מלא של הנגיף. רק שני חולים הפסיקו את התרופה בגלל תופעות לוואי.

ראלטגראביר - גם זו תרופה ממשפחה חדשה. היא מעכבת את אנזים האינטגרז ובכך בולמת את חדירת הנגיף לטריץ' הלימפוציט וחיבור החומר הגנטי שלו לכרומוזום האנושי. במחקר ה"דגל" (BENCHMRK)¹¹ נמצא כי התרופה בשילוב עם תרופות יעילות אחרות הביאה לדיכוי העומס הנגיפי פי שניים ויותר מאשר בנשאים להם ניתן רק השילוב היעיל ללא התרופה.

מבחינת פרופיל תופעות לוואי, נצפו בעיקר שלשול ובחילה בתחילת הטיפול, אבל רוב הנשאים נטלו תרופה זו ללא כל תופעות מיוחדות. גם תרופה זו ניתנה בישראל באמצעות "מחקר חמלה" לכ-100 נשאים, ואף כאן כמו במחקרים, התרופה נסבלה היטב והביאה לתוצאה הרצויה בכמעט כל הנשאים.

איך משלבים את התרופות החדשות

ברפואה כמו ברפואה, היסטוריה רפואית, הכרת הנשא על תסותיו הביולוגיות ושגיונותיו הפסיכולוגיים ובדיקת עמידות עשויות להדריך את הרופא בבחירת השילוב התרופתי הנכון ולתפור חליפה ספציפית לנשא הנתון.

באיור 1 מוצג חולה קלאסי שנתגלה לפני כ-20 שנה, טופל בכל פעם בתרופה שיצאה לשוק ובהמשך בשילוב תרופות לא כל כך יעיל. עם הזמן הנגיף פיתח עמידות לעוד ועוד תרופות ולפני כשנתיים הגיע למצב שבו העומס הנגיפי שלו הגיע למיליונים רבים וספידת הלימפוציטים מסוג CD4 הגיעה ל-35 (דיכוי חיסוני ניכר ביותר). למזלו, נבסו לשוק התרופות החדשות, אבל היה צורך לתת את השילוב של כל התרופות הללו כדי להביא לדיכוי הנגיף. ואכן, מאז הוחלל בשילוב התרופות, העומס הנגיפי של החולה נמוך מסף הגילוי של הבריקה כבר שנתיים, רמת CD4 אחרונה שלו היא מעל 200 ומבחינה קלינית, החולה הפך להיות נשא מתפקד ומאושר.

עד שתימצא הדרך להכחיד את הנגיף, נראה שיהיה צורך בפיתוח תרופות חדשות, יעילות וסבילות כל כמה שנים כדי להתמודד עם התפתחות עמידות לתרופות נוספות בנגיף וכדי לשפר את סבילות התרופות.

ד"ר איציק לוי, מנהל שירות האידס ומחלות מין, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

-(רשימה ביבליוגרפית).....
1. Lazzarin A, et al: NEJM 2003;348 (22): 2186-2195
 2. Clotet B, et al: Lancet 2007; 369: 1169-1178
 3. Murri R, et al: Aids patient care STDs 2009; 23 (1): 35-39
 4. Grossman Z, et al: CID 2005; 40 (2): 294-302
 5. Lundgren J, et al: CROI 2009, Feb; Abs 44L8
 6. DeMeyer S, et al. 15th CROI; Boston, MA (2008); Abst. 874.
 7. Hardy D, et al. 15th CROI; Boston, MA (2008); Abst. 792.
 8. Demarest J, et al: 11th CROI; SF, USA (2004)
 9. Wilkin TJ, et al: Antimicrob. Agents. Chemotherapy 2005; 49: 4721-4732
 10. Haubrich R and Johnson M, et al. 15th CROI; Boston, MA (2008); Absts. 790 and 791.
 11. Cooper D and Steigbigel R, et al. 15th CROI; Boston, MA (2008); Absts. 788 and 789.

מחלות חום לאחר טיול בארצות טרופיות



מחלת חום במטייל החוזר מארצות טרופיות מהווה אתגר אבחנתי ומחייבת בירור מיידי.
כמה מהמחלות עלולות להיות בעלות תוצאות קשות ואף פאטאליות אם לא יאובחנו
ויטופלו במהירות, כגון מלריה שאיחור באבחנה שלה עלול להיות הרה אסון

ד"ר אייל לשם, פרופ' אלי שורקן

די שנה נוסעים כ-160 אלף ישראלים לארצות מתפתחות (מדינות "העולם השלישי") בכלל ולארצות טרופיות בפרט לצורכי טיול, נופש, עסקים וביקורי משפחה¹. ריבוי המטיילים לאזורים אלה מציב אתגרים חדשים בפני הרופא המטפל. השלב הראשון במסגרת בירור של כל חולה המתייצב עם מחלת חום הוא לשאול האם החולה חזר מטיול בשנה האחרונה והאם טייל בארצות טרופיות. תשובה חיובית על השאלה תחייב המשך בירור אנמנטי וקליני על מנת לשלול גורם חום הקשור בטויל.

מחלות חום בקרב החוזרים מארצות טרופיות מהוות אתגר מיוחד. האבחנה המבדלת נעה בין מחלות אקוטיות, שעוללות להיות גם קטלניות, לבין אבחנה מבדלת רגילה של חום באנשים שמעולם לא יצאו את גבולות הארץ². כשמדובר במטיילים שחזרו זה מקרוב מנסיעה לארצות טרופיות, יש, כמובן, לחשוב בראש וראשונה על גורמים זיהומיים "אקוטיים" אך במקביל לחשוב גם על אבחנה מבדלת רגילה.

במסגרת הבירור האנמנטי חשוב להגיע באופן מהיר לאבחון מחלות שעוללות להיות בעלות תוצאות קשות ואף פאטאליות אם לא יאובחנו וטיפולו במהירות, כגון מלריה שאיחור באבחנה שלה יכול להיות הרה אסון. מאחר שלעתים יש עיכוב בפניית החולה לרופא מסיבות שונות, יש חשיבות רבה להימנע מעיכוב נוסף באבחון על ידי הרופא המטפל ("doctor's delay"). במקרים אחרים ניתן להגיע לאבחנה פשוטה יחסית ו"לחסוך" לחולה בירור ואף טיפול מיותר.

אנמנזה רפואית חייבת, אם כן, לכלול מספר נושאים באופן מפורט: **פירוט של מסלול הנסיעה** – חשוב במיוחד כיוון שבאזורים מסוימים שכיחה תחלואה מסוימת. כך למשל, במטיילים החוזרים מאפריקה, מלריה היא גורם החום השכיח ביותר. גורמי חום נוספים המאפיינים מטיילים חוזרים מאפריקה כוללים ריקציה אפריקאית ובילהרציה³. מאידך, בקרב מטיילים חוזרים מהמזרח הרחוק (אסיה ובייחוד תאילנד והודו), קדחת Dengue היא גורם החום השכיח ביותר וטיפוס הבטן (Enteric fever) הוא גורם משמעותי, בעוד שמלריה כגורם חום היא רק במיעוט המקרים (טבלה 1).

בירור מדויק של תאריכי הנסיעה והחזרה – כיוון שניתן להסיק מהם על תקופת דגירה משוערת. זמן הדגירה יכול לעזור באבחנה מבדלת, למשל Arboviruses כגון Yellow Fever, Dengue Chikungunya ולפטוספירוזיס מתאפיינים בתקופת דגירה קצרה, פחות משבועיים. ככלל, ככל שמשך הזמן בין החשיפה לבין תחילת המחלה עולה, האבחנה המבדלת למחלות "מייבאות" מצטמצמת מאוד (טבלה 2). המחלה השכיחה בקבוצה זו היא מלריה, והאבחנות האחרות נדירות ביותר בקרב מטיילים.

