

A Publication of The **MEDICAL** Group

מחלות זיהומיות

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא מחלות זיהומיות | אפריל 2008 | גיליון מס' 1

זיהומים נגיפיים עולים

< איידס - ישראל 2008

< זיהומים הנגרמים על ידי נגיפי ההרפס בהריון

< חיסונים חדשים לילדים

< זיהומים המועברים ביחסי מין בשנות האלפיים



מו"ל: פורום מדיה

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני

עורכת מדעית: ד"ר גליה רהב

עיצוב גרפי: רונן סאס



דבר העורך

קוראים יקרים,

מחלות זיהומיות הינן שטח דינאמי העובר שינויים דרמטיים בשנים האחרונות, החל באיתור מחוללים חדשים (שפעת עופות, סארס, מחלת הצ'יקונגוניה ועוד) וכלה בעמידותם של הפתוגנים הנרכשים בקהילה ובבתי חולים לאנטיביוטיקות השונות (סטפילוקוק אאראוס עמיד למתיצלין הנרכש בקהילה, קלבסיילה פנוימוניה עמידה לקרבפנמים ועוד). מאידך, מרבית חברות התרופות הגדולות חדלו לייצר אנטיביוטיקות חדשות בשל העלות הגבוהה הכרוכה בתהליך. מטרת גליון זה, היא לשפוך אור על מספר נושאים במחלות זיהומיות והתמודדות שחלו בהם.

פרופ' מנדלסון מעלה בכתבתה מגנונים שונים המביאים לזיהומים נגיפיים עולים. ד"ר בנסון מסביר איך וכיצד למנוע זיהומים הנרכשים בבתי חולים. פיתוח תרופות נמרץ הפך את מחלת האיידס ממחלה שהייתה קטלנית למחלה עם תוחלת חיים ארוכה וד"ר לוי סוקר את החידושים וההמלצות הטיפוליות החדשות בנושא. חיסונים חדשים נגד פנוימוקוק, נגיף הרטת ועוד הפכו חיסונים אלו ליעילים יותר, עליהם כותב פרופ' גרינברג. למרות ההתקדמות שחלה באבחון הזיהומים השונים המועברים באמצעות יחסי מין, חלה התקדמות מועטה בלבד ביכולת למנוע אותם ועל כך מבכה פרופ' דן. למרות שהמטייל הישראלי להוט לבקר בארצות מתפתחות, הוא אינו נוטה לקבל ייעוץ. ד"ר מלצר סוקר את הסכנות הטמונות בנסיעות אלו. דלקת ריאה הנרכשת בקהילה הינה זיהום נפוץ, אך בספרות הרפואית קיימות גישות שונות לטיפול, המומלצות על ידי גופים שונים. ד"ר בן דוד סוקרת גישות אלו ומדגישה את הצורך בכתיבת הנחיות מקומיות המתבססות על שיעור העמידות המקומי, שכיחות של זנים א-טיפים ועלות הטיפול. מניעת מומים מולדים הפכה בשנים האחרונות לנושא בעל חשיבות מרובה, בעיקר בארצות המפותחות. זיהומי הרפס מהווים את הקבוצה הבעייתית ביותר, במיוחד בהיעדר חיסון יעיל למרבית הפתוגנים בקבוצה. בחרתי לדון בדרכי האבחון והטיפול בזיהומים אלו. למרות הסטגציה בפיתוח אנטיביוטיקות חדשות, חלה בעשור האחרון התקדמות בפיתוחן של אנטיביוטיקות כנגד קוקים גרם חיוביים ופטרייות. ד"ר קלר מרחיב את הדעת בפיתוחים אלו. ולבסוף, כתוצאה מגידול באוכלוסייה מדוכאת החיסון, הנגר מעלייה בהשתלות וטיפולים כימותרפיים ואימונומולטוריים אגרסיביים, מתגלים זיהומים אופורטוניסטיים חדשים. ד"ר אורני-וסרלאוף תסקור זיהומים אלו.

אנו מקווים שהחברת תסייע בהגברת הידע והעניין במחלות זיהומיות ותאפשר לכם לטפל טוב יותר בחולים.

אבקש להודות לכל חברי אשר נרתמו למאמץ וכתבו את המאמרים המקיפים.