הכנה לנסיעה – מידע על אודות קבלת חיסונים לפני הנסיעה חייב להיכלל באנמנזה הרפואית, אולם יש להכיר את הערך של כל חיסון. החיסון האקטיבי כנגד Hepatitis A נחשב ליעיל בכ-100 אחוז מהמתחסנים ולכן ניתן לומר בבטיחות כי מתן מוקדם שלו מונע צהבת זו. לעומת זאת, חיסון ל-Typhoid fever יעיל רק באופן חלקי ולכן מתן מוקדם שלו אינו שולל אבחנת טיפוס הבטן⁴.

חשוב לקבל מידע אנמנטי בנוגע למספר חשיפות אשר מכוונות למחוללי חום ספציפיים כגון:

- ✦ עקיצת קרציות (ריקציה, מחלת ליים).
- ✦ מגע מיני לא מוגן (Hepatitis B, Acute HIV, Gonorrhea, Syphilis).
- ✦ חשיפה למים מתוקים בעת שחייה, ראפטינג ופעילויות דומות (לפטוספירוזיס, בילהרציה)^{5,6}.
- ✦ חשיפה לבעלי חיים (ברטולה, ברוצלה, כלבת).

מאידך, יש קושי רב לשלול הדבקה בפתוגנים המועברים בשתייה או במזון כיוון שחוסר היגיינה של מזון ומים הם מהנתונים הבסיסיים שם. יש להזכיר כי גם למשתתפים בנסיעות ברמה גבוהה ובמתאכסנים בתנאים טובים

קיים סיכון לתחלואה הקשורה למחלות אלו (בראש וראשונה Diarrhea Travelers). כמו כן, לא ניתן לשלול מחלות העוברות בעקיצות יתושים על סמך אנמנזה אשר בה החולה אינו זוכר עקיצות יתושים.

התפלגות התחלואה הטרופית וגורמים למחלות חום

קיימות מספר עבודות חשובות בנושא הגורמים למחלות חום בקרב מטיילים חוזרים^{7-10,2}. העבודה הגדולה ביותר בוצעה במסגרת Geosentinel Database – מאגר מידע בינלאומי לדיווח תחלואה במטיילים חוזרים המסכם דיווחי תחלואה מעשרות מרכזי רפואת מטיילים ברחבי העולם² (טבלה 1). בעבודה זו נסקרו תיקי 24,920 פונים למרפאות, מהם 28 אחוז פנו עקב מחלת חום. בקבוצה זו, מלריה היתה הגורם השכיח ביותר לחום במטייל החוזר (21 אחוז). גורמים שכיחים נוספים הקשורים בנסיעה היו Dengue (ששה אחוזים), טיפוס הבטן (שני אחוזים), ריקציה (שני אחוזים). מספר רב מהחולים סבלו ממחלת חום ממקור רספירטורי (14 אחוז) או גסטרונטריטיס (15 אחוז).

בעבודה נוספת סיכמו בוטיה וחבריו מידע על 1,743 פונים למרפאתם עקב חום לאחר נסיעה⁸. 39 אחוז מבין הפונים סבלו ממחלות טרופיות כגורם לחום. מבין המטיילים לאפריקה, גורם החום הנפוץ היה מלריה (35 אחוז) ולאחריו ריקציה (ארבעה אחוזים). מבין החוזרים מאסיה הגורם הנפוץ היה Dengue (12 אחוז), לאחריו מלריה (תשעה אחוזים) וטיפואיד (ארבעה אחוזים). בחוזרים מדרום אמריקה, Dengue (שמונה אחוזים) ומלריה (ארבעה אחוזים) היו הנפוצים.

ממצאי עבודות אלו מראים כי מלריה היא עדיין הגורם השכיח למחלות חום במטיילים חוזרים, כאשר בין החוזרים מאפריקה היא בולטת ביותר. האטיולוגיה השכיחה ביותר למחלת חום מחוץ לאפריקה היא קדחת הדנגי (טבלה 3).

באוכלוסיית המטיילים הישראלים התפלגות התחלואה הטרופית שונה במקצת. הגורמים לשוני הם יעדי נסיעה ודפוסי התנהגות המאפיינים את המטיילים הישראלים כקבוצה ייחודית. כאשר סיכמנו את איסוף הנתונים לגבי תחלואת מטיילים ישראלים שאושפזו במרכז הרפואי שיבא במשך חמש שנים, ניתן היה להגיע למספר מסקנות חשובות³. אם נבחן את מחלות החום בקרב הישראלים, נראה כי מחלות החום השכיחות בקרב חולים מאושפדים לאחר חזרתם ארצה היו: מלריה (37 אחוז), Dengue (20 אחוז), מחלת חום סיסטמית (20 אחוז) ובאחוזים קטנים יותר, Typhoid fever, Acute schistosomiasis, Amebic liver abscess, Katayama syndrome) ודלקת ריאות. יש לציין כי בסדרות השונות, עשרה אחוזים עד 25 אחוז ממקרי החום הוגדרו כ-FUO וסיבתם לא אובחנה גם לאחר בירור מקיף.

מלריה

מלריה היא אחת המחלות הזיהומיות השכיחות ביותר בעולם. ההערכה היא שמדי שנה, כ-400 מיליון איש לוקים במלריה וכשני מיליון מקרי מוות בשנה הם כתוצאה ממנה. האזורים האנדמיים העיקריים בעולם הם אפריקה (מדרום לסהרה), דרום מזרח אסיה (בעיקר באזורים לא עירוניים) ודרום אמריקה (בעיקר באזור אגן האמזונס). אין ספק כי עיקר התחלואה והתמותה ממלריה קיימות באפריקה, שם מהווה המחלה כמעט את הגורם העיקרי לתמותה בקרב התושבים המקומיים.

מלריה היא מחלה הנגרמת על ידי טפיל הפלסמודיום. בבני אדם, ארבעה מיני פלסמודיום גורמים למחלה והם: P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae. הפלסמודיום ה"מליגני" הוא ה-falciparum והוא נקרא כך כיוון שהוא האחראי העיקרי לתמותה ממלריה. פגיעה מסוג זה של פלסמודיום היא רב-מערכתית. היא עלולה לגרום לפגיעה מוחית, כולל התכווצויות

עד לתרדמת (Cerebral malaria), לפגיעה ריאתית עם ARDS, לפגיעה כלייתית עד לצורך בהמודיאליזה ולפגיעה כבדית.

מהלך המחלה יכול להיות מהיר מאוד ומכאן הצורך באבחון ראשוני ובטיפול נכון. בכל מקרי המלריה הקשים אשר דווחו בישראל היה איחור באבחנה מצד הרופא המטפל, עקב חוסר מודעות למחלה⁹. יש לציין כי בחולים לאחר שהות באפריקה יש לחשוד במלריה מסוג פלציפרום עד אשר הוכח אחרת, עקב הסיכון בזיהום זה.

תקופת הדגירה, דהיינו הזמן העובר מעקיצת יתוש נגוע ועד להופעת החום, נעה בין שבוע אחד לארבעה שבועות בכל מיני המלריה (זהו הזמן העובר בין התרבות הטפיל בכבד עד למעבר להדבקת איתרוציטים).

תסמינים – יש לזכור כי מלריה באנשים מערביים (דהיינו: non-immune) תמיד תתבטא כמחלת חום, בדרך כלל חום גבוה מלווה בצמרמורת, עם כאבי ראש ולעתים כאבי שרירים. סימנים אלה מופיעים כאשר הטפיל הגיע לכדוריות הדם. החום בתחילת המחלה יכול להיות קבוע, במיוחד ב-falciparum מלריה. לכן, חום אשר מופיע בגלים (במיוחד כל 48 שעות) בוודאי מחשיד מאוד למלריה, אך חום קבוע אינו שולל מלריה.

הסימנים הקליניים הנוספים על החום אינם ספציפיים וכוללים צמרמורת, כאב ראש, מיאלגיה, ארטלגיה, חולשה, הקאות ושלשול. מקרים קשים עלולים להידרדר במהירות עד פרכוסים, שקיעת מצב הכרה, קומה, אי ספיקה נשימתית ו-ARDS, אי ספיקה כלייתית ומוות. לכן, חשד למלריה חייב להיות בכל מחלת חום חריפה באדם שחזר מארץ אנדמית למלריה.

בדיקה גופנית – בדיקה גופנית בדרך כלל תהיה תקינה, אך תיתכן הגדלת טחול ככל שממש המחלה ארוך יותר. בפגיעה מוחית יש שקיעה במצב ההכרה, התכווצויות עד לתרדמת ומוות.

מעבדה – בספירת דם, ככלל, לא נמצא לויקוציטוזיס אלא ספירה רגילה ולעתים לויקופניה. ברוב המוחלט של המקרים מתלווה לכך גם תרומבוציטופניה, אשר יכולה להיות גם קיצונית בערכים 20,000-50,000 (גם ללא DIC). רמת ההמוגלובין בדרך כלל תקינה בתחילת המחלה. ככל שעובר זמן רב יותר בין תחילת הסימפטומים לבין ביצוע בדיקת הדם, רמת תמונה 1: נגע (Eschar) אופייני לריקציה אפריקה.



טבלה 1. אטיולוגיית חום בהתאם לארץ היעד².

	Sub Saharan Africa (N=1401)	SE Asia (N=381)	Latin America (N=146)	North Africa and Middle East (N=103)
Falciparum Malaria	30%	2%	0	1%
Non Falciparum Malaria	5 %	9 %	4%	4%
Rickettsia	5 %	2%	0	1%
Dengue	0.1%	13 %	8 %	0%
Acute Schistosomiasis	2 %	0	0	0
Enteric fever	0.2%	3.4 %	0	0
Cosmopolitan Causes	30%	41%	45%	41%
Unknown	24%	21%	33%	39%

ההמוגלובין תהיה נמוכה יותר (באוכלוסיה שגרה באזורים אנדמיים, אנמיה היא בדרך כלל מצב כרוני).

ביוכימיה – יכולה להיות תקינה פרט לנטייה לעלייה ברמות LDH. בזיהום של Falciparum אפשר לראות פגיעה בתפקודי כבד (עלייה בבילירובין ישיר וטרנסאמינזות), פגיעה כלייתית עם Acute renal failure (תמונה של פגיעה טובולרית).

אבחנה – שיטת האבחנה הקלאסית היא על ידי טיפה עבה ומשטח דק. משטח דק הוא משטח המטולוגי רגיל שבו נראות הכדוריות האדומות היטב, ובמידה שהכדורית נגועה, ניתן לראות את הטפיל בתוך הכדורית האדומה. ברמת פרויזמיה נמוכה, מספר הכדוריות הנגוע הוא קטן ולכן יש צורך בחיפוש ארוך וקשה על מנת לזהות אותן. בטיפה עבה מבצעים המוליה לכמות דם גדולה יותר ובמידה שיש טפילים, ניתן לזהות אותם בשטח מצומצם יותר. באופן זה הבדיקה רגישה יותר.

בשנים האחרונות פותחו שיטות נוספות לזיהוי מלריה (המצריכות פחות מיומנות ויכולות לזהות גם רמה נמוכה של טפילים בדם). אחת השיטות הפשוטות היא Antigen Detection. יש לטפוף מספר טיפות דם מלא על Strip אשר בו קיימים נוגדנים נגד מלריה. במידה שיש אנטיגן מלריה בדם, יש ריאקציה אימונולוגית ומתקבל פס על ה-Strip. בדיקה זו היא מהירה ומנסיונו היא יעילה מאוד לזיהוי P.falciparum (פחות יעילה לזנים אחרים) ורצוי שתהיה בכל מעבדה. זוהי בדיקת עזר חשובה אך היא אינה אמורה להחליף את משטח המלריה.

חשוב לציין כי גם תבחין אנטיגן וטיפה עבה שלילית אינם רגישים ב-100 אחוז ואינם שוללים קיום המחלה ולכן בעת חשד קליני גבוה (חולה חוזר מאפריקה ללא טיטול טיפול מונע לדוגמה), יש לאשפו ולחזור על התבחינים בעת חזרת החום.

עקרונות הטיפול (אין כוונה לתת כאן את פרטי הטיפול) – בכל הזנים אשר הם non falciparum, הטיפול מבוסס על Chloroquine ובהמשך קורס טיפולי ב-Primaquine (תפקיד ה-Primaquine הוא למנוע הישנות המחלה בעתיד עקב פעילותו כנגד הטפילים שנשארו בכבד). כתחליף ל-Chloroquine ניתן גם להשתמש ב-Malarone (Atovaqone-Proguanil) וב-Mefloquine.

במלריה מסוג Falciparum, לא ניתן לתת Chloroquine כיוון שברחבי העולם התפתחה עמידות לתרופה זו. לכן, הטיפול כיום מבוסס על מתן פומי של (Malarone) (Atovaqone-Proguanil), או Quinine בתוספת Doxylin. טיפול חדש יותר ויעיל יותר הוא תכשיר המשלב נגזרת של התרופה האנטי-מלרית הסינית ארטמיסינין יחד עם Lumfantrine (Coartem, Riamet). תרופה זו רשומה כבר במספר ארצות באירופה אך עדיין אינה רשומה בישראל (ניתן להשיגה דרך המחסן לתרופות חירום של משרד הבריאות).

במקרים של מלריה קשה (פגיעה מוחית, כלייתית, ריאתית או אחוז פרויזמיה גבוה), יש לתת טיפול ב-Quinine או Quinidine במתן תוך-ורידי. הבעיה הקיימת בישראל (כמו בעוד ארצות מערב) היא שתרופה זו אינה זמינה בבתי חולים ויש צורך להזמינה מהמחסן לתרופות חירום של משרד הבריאות בעת הצורך, תהליך שגזול זמן יקר ועלול להיות קריטי לבריאות החולה.

תקנה שיצאה מטעם ועדת הבריאות של הכנסת לפני כשנה מחייבת לכן כל בית חולים להחזיק מנת חירום בבית המרקחת שלו.

דגשים חשובים:

« כל מחלת חום בקרב חוזרים מארצות אנדמיות למלריה – חשודה למלריה.

« מחלת חום בחודש הראשון לחזרה חשודה ל-Falciparum Malaria, במיוחד אם הנסע חזר מאפריקה. יש להתייחס אליה כאל זיהום קטלני המחייב אבחון וטיפול מהיר.

טבלה 2. אטיולוגיות לחום בהתאם לתקופת אינקובציה לאחר הנסיעה

Incubation Time	Pathogens (partial list)
Short (< 14 days)	Parasites Malaria (all species) Viruses Dengue Fever Viral hemorrhagic fever Bacteria Bacterial diarrhea Typhoid & Paratyphoid fever Rickettsia Leptospirosis Brucella Meningococcemia
Medium (15-60 days)	Malaria (all species) Viral hepatitis A, E Typhoid & Paratyphoid fever Acute Schistosomiasis (katayama Fever)
Long (> 60 days)	Malaria (non falciparum) Amebic liver abscess Viral hepatitis B Tuberculosis Visceral leishmaniasis

טבלה 3: גורמי חום (%) במטיילים חוזרים מארופים. סיכום ארבע סדרות ממדינת שותת³

	Country of Origin			
	England [7]	Canada [10]	Australia [9]	Israel [3]
Number of patients	195	587	232	163
Study years	1992-1993	1981-1988	1997-1999	1999-2003
Malaria	42	32	27	33
RTI	2.6	11	24	4
Febrile diarrheal diseases	6.7	4.5	14	6
Dengue	6.2	2	8	17
Hepatitis	3	6	3	2
Enteric fever	1.5	2	3	3
UTI	2.6	4	2	0
Rickettsia	0.5	1	2	0
Tuberculosis	1.6	1	0.4	0
Amebiasis	0	1	1	0
Undetermined fever	24	25	9	21
Destination:				
Africa	60	NA	15	38
Asia	2	NA	61	53
Latin America	3	NA	2	7
Pacific	NA	NA	20	2

נטילת טיפול מונע כנגד מלריה בזמן הנסיעה אינה שוללת את האפשרות שמחלת החום היא בכל זאת מלריה.