בברכה,

ד"ר גליה רהב

מנהלת היחידה למחלות זיהומיות

המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב

משתתפים: ד"ר נתי קלר, ד"ר דבי בן דוד, ד"ר גליה רהב, ד"ר איציק לוי, פרופ' מיכאל דן, פרופ' אלה מנדלסון, ד"ר שמואל בנסון, פרופ' דוד גרינברג, ד"ר רות אורני-וסרלאוף, ד"ר אייל מלצר

סמנכ"ל: רינת בואנו

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מנהלת הפקה: מגי ליצ'ר

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

מזכירות כנסים: קלודט בואנו

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל' רב-קווי. 03-7650500

פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: rinat@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 לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את

פרטיך, סלל כתובת, לפקס: 03-6493667

n.7.0



6	איידס - ישראל 2008 ההתקדמות הרבה שחלה בחקר מחלת האיידס ובפיתוח תרופות למחלה זו, שינו את הגדרתה מ"מחלה סופנית" ל"מחלה כרונית" ד"ר איציק לוי
12	חיידקים עמידים וזיהומים הנרכשים בבית החולים העלייה בזיהום הנגרם על ידי חיידקים עמידים במהלך תקופת האשפוז בבית החולים, מחייבת נקיטה בצעדי מניעה מחמירים ד"ר שמואל בנסון
16	זיהומים נגיפיים עולים הרפואה המודרנית מתמודדת עם מחלות אשר הודברו לכאורה, גילוי נגיפים חדשים, תפוצה נרחבת של נגיפים מוכרים ואלימות חריגה של נגיפים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון פרוץ' אלה מנדלסון
20	זיהומים הנגרמים על ידי נגיפי ההרפס בהריון סקירת נגיפי ההרפס, השפעתם על מהלך ההריון ועל העובר, בדיקות מומלצות ודרכי מניעה וטיפול ד"ר גליה רהב
28	חיסונים חדשים לילדים החיסונים החדשים לילדים אשר אושרו לשימוש בשנים האחרונות פרוץ' דוד גרינברג
34	זיהומים המועברים ביחסי מין בשנות האלפיים למרות ההתקדמות הרבה שחלה באבחון הזיהומים השונים המועברים באמצעות יחסי מין, חלה התקדמות מועטה בלבד ביכולת למנוע אותם פרוץ' מיכאל דן
38	דלקת ריאות בקהילה מניעה אפשרית של דלקת ריאות נרכשת בקהילה והמלצות לטיפול אנטיביוטי ד"ר דבי בן דוד
40	רפואת מטיילים היבטים ישראלים של בעיות עכשויות ד"ר אייל מלצר
43	מחלות זיהומיות במדוכאי חיסון סקירת המחלות הזיהומיות בחולים בעלי מערכת חיסון מדוכאת וטיפולים אפשריים ד"ר רות אורני-וסרלאוף
48	תרופות אנטיביוטיות - לאן? על רקע המחסור באנטיביוטיקות חדשות יעילות נגד חיידקים גרם חיוביים ושליליים עמידים, בולטות מספר תרופות חדשות ד"ר נתי קלר