תבחין אנטיגן וטיפה עבה שלילית בנוסע עם חשד קליני גבוה אינם שוללים מלריה.

קדחת דנגי - Dengue fever

קדחת דנגי היא מחלה נגיפית הנגרמת על ידי נגיף ממשפחת ה-Flaviviruses. המחלה מועברת בעקיצת יתוש והיא כיום ה-Arbovirus הנפוץ ביותר בעולם. דיווחים על מגפות נרחבות מגיעים מדרום מזרח אסיה ומיבשת אמריקה, בעיקר אזור הקריביים ודרום אמריקה. המחלה תוקפת בעיקר באזורים עירוניים (כיוון שהנשא הוא האדם). המחלה מצטיינת בחום גבוה, בכאבי ראש, בכאבי פרקים ושרירים והיא נמשכת כשבוע. לקראת סוף המחלה, יכולה להופיע פריחה ממושטת, מלווה בגרד מטריד מאוד. הצורה הקשה של המחלה נקראת DHF (Dengue Hemorrhagic Fever) והיא מגורמי התמותה החשובים בארצות אנדמיות.

אנו נתקלים בעשרות מטיילים החולים במחלה זו¹¹. רובם המכריע של החולים

הישראלים נדבקו בדרום מזרח אסיה. שתי הארצות העיקריות לתחלואה זו הן תאילנד (בעיקר בין המטיילים באיים בדרום המדינה) והודו. בקרב אנשים מערביים, התבטאות מחלת DHF היא נדירה ולכן כמעט אין תמונה ממנה בקרב מטיילים, אם כי גם הצורה הפשוטה של המחלה גורמת בדרך כלל סבל רב לחולה. חשד קליני למחלה זו הוא סיפור של שהות באזור אנדמי וחום אשר הופיע בתוך זמן קצר (פחות משבועיים מהחשיפה). בבדיקה גופנית ניתן למצוא הגדלת טחול ולעתים הגדלת בלוטות לימפה, בדרך כלל צווארית, לעתים מלווה באודם בלוע.

מעבדה - בולטת לויקופניה קשה (בין 1,000-3,000 סך כדוריות לבנות/ממ"ק) מלווה בתחילה בלימפופניה ובמקביל בטרומופניה ויכולה להיות קיצונית בערכים מתחת ל-50,000. השילוב של לויקופניה וטרומופניה קשות באדם שחזר מאזורים אנדמיים מחשיד מאוד לקדחת דנגי.

ביוכימיה - יש בדרך כלל הפרעה בתפקודי כבד ולעתים גם היפונתרמיה. **אבחנה** - האבחנה מתבססת כיום על סרולוגיה - נוכחות נוגדנים מסוג IgM מלמדת על זיהום ראשוני. יש לזכור כי עליית הנוגדנים יכולה להיות גם שבוע לאחר תחילת החום ולכן בדיקה שלילית בתחילת המחלה אינה שוללת זאת. בישראל, הבדיקה מבוצעת במעבדות הנגיפים המרכזית בתל השומר. כיום, אין עדיין חיסון נגד המחלה.

קדחת דנגי יכולה להיגרם על ידי ארבעה זנים של הוירוס. זיהום בון אחד מביא לחיסון נגד אותו הזן בלבד. נגד הזנים האחרים האדם אינו מוגן ויתרה מכך, מקובל לחשוב כי זיהום חוזר בון אחר יכול לגרום למחלה קשה יותר עם קדחת המורית (DHF).

טיפוס הבטן - Typhoid fever

מחלה הנגרמת על ידי חיידקים ממשפחת ה-Salmonella. החיידקים הגורמים זאת הם S.typhi וכן S. paratyphi. זוהי מחלת חום קשה הנמשכת שלושה-ארבעה שבועות ללא טיפול ויכולה להביא לסיבוכים קטלניים, כולל דימום ופרפורציה מעי. המחלה מועברת במזון או במים מזוהמים ולכן בארצות שבהן רמת ההיגיינה נמוכה, הסיכון לחלות במחלה זו גבוה יותר. עיקר התחלואה במטיילים, כולל במטיילים ישראלים, מקורו בתת היבשת ההודית (הודו ונפאל)¹².

הסימנים הקליניים הם חום אשר בצורה הקלאסית הולך ומטפס בהדרגה, מלווה לעתים בדופק נמוך (סימן לא ספציפי). בנוסף, מורגשים חולשה קיצונית וכאבי ראש. באחוז קטן של המקרים יכולה להופיע פריחה עדינה (Rose spots) בסוף השבוע הראשון למחלה.

מעבדה - גם כאן יש לויקופניה, אם כי מתונה (4,000-5,000), טרומופניה קלה והפרעה קלה בתפקודי כבד.

אבחנה - על ידי בידוד החיידק ברם (לעתים רחוקות בשתן או בצואה). יש לזכור, כי הבדיקה הסרולוגית WIDAL אינה מהווה קריטריון אבחנתי ודאי, במיוחד לאור העובדה שרוב המטיילים מקבלים חיסון נגד המחלה לפני הנסיעה ולכן הבדיקה צפויה להיות חיובית.

החיסון הקיים בישראל כיום הוא חיסון מומת (כנגד אנטיגן i V). בעולם קיים גם חיסון חי מוחלש במתן פומי (Vivotif). שיעור יעילות שני התכשירים הוא רק 60-70 אחוז. לפיכך, היסטוריה של נטילת חיסון אינה שוללת את המחלה, מה עוד שהחיסון מגן מפני S.typhi ולא מפני S. paratyphi הגורם למחלת חום דומה. לכן, פעמים רבות במטיילים אשר חוסנו אנו רואים זיהום ב-S. paratyphi, אשר בניגוד למקובל לחשוב, אינו קל יותר מזיהום ב-S.typhi¹³.

הבעיה הקשה שאיתה אנו מתמודדים היא עמידות גוברת של חיידקים אלה לרוב סוגי האנטיביוטיקה. חינוך לשמירה על ההיגיינה של המזון והמים בזמן הנסיעה, יחד עם חיסון מקדים, מורידים את שכחות המחלה.

בילהרציה - Schistosoma

בילהרציה היא מחלה הנגרמת על ידי תולעת הסכיטוזומוה. זחלים של התולעת חיים במקווי מים מתוקים ולכן אנשים הרחוצים באגמים נועים נמצאים בסיכון

לחלות במחלה. המחלה אנדמית באפריקה וכן באזורים שונים בדרום אמריקה ואסיה. בישראל אנו רואים עשרות מקרי בילהרציה בין מטיילים חוזרים וכמעט בכלם ההדבקה היתה באפריקה. אחד המקומות העיקריים להדבקה הוא אגם מלאווי. שיעור ההדבקה שם מגיע עד ל-90 אחוז. מקרים נוספים תועדו מטנזניה ואתיופיה⁵. לאחרונה אנו רואים גם יבוא של מקרים אחרי רחצה בנהר המקונג בלאוס.

המחלה מוכרת בדרך כלל בביטויים כרוניים היכולים להתבטא במערכת השתן (*S. hematobium*) או במערכת העיכול והמערכת הפורטלית (*S. mansoni*) וזאת שנים רבות לאחר ההדבקה.

המיוחד באוכלוסיית המטיילים או באנשים מערביים אשר זו להם חשיפה ראשונה הוא ההתבטאות החריפה של המחלה הנקראת *Acute schistosomiasis Katayama syndrome*. מחלת חום זו מופיעה בדרך כלל שלושה עד שישה שבועות לאחר ההדבקה. המחלה יכולה להתבטא בחום גבוה (כמו מלריה) ובסימנים לא ספציפיים. לעתים היא מלווה בשיעול או בפריחות עור אורטיקריות. זו תופעה אשר כמעט אינה קיימת באוכלוסייה המקומית באזורים האנדמיים ומתבררת להיות כביטוי השכיח ביותר בין המטיילים אשר לקו ביהום זה.

זוהי למעשה תגובה אלרגית של הגוף לנזכחות התולעת והיא בדרך כלל מלווה גם באאזינופיליה (אאזינופיליה אינה קיימת במלריה). מחלת החום נמשכת ימים אחדים וחולפת גם ללא טיפול ספציפי, כך ששילוב של טיפול רחצה במקווה מים מתוקים באפריקה, עם חום ואאזינופיליה, מחשיד מאוד לאבחנה זו⁵.

אבחנה ודאית יכולה להיות על ידי זיהוי ביצי התולעת בשתן או בצואה. בדיקה זו עשויה להיות חיובית במחלה הכרונית. במטיילים אשר בדרך כלל מתייצגים עם המחלה האקוטית, לא ניתן יהיה לראות ביצים בהפרשות (צואה או שתן) ובדיקת הבחירה היא מציאת נוגדנים כנגד בילהרציה. בשנים אחרונות מתבצעת הבדיקה הסרולוגית במעבדה המרכזית של משרד הבריאות בירושלים. עקב שיעור ההדבקה הגבוה באזורים מסוימים באפריקה והאפשרות לסיכונים כרוניים בעתיד, יש לשקול בדיקה לכל המטיילים אשר רחצו במקווי מים באפריקה ומתן טיפול גם לאנשים אסימפטומטיים¹³.

מחלות חום נוספות בשכיחות נמוכה יותר

Viral hepatitis - הצהבת השכיחה ביותר בין מטיילים היתה *Hepatitis A*. היא נפוצה בכל ארצות העולם השלישי, ארצות שבהן ההיגיינה של אוכל ומים היא ירודה. הפרודרומה של המחלה מתבטאת בחום, עם תלונות לא ספציפיות, ובשלב זה - לפני היות החולה צהוב - האבחנה המבדלת היא קשה.

מעבדה - עלייה גבוהה (למעלה מפי עשרה מהנורמה) באנזימי כבד מחשידה מאוד לאבחנה זו. במחלות הקודמות אשר אוזכרו יכולה להיות פגיעה בתפקודי

כבד, אבל בדרך כלל היא מתונה (מתחת לפי חמישה מהנורמה). פיתוח החיסון כנגד *Hepatitis A* (Havrix) הוריד מאוד את שכיחות המחלה ולמעשה בחולה אשר חוסן בתרכיב זה לפני יציאתו לדרך וחוזר עם *Hepatitis E*, יש לחשוב על גורמים אטיולוגיים אחרים, בראש וראשונה *Hepatitis E*, אשר גם היא מועברת במזון ובמים מזוהמים ושכיחה מאוד בעיקר בתת היבשת ההודית. למרות היות צהבת *E* הצהבת השכיחה בקרב מבוגרים באזורים הנ"ל ועל אף שאין חיסון נגד המחלה, שכיחותה המדווחת בקרב מטיילים היא נמוכה יחסית.

Rickettsiosis - מחלות ריקציליות דווחו בקרב מטיילים. בחלק גדול מהדיווחים על מטיילים חולים, ההדבקה היתה בדרום אפריקה והגורם האטיולוגי העיקרי הוא זן חדש הנקרא *R. africae*. המחלה נקראת *African Tick Bite Fever* וגורמת למחלת חום דמוית שפעת המלווה בנגע עורי אופייני *Eschar* (תמונה 1). המחלה מגיבה היטב לטיפול בדוקסילין ולא דווחו סיבוכים או מקרי תמותה. **Leptospirosis** - אף היא מחלה זואנוטית. הספירוכטה מופרשת בשתן של בעל חיים נגועים ומגע של אדם עם אדמה או מים נגועים עלול לגרום להתהוותה. בקרב מטיילים, הדיווחים היו בעיקר לאחר שט על נהרות או שחייה במקווי מים מתוקים^{14,6}. בקרב מטיילים ישראלים, חשיפה לנהרות, כולל ראפטינג, הופכת להיות מרכיב פופולרי בטוילים ובמקביל אכן נראית עלייה בייבוא של לפטוספירוזיס בישראלים.

לסיכום, מחלת חום במטייל החוזר מארצות טרופיות מהווה אתגר אבחני ומחייבת בירור מיידי. האבחנה המבדלת יכולה לנוע ממחלות אקוטיות שנרכשו בטויל, עד לזיהומים רגילים הנמצאים בישראל. מגוון המחלות הטרופיות המיובאות תלוי גם באזור הגיאוגרפי שממנו חוזר הנוסע.

ללא ספק, מלריה היא הזיהום שבו אבחון מהיר הוא החשוב ביותר, עקב היות מחלה זו פרוגרסיבית עם סיבוכים קשים ומוות כאמור לא נעשים אבחון וטיפול מהירים. בכל מקרה של חשד קליני, יש להפנות ללא דיחוי את החולה למיון, תוך ציון בקשה מיוחדת לבדיקת מלריה על מנת להימנע מסיבוכים אלה. קבוצה שנייה של מחלות שחשוב לאבחן במהירות היא קבוצת המחלות היריריות ההמורדיות. בקבוצה זו יש זיהומים היכולים להיות מידבקים לסביבה ומחייבים בירור מהיר של החולה (כגון *Ebola*). קבוצה זו היא הרבה יותר נדירה (בשלב זה).

אנמנזה מדויקת של פרטי המסע, בדיקה גופנית ובדיקות מעבדה בסיסיות, כולל טיפה עבה למלריה, יכולות לעזור רבות בקביעת האבחנה.

ד"ר אייל לשם, פרופ' אלי שוורץ, המרכז לרפואה גיאוגרפית ומחלות טרופיות, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

- Berko-Ball J: A Profile of Israeli Travelers to Endemic Countries: A National Survey Israel Society for Parasitology, Protozoology and Tropical Medicine Annual Meeting, Ramat Gan, Israel, December 10-11, 2007, 2007.
- Wilson ME, Weld LH, Boggs L, et al.: Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007; 44(12): 1560-8.
- Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, Schwartz E: Epidemiology of travel-related hospitalization. *J Travel Med* 2005; 12(3): 136-41.
- Meltzer E, Sadik C, Schwartz E: Enteric fever in Israeli travelers: a nationwide study. *J Travel Med* 2005; 12(5): 275-81.
- Leshem E, Maor Y, Meltzer E, Assous M, Schwartz E: Acute schistosomiasis outbreak: clinical features and economic impact. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47(12): 1499-506.
- Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, et al.: Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(6): 702-7.
- Doherty JF, Grant AD, Bryceson AD: Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics. *Qjm* 1995; 88(4): 277-81.
- Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, et al.: Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(1): 18-25.
- O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J: Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis* 2001; 33(5): 603-9.
- MacLean J, Lalonde R, Ward B: Fever from the tropics. *Travel Medicine Advisor* 1994; 5(27): 2-14.
- Wilder-Smith A, Schwartz E: Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005; 353(9): 924-32.
- Connor BA, Schwartz E: Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(10): 623-8.
- Meltzer E, Artom G, Marva E, Assous MV, Rahav G, Schwartz E: Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12(11): 1696-700.
- van Crevel R, Speelman P, Gravekamp C, Terpstra WJ: Leptospirosis in travelers. *Clin Infect Dis* 1994; 19(1): 132-4.