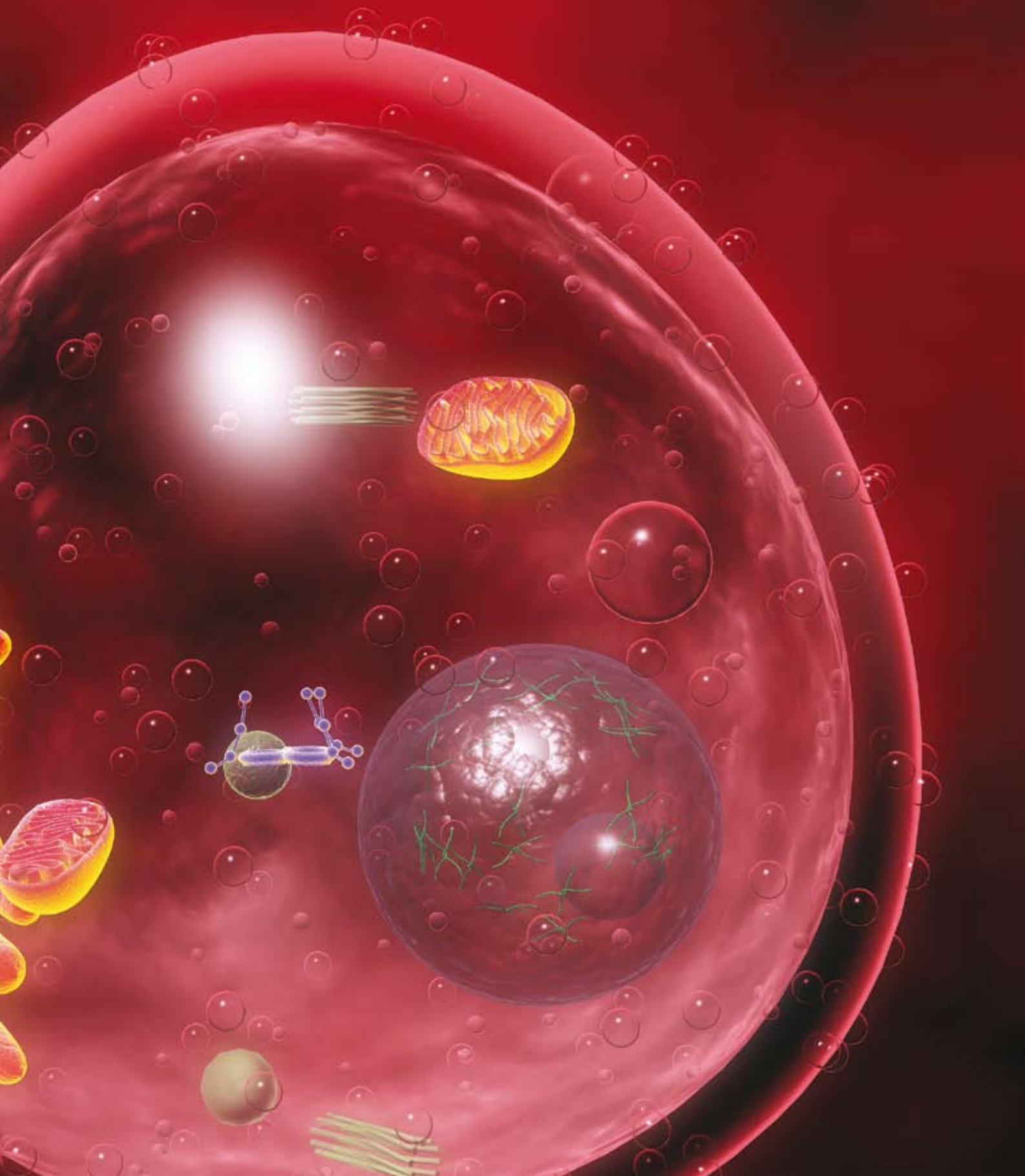
40



28



20



אייִדס

ישראל 2008

ההתקדמות הרבה שחלה בחקר מחלת האיידס ובפיתוח תרופות למחלה זו, שינו את הגדרתה מ"מחלה סופנית" ל"מחלה כרונית". חיסון למחלה, עם זאת, עדיין מבושש להגיע ומבחינה מניעתית, חלה הרעה ומספר נשאי הנגיף נמצא בעלייה

ד"ר איציק לוי

שינויים – הרי היו אלו לרעה. השימוש בקונדום פחת ויחד עם העלייה במספר נשאי נגיף האיידס, נצפתה גם עלייה במחלות אחרות המועברות במגע מיני, עגבת בעיקר. החיסון שכולנו מייחלים לו מבושש להגיע וכשלעיתים כבר נדמה לנו שהגיע, מסתבר כי לא זה ה"ילד" לו ציפינו.

אפידמיולוגיה

מספר נשאי ה-HIV בעולם עולה משנה לשנה (איור 1), ורוב הנשאים עדיין נמצאים באפריקה שמדרום לסהרה (איור 2)³. בחלק מהמדינות האפריקאיות, נפגע מהמחלה כוח העבודה במידה כה אנושה, שמדובר לא רק על קטסטרופה אנושית אלא גם על איום כלכלי של ממש על מדינות שמלכתחילה היה מצבן הכלכלי כבי רע. כך, לדוגמה, בלסותו, דרום אפריקה ובסוואזילנד שיעור הנשאות של HIV עומד על 23 אחוז, 19 אחוז ו-34 אחוז, בהתאמה. לעומת זאת, במדינות בהן יישום תכניות מניעה לאומיות כמו בחוף השנהב, בקניה ובזימבבואה, ירד שיעור ההדבקה במידה ניכרת. רוב ההדבקה באפריקה היא בקרב הטרוסקסואלים ושיעור הנשים והילדים הנשאים את הנגיף במדינות אלו, עצום. במדינות חבר העמים לשעבר עלה שיעור הנשאות של HIV בשנים האחרונות במידה ניכרת; ברוסיה ובאוקראינה, למשל, שולש מספר הנשאים בשנים האחרונות, כשרוב ההדבקות קשורות בשימוש בסמים בתוך הווירי. במדינות העשירות, ובעיקר בארה"ב ובאירופה המערבית, עלה מספר הנשאים בשנים האחרונות, אבל רוב העלייה נובעת מהעובדה ששיעור התמותה בקרב הנשאים פחת במידה ניכרת. רוב ההדבקות במדינות אלו עדיין נצפה בקרב גברים המקיימים יחסי מין לא מוגנים