הפטיטיס C.

אין חיסון אך יש טיפול שנקבע על ידי סוג הגנוטיפ. על הטיפול התרופתי, משכו והתרופות העמידות למחלה

פרופ' זיו בן ארי



התקדמות דרגת הפיברוזיס הכבדית בחולים לשחמת היא מהירה יותר אצל גברים, בחולים שמשך מחלתם ארוך המרווחים על שתיית אלכוהול ושיש להם זיהום נוסף בהפטיטיס B או HIV, בנכחות סטאטואיס (בחולים עם השמנת יתר) או עמידות לאינסולין (הסינדרום המטבולי) וגורמים גנטיים אצל המארח¹. באופן כללי, קצב ההתקדמות לשחמת יכול להיות מהיר - בתוך פחות מ-20 שנה, בינוני - בתוך 20-50 שנה (רוב החולים), או איטי - בתוך 50 שנה. את דרגת הפיברוזיס הכבדית ניתן לקבוע באופן מדויק בביופסיית כבד אך כיוון שמדובר בפרוצדורה פולשנית, נעשו לאחורונה מאמצים רבים למצוא סמנים ביולוגיים בסרום המנבאים את דרגת הפיברוזיס הכבדית ושעברו ולידציה (פיברוסטט), או לחלופין מוצע שימוש באולטרסאונד (פיברוסקאן) כדי לאבחן את דרגת הפיברוזיס/שחמת הכבדית.

אין חיסון לנגיף. מניעת התפתחות סיבוכים של זיהום כרוני בנגיף מבוססת על מתן טיפול אנטי-וירלי. ידועים שישה גנוטיפים שונים של הנגיף ואלה מתחלקים לתת-גנוטיפים. אצל 70 אחוז מכלל החולים, הזיהום נגרם על ידי גנוטיפ¹. לגנוטיפ אין קרוב לוודאי משמעות מבחינת השפעה על התקדמות המחלה, אך יש לו השפעה רבה על משך הטיפול ועל אחוזי התגובה לטיפול אנטי-וירלי. יש צורך על כן לקבוע את הגנוטיפ לפני התחלת הטיפול¹.

טיפול

טיפול תרופתי - הטיפול האנטי-וירלי הסטנדרטי בזיהום כרוני בנגיף ההפטיטיס C כולל שילוב של: פג אינטרפרון אלפא 2a או פג אינטרפרון אלפא 2b עם ריבאווירין². המטרה העיקרית בטיפול היא להשיג רמת SVR (Sustained Virological Response) המוגדרת כ-HCV RNA שלילי 24 שבועות מתום הטיפול. לחולים המשיגים SVR, יש 95 אחוז סיכוי שהיה חופשיים מהנגיף, חמש שנים לאחר מכן. השגת SVR כרוכה בנסיגה של הפיברוזיס הכבדית, בירידה בשכיחות של קרצינומה הפטוצלולרית ובירידה בתחלואה ובתמותה. 50 אחוז מכלל החולים עם גנוטיפ 1, 80-93 אחוז מכלל החולים עם גנוטיפ 2 ו-66-80 אחוז מכלל החולים עם גנוטיפ 3 ישיגו SVR.

מינון וזמן טיפול - לטיפול זה תופעות לוואי רבות ויש חשיבות רבה לכך שתהיה היענות מלאה של החולים לטיפול כך שיינתן יותר מ-80 אחוז ממשך זמן הטיפול המומלץ ויותר מ-80 אחוז מהמינון המומלץ על מנת להגיע ל-SVR³. יש גם חשיבות למתן ריבאווירין על פי המינון המומלץ, היות שמתן מינון נמוך של ריבאווירין כרוך באחוזי Relapse גבוהים Relapsers הם חולים שהגיבו לטיפול וה-HCV RNA היה שלילי בתום 48 שבועות של טיפול אך חזר להיות חיובי וה-HCV RNA היה שלילי בתום 48 שבועות של טיפול: מתן של פחות מ-60 אחוז ממינון הריבאווירין הרצוי כרוך ב-54 אחוז של Relapse⁴. יותר מ-50 אחוז מכלל החולים עם גנוטיפ 1, המהווים את רוב החולים, לא משיגים SVR. על מנת למקסם את התגובה לטיפול ולהשיג את התגובה האופטימלית הרצויה ביותר (טבלה 1), המטרה היא כיום להתאים את הטיפול לחולה, כלומר ל"תפור" עבורו אישית את משך הטיפול המתאימה לחולה הספציפי על מנת להשיג SVR ולהימנע מ"יתר טיפול"².

משך זמן הטיפול והתגובה לטיפול נקבעים על ידי סוג הגנוטיפ: חולים עם גנוטיפ 1 ו-4 צריכים להיות מטופלים בהפגאינטרפרון וריבאווירין 48 שבועות. לעומת זאת, חולים עם גנוטיפ 2 ו-3 צריכים לקבל את הטיפול במשך 24 שבועות בלבד. הפגאינטרפרון ניתן בזריקה תת עורית אחת לשבוע. מינון פגאינטרפרון-אלפא 2a (פגאסיס) 180µg והפגאינטרפרון-אלפא 2b (פגאינטרין) 1.5g/kgµ איננו תלוי בגנוטיפ אך מינון הריבאווירין תלוי בגנוטיפ: בגנוטיפ

טבלה 1. מיקסום הסיכוי לתגובה לטיפול אנטי-וירלי

הגדלת משך זמן הטיפול
הגדלת מינון הטיפול
להעלות מרבית את ההיענות לטיפול
טיפול חוזר ב-relapsers-1 non-responders

1 ו-4, מינון הריבאווירין קשור למשקל הגוף ונע בין 800 ל-1,200 מ"ג ליום ובגנוטיפ 2 ו-3 - 800 מ"ג ליום. בחולים עם גנוטיפ 1 ו-4 מופעל "חוק ההפסקה", לפיו שבחולים תחת טיפול יש לבדוק את העומס הנגיפי בשבוע 12 לטיפול ה-EVR (Early virological response). אם לא הושג בשבוע 12 עומס נגיפי שלילי או עומס נגיפי שירד ביותר משני לוג מהבסיס, הסבירות להשיג SVR נמוכה ביותר וניתן להפסיק את הטיפול כבר בשבוע ה-12⁵. בחולים המשיגים רמת EVR ראויה, הסבירות ששיגו SVR היא 66 אחוז. בחולים המשיגים RVR (Rapid virological response), כלומר HCV RNA שלילי בשבוע רביעי לטיפול, הסבירות ששיגו SVR היא 90 אחוז.

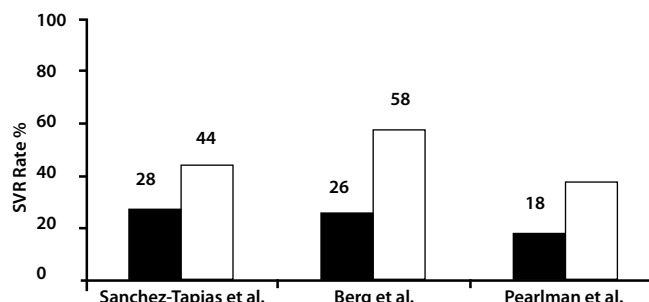
תגובה ומשך טיפול

הקשר בין תגובה וירולוגית מהירה (RVR) לבין משך טיפול קצר יותר - העבודות שהתפרסמו מצביעות על כך שבחולים עם גנוטיפ 1 ועומס וירלי נמוך מ-800,000 IU/ml לפני תחילת הטיפול והמשיגים רמת RVR ראויה, ניתן לקצר את משך הטיפול ל-24 שבועות במקום 48 שבועות ולהשיג אותם אחוזי תגובה⁶. גם בחולים עם גנוטיפ 2 ו-3 ועומס נגיפי נמוך לפני תחילת הטיפול המשיגים RVR, ניתן לקצר את משך הטיפול מ-24 שבועות ל-16 שבועות. הקשר בין תגובה וירולוגית איטית slow virological response לבין משך טיפול ארוך יותר - יש מספיק עדויות בספרות התומכות בכך שבחולים עם גנוטיפ 1 ותגובה וירולוגית איטית - כלומר HCV RNA חיובי בשבוע 12 לטיפול אך שלילי בשבוע 24 לטיפול - יש להאריך את משך הטיפול מ-48 שבועות ל-72 שבועות על מנת לשפר את אחוזי ה-SVR (39 אחוז במקום 19 אחוז)⁷ (תרשים מספר 1). גם חולים עם גנוטיפ 2 ו-3 שאינם משיגים RVR ישיגו אחוזי SVR גבוהים יותר ממשך טיפול ארוך יותר (48 שבועות לעומת 24 שבועות).

טיפול חוזר

בחולים שטופלו בעבר באינטרפרון סטנדרטי ונכשלו בטיפול - Non-responders או relapsers, ניתן להציע טיפול חוזר כפגאנטרפרון וריבאווירין למשך 48-72

תרשים מספר 1. סיכום של שלושה מחקרים של טיפול במשך 72 שבועות (לבן) לעומת 48 שבועות (שחור) בחולים שהם slow responders, המראה העדפה ברורה למשך טיפול ממושך יותר בחולים אלה על מנת להגיע ל-SVR



שבועות. אחוז התגובה לטיפול חוזר ב-Relapsers טוב יותר ומגיע ל-41-59 אחוז וב-Non-responders, אחוז התגובה מגיע ל-16-22 אחוז⁸. גם בחולים שטופלו בעבר כפגאנטרפרון וריבאווירין ונכשלו בטיפול, ניתן להציע טיפול חוזר. אחוזי התגובה גבוהים יותר אצל חולים עם גנוטיפ 2, 3, חולים שלא היתה אצלם היענות טובה לקורס הטיפולי הראשון או שמינון התרופות הורד עקב תופעות לוואי. גם בטיפול חוזר אי-הימצאות של הנגיף בשבוע 12 של הטיפול EVR (על פי בדיקת PCR) מהווה מנבא חשוב להצלחת הטיפול. טיפול חוזר זה הוכנס ב-2009 לסל התרופות.

תרופות חדשות נמצאות כעת בפיתוח ותחת ניסויים קליניים: אינטרפרון הקשור לאלבומין ובעל פעילות ארוכת טווח שניתן אחת לשבועיים, תרופות חדשות המעכבות ספציפית את שכפול הנגיף כמו הטלאפרביר או הבוספרביר (מעכבי פרוטאזות) וכן מעכבי פולימרוזות - כולן בשילוב עם פגאנטרפרון וריבאווירין - נראות מבטיחות ביותר מבחינת יעילות ובטיחות בטיפול בחולים עם זיהום כרוני בנגיף ההפטיטיס C.

פרופ' זיו בן ארי, מנהלת יחידה במכון הכבד, מרכז רפואי רבין, בית החולים בילינסון, פרופסור לפנימיית בבית הספר לרפואה של אוניברסיטת תל אביב

עובדות על הפטיטיס C

שכיחות זיהום בנגיף ההפטיטיס C בעולם היא כשני אחוזים, כלומר 170 מיליון אנשים.

דרכי ההדבקה:

- מתן של דם ותוצריו. מנות הדם נבדקות משנת 1992 ועל כן הסבירות להידבק בנגיף ירדה דרמטית (1:100,000 מנות דם).
- מכורים לסמים המזריקים את הסם ישירות לווריד ומשתמשים באותה מחט.
- העברת הנגיף ביחסי מין היא נדירה יחסית ועומדת על שיעור של 2.7 אחוזים (מונוגמיים).
- העברה מאם ליילוד - שיעור העברה של 4.6 אחוזים.

אצל רוב החולים הנחשפים למחלה אקוטית, המחלה היא אסימפטומטית. בעוד שאת הנגיף ניתן לזהות כבר בשבועות הראשונים לאחר החשיפה האקוטית ב-PCR (HCV RNA), את הנוגדן (HCV Ab) ניתן לזהות רק כתשעה שבועות לאחר החשיפה לנגיף. לאחר חשיפה אקוטית לנגיף, 86-76 אחוז יפתחו מחלה כרונית. 22 אחוז יפתחו שחמת של הכבד בתוך 20 שנה, וארבעה אחוזים מתוכם יפתחו הפטוצלולר קרצינומה. שחמת הנגרמת על ידי זיהום בנגיף ההפטיטיס C היא הגורם העיקרי היום להשתלות כבד¹. אצל 60-80 אחוז מהחולים עם זיהום כרוני בנגיף, הרמה של ALT גבוהה מהנורמה ואצל 20-40 אחוז, הרמה של ALT היא בתחום הנורמה. אין קורלציה בין העומס הנגיפי (HCV RNA) לבין חומרה היסטולוגית של המחלה.

-[רשימה ביבליוגרפית].....
- Bialek SR, Terrault NA. The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis 2006;10(4):697-715.
 - Zeuzem S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5(11):610-22.
 - McHutchison JG, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2002 Oct;123(4):1061-9.
 - Reddy KR, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(1):124-9.
 - Fried MW et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347: 975-982.
 - Zeuzem S et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J Hepatol 2006;44: 97-103.
 - Pearlman BL et al. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. Hepatology 2007;46:1688-1694.
 - Yuan HJ, Lee WM. Nonresponse to treatment for hepatitis C: current management strategies. Drugs. 2008;68(1):27-42.

הפטיטיס B.

יש חיסון וטיפול אך השאלה, איזה טיפול לתת ומתי, הופכת למורכבת יותר

פרופ' זיו בן ארי

דיכוי מקסימלי (רצוי להגיע לרמות בלתי מדירות) של ה-HBV DNA ושיפור היסטולוגי.

בחולים עם HBeAg שלילי: נורמליזציה של אנזימי הכבד, דיכוי מקסימלי של ה-HBV DNA ושיפור היסטולוגי. המטרה העיקרית של הטיפול היא למנוע התפתחות של שחמת וסיבוכיה והתפתחות של הפטוצלולר קרצינומה.

ההמלצות של ה-American Association for the Study of Liver (AASLD) לטיפול בזיהום כרוני ב-HBV כללו עד כה רמה של HBV DNA $< 10^4$ IU/mL (או $< 100,000$ copies/ml) ורמות של ALT הגבוהות פי שניים מהנורמה². אולם, ממחקרים שפורסמו לאחרונה מתברר שרמות הנמוכות מספיק מוסכס זה לטיפול כרוכות בהתקדמות המחלה לשחמת, באי-ספיקה כבדית ובסרטן ראשוני של הכבד. מתברר כי חולים עם רמת ALT הגבוהה פי אחד או שניים מהנורמה היו בסיכון גבוה יותר לפתח שחמת וסיבוכיה והפטוצלולר קרצינומה³. כמו כן הוכח באותן עבודות, שרמות HBV DNA בסרום הגבוהות מ- $2,000$ IU/mL קשורות בסיכון של פי 6.2 לפתח שחמת ופי 2.4 לפתח

מהלך הטבעי של זיהום כרוני ב-HBV מתאפיין בארבעה שלבים:

1. שלב מוקדם של טולראנס אימונולוגי - רמות גבוהות של HBV DNA ו-HBeAg חיובי ורמות תקינות של ALT בסרום. מופיע בחולים שמחלתם נרכשה בלידה או בילדות.