מ עט יותר מעשרים שנה חלפו, מאז התגלה הנגיף שגרם למחלה שהוגדרה אז כ"מחלה סופנית". אין עוד נגיף שנחקר כל כך, שהותקף בכל כך הרבה תרופות, שהושקעו בהכחדתו כל כך הרבה מאמצים וכספים והנה הוא עמנו כאן, עדיין גורם לאחת המגפות הקשות בתבל. יחד עם זאת, לפחות בעולם ה"עשיר", הפכה המחלה בעשור האחרון לגבי רוב נשאי הנגיף מ"סופנית" ל"כרונית". כלומר, ממחלה שהמוות הצפוי לחולים בה מוזמן הגילוי עמד על 5-7 שנים בממוצע, למחלה שניתן לחיות אתה ויש האומרים שאף תוחלת חיים שלמה. מבחינת ההתפתחויות המדעיות באיידס כל שעה שחולפת, נדמית כעשור בכמה מחלות אחרות, כך שקצרה היריעה מלהכיל במאמר קצר אחד את כל ההתפתחויות שחלו בנושא זה בשנים האחרונות. נצפו שינויים מרחיקי לכת באפידמיולוגיה של המגפה וישראל, כסדר היתוך ליהודים מכל העולם, משקפת שינויים אלו. נצפו שינויים מרחיקי לכת בדרכי האבחון והטיפול במחלה. בנוסף, בשנים האחרונות נצפתה עלייה בשיעור החולים הנשאים נגיפים עמידים, ואפילו בקרב נשאים שנדבקו זה מקרוב וטרם טופלו בתרופות, נמצא ש-15 אחוז מהם נשאים נגיף עמיד⁴, אם כי יש לציין כי במספר מדינות נצפתה התמטנות ואולי אפילו ירידה מסוימת בשיעור העברת נגיף עמיד². למרבה המזל, הוכנסו השנה לטיפול מספר תרופות חדשות, חלקן פועלות במנגנונים חדשים לחלוטין, כך שגם נגר נגיפים אלו יש לרפואה כיום מענה. אפילו בנושא של הקמת משפחה והולדת ילדים, דבר המטריד את רוב הנשאים עם הגילוי, נצפו שינויים המאפשרים כיום לכל נשא ונשאת ללדת ילוד בריא בסיכוי גבוה. דווקא בדבר החשוב ביותר, במניעה, אם נצפו

טבלה 1

NRTIs	NNRTIs	PIs	EIs	CCR5 I	II	Fixed
Retrovir	Deliverdine	Saquinavir	T-20	Maraviroc	Raltegravir	Kivexa
Lamivudine	Nevirapine	Amprenavir		Vicriviroc	Elvitegravir	Combivir
Stavudine	Efavirenz	Fosamprenavir				Trizivir
Didanosine	Etravirine	Tipranavir				Truvada
Abacavir	Rilpivirine	Indinavir				Atripla
Tenofovir		lopinavir				Kaletra
Emtricitabine		Darunavir				
		Atazanavir				
		Nelfinavir				
		Ritonavir				

NRTIs – nucleotide/nucleoside reverse transcriptase inhibitors

CCR5 I – CCR5 inhibitors

NNRTIs – Non nucleotide reverse transcriptase inhibitors

II – Integrase Inhibitors

PIs – Protease Inhibitors

Fixed – fixed drug combinations

EI – Entry Inhibitors

יורק – תרופות רשומות בישראל **כתום** – תרופות רשומות בעולם, טרם נרשמו בישראל **אדום** – תרופות מועמדות לרישום ב-2008