2. הפטיטיס כרוני HBeAg חיובי - רמות גבוהות של HBV DNA ($> 10^4$ IU/mL) ושל ALT בסרום.

3. נשא בלתי פעיל - מתפתח לאחר סרוקונברסיה ספונטנית של HBeAg, רמות נמוכות/שליליות של HBV DNA ורמות תקינות של ALT בסרום. הפרוגנוזה טובה.

4. הפטיטיס כרוני HBeAg שלילי (Pre-core mutant) - נובע ממוטציה ספציפית ב-HBV גנום שאיננה מאפשרת ייצור של HBeAg בנוכחות רפליקציה פעילה של הנגיף².

ה-End-points שאותן רצוי להשיג במתן טיפול אנטי-וירלי, בחולים עם HBeAg חיובי: סרוקונברסיה של ה-e אנטיגן, נורמליזציה של אנזימי הכבד,



הפטוצולור קרצינומה⁴. לעומת זאת, דיכוי ממושך ויעיל של ה-HBV DNA הקטין את הסיכון לפתח שחמת וקרצינומה הפטוצולורית. נמצא שאצל 70 אחוז מהחולים שפיתחו שחמת והפטוצולור קרצינומה ה-e אנטיגן שלילי, כך שלמרות הסרוקונברסיה של ה-e אנטיגן, המחלה יכולה להתקדם¹. לאור האמור לעיל, הנחיות ה-AASLD לטיפול בזיהום כרוני בנגיף ההפטיטיס B השתנו כך שכיום, פרט לסרוקונברסיה של ה-e אנטיגן, המטרה העיקרית החשובה יותר בטיפול היא דיכוי מתמשך של ה-HBV DNA לרמות נמוכות ביותר, עם העדפה להגיע לרמות שלא ניתן למדוד אותן ב-PCR (לא ניתן להגיע עם הטיפול האנטי-וירלי הקיים לאירדיקציה מלאה של הנגיף!). בחולים עם HBeAg חיובי ניתן לטפל ברמה של HBV DNA < 20,000 IU/ml גם כאשר רמת ה-ALT בתחום הנורמה או כאשר היא מוגברת מינימלית. בחולים עם HBeAg שלילי ועדות בביופסיה כבד לדלקת מדרגה בינונית עד קשה, או פירוזיס משמעותית, יש לטפל כאשר רמת ה-HBV DNA בסדר היא מעל 20,000 IU/ml ורמת ה-ALT בתחום הנורמה או מוגברת מינימלית^{2,5} (טבלה 1). ה-FDA אישר עד היום שבע תרופות לטיפול בזיהום כרוני ב-HBV והן נחלקות לשתי קבוצות עיקריות⁵: הראשונה, אינטרפרון סטנדרטי (interferon alfa-2b) וה-2a-2b Pegylated interferon. לאינטרפרון אפקט אנטי-ויראלי ואימונומודולטורי, משך הטיפול קצוב ואינו כרוך בהתפתחות של זנים עמידים. אך האינטרפרון ניתן בזריקה ויש לו תופעות לוואי מרובות. הפגאינטרפרון, הניתן בזריקה חד-שבועית, מחליף את האינטרפרון הסטנדרטי. אין עדיין מספיק מידע על ההשפעות הארוכות טווח של הפג אינטרפרון על ההתפתחות של שחמת והפטוצולור קרצינומה.

קבוצת התרופות השנייה היא נוקליאוסיד/טיד אנאלוג, הניתנת דרך הפה: Telbivudine, Tenofovir Lamivudine, Adefovir, Entecavir, לכולם פעילות אנטי-וירלית פוטנטית (הפוטנטיות ביותר הן האנטקביד, טנופוביר והטלבווידין, ללמיבודין פעילות בינונית ולאדפוביר פעילות נמוכה). תרופות אלו מדכאות את שכפול הנגיף על ידי עיכוב בפעילות של ה-Reverse-transcriptase ושל ה-DNA polymerase. אין להם תופעות לוואי קשות, הן נסבלות היטב אך הטיפול בתרופות אלו כרוך בהתפתחות של זנים עמידים ולאורך זמן טיפול זה יקר. המחקרים מראים שטיפול ממושך בלמיבודין (שלוש שנים) הקטין באופן משמעותי סטטיסטית את התקדמות המחלה (Child-Pugh score), אי ספיקה כבדית או התפתחות של סרטן ראשוני של הכבד⁶ (טבלה 2).

יש לציין שמשרד הבריאות בארץ אישר ב-2009 את הכנסת Entecavir (Baraclude), Telbivudine (Sebivo), לטל התרופות, זאת בנוסף על האישור הקיים כבר עבור התרופות Adefovir (Hepsera), lamivudine (Zeffix).

העלייה במספר התרופות המאפשרות לטיפול וההתפתחות של זנים עמידים גורמות לכך שהחלטה על מתן טיפול הופכת להיות מורכבת ומתעוררות שאלות כגון מתי להתחיל בטיפול, באיזו תרופה יש לבחור כקו ראשון ובאיזו כקו שני

והאם יש צורך לשלב תרופות. יעילותו של הלמיבודין כנגד HBV אמנם הוכחה, אך היא בעלת פרופיל עמידות גבוה ביותר (27 אחוז עמידות בשנה הראשונה ו-69 אחוז כעבור חמש שנים)⁷. החל משנת 2007, ה-AASLD איננו ממליץ על למיבודין כקו ראשון לטיפול בחולים עם זיהום כרוני ב-HBV. לאדפוביר יש פרופיל עמידות בינוני, אפס אחוזים בשנה הראשונה ו-29 אחוז כעבור חמש שנים. לאחר שנה של טיפול

טבלה 1. המלצות לטיפול בזיהום כרוני בנגיף ההפטיטיס B

HBeAg	HBVDNA (PCR)	ALT	Treatment strategy
+	≥20,000 IU/ml	Elevated	Entecavir, tenofovir, or peginterferon alfa 2a
+	≥20,000 IU/ml	Normal	Consider liver biopsy, treat in significant histology Entecavir, tenofovir, or peginterferon alfa 2a
+	< 20,000 IU/ml	Normal	No treatment. Consider therapy in significant histology
	≥ 2000 IU/ml	Elevated	Entecavir, tenofovir, or peginterferon alfa 2a
-	≥ 2000 IU/ml	Normal	Consider therapy in significant histology Entecavir, tenofovir, or peginterferon alfa 2a
-	>2000IU/ml	Normal	No treatment Consider therapy in significant histology

טבלה 2. השוואה בין פג אינטרפרון לנוקליאוסיד/טיד אנאלוג

	Peginterferon	Nucleoside/tide analogues
Effect	Antiviral and	Antiviral
Treatment duration	Finite (48 weeks)	Long term (for life??)
Resistance	No	Yes
Route of administration	Subcutaneous	Oral
Side effects	Many	Few
Long term effects	Unknown	Decrease in disease progression (Lamivudine)

טבלה 3. יעילות התרופות הקיימות בטיפול בזיהום כרוני בנגיף ההפטיטיס B

Parameter	Peginterferon Alfa-2	Lamivudine 48wk	Adefovi 48wk	Entecavir 48wk	Telbuvudine 52wk	Tenofovir 48wk
HBeAg positive						
HBVDNA loss	25%	44%	21%	67%	60%	76%
HBeAg seroconversion	27%	16%	12%	21%	22%	21%
ALT normalization	39%	41%	48%	68%	77%	69%
Durability of response	N/A	50%	90%	69%	80%	N/A
Resistance	no	19% at 1 y 69% at 5 y	0% at 1y, 29% at 5y	0.2% at 1y 1.2% at 5y	5% at 1y, 25% at 2y	0%
HBeAg negative						
HBVDNA loss	63%	60%	51%	90%	88%	93%
ALT normalization	38%	63%	72%	78%	74%	77%