שמקבלים טיפול תרופתי שאינו מיטבי (למשל, בגלל היצמדות לא מלאה לטיפול התרופתי או רמה נמוכה בדם של הטיפול התרופתי עקב קשרי גומלין בין תרופתיים) יבואו לידי ביטוי מוטציות המקנות לנגיף עמידות לטיפול התרופתי. הטיפולים הראשונים שהיו לפני כעשור היו קשים לנטילה ובעלי תופעות לוואי משמעותיות, כך שהיצמדות לטיפול או הייתה נמוכה באופן יחסי. בנוסף, הזמינות הביולוגית (bioavailability) של הטיפולים הראשונים ובעיקר של תרופות מקבוצת מעכבי הפרוטאז הייתה נמוכה, כך שרמת התרופות בדם של נשאים רבים לא הייתה מיטבית ובחלק גדול מהם התפתחה עמידות בנגיף. לכן, לא מפליא הדבר שרוב העמידויות נצפות ב"נשאים" ותיקים. בנוסף, בשנים האחרונות נצפתה עלייה בהעברה של נגיף עמיד לנשאים חדשים שנרדקו זה מקרוב. שיעור ההידבקות בנגיף עמיד עלול להגיע עד 15 אחוז, כשרוב העמידויות הנרכשות הן לקבוצות ממשפחת מעכבים לא נוקלאוטידיים של האנזים טראנסקריפטאז הפוך (Reverse Transcriptase) ולתרופה לאמיבודין (lamivudine), מקבוצת מעכבים נוקלאוטידיים של אותו האנזים. הסיבה לכך שרוב העמידויות הנרכשות הן דווקא לתרופות אלו מורכבת ונובעת משתי סיבות עיקריות: האחת, מידת הסלחנות של הנגיף לתרופות אלו אפסית ודי במוטציה אחת כדי לגרום לעמידות לתרופות אלו, והאחרת בניגוד למעכבי פרוטאז, שם יש צורך במספר מוטציות גדול יחסית על מנת שהנגיף יהיה עמיד. השנייה, נראה שמידת התאמת הנגיף להדבקה ולמעגל החיים שלו (fitness) טובה יותר בנגיפים בעלי מוטציות לתרופות אלו מאשר בנגיפים שיש להם ריבוי מוטציות למעכבי פרוטאז. כדי להתגבר על בעיית העמידות היה צורך בפיתוח

גם את נגיף ה-HBV ושצריכים להתחיל לקבל טיפול נגד נגיף ההפטיטיס. ההיגיון בהנחיה זו טמון בעובדה שאחת התרופות נגד נגיף ההפטיטיס פעילה גם נגד נגיף ה-HIV ואם החולה יטופל רק בהפטיטיס, הרי הוא למעשה מטופל רק בתרופה אחת נגד HIV והסיכון להתפתחות עמידות בנגיף, גבוה. בכל מקרה, ממליצים המומחים להתחיל את הטיפול רק כאשר החולה (והרופא) משוכנעים כי הטיפול רצוי וכי החולה יוכל לעמוד בו.

חידושים בטיפול בנגיף ה-HIV ועמידות לטיפול

שנה לאחר כניסת הטיפול המשולב נגד HIV פחתה התמותה בכ-80 אחוז ועל פי מודלים שונים תוחלת החיים של נשאי HIV הנטלים את הטיפול בהיצמדות מלאה עשויה להגיע לכארבעים שנה. כיום, רשומות בעולם כ-25 תרופות משש קבוצות ובעתיד הקרוב ביותר יירשמו עוד מספר תרופות (טבלה 1). באיור 3 ניתן לראות את מחזור החיים של נגיף ה-HIV ואת האתרים בהם פועלות התרופות הקיימות נגדו. אולם, לטיפול זה יש שתי מגבלות. הראשונה היא התפתחות עמידות לטיפול והשנייה תופעות לוואי לטווח הארוך.

עמידות

נגיף ה-HIV עובר במהלך שכפולו מוטציות רבות והוא חסר מערכת שמתקנת "טעויות" במהלך השכפול. יחד עם זאת, נגיף הבר (wild type) הוא הנגיף המתאים ביותר להדבקה ולמעגל החיים שלו בנשאים שאינם מטופלים בטיפול תרופתי. במקביל, בנשאים שמטופלים בצורה מיטבית הנגיף אינו משתכפל ולא נוצרות מוטציות, כי מוטציות הרי נוצרות רק בזמן השכפול. עם זאת, בנשאים

עם בני מינם, ואולם שיעור הנשאים הנדבקים עקב יחסי מין הטרנסקסואלים ו/או שימוש בסמים תוך ורידיים, נמצא בעלייה מתונה. כל צורת מגיפה ואזור עולמי מאופיינים בשכיחות שונה של תת זנים שונים של הנגיף. באופן עקרוני, באפריקה שכיחים תת זני A, C, D, E; בארה"ב ומערב אירופה שכיחים בעיקר נגיפים מתת זן B, ואילו במדינות "יורו אסיה" שכיחים בעיקר נגיפים מתת זני A ו-E.

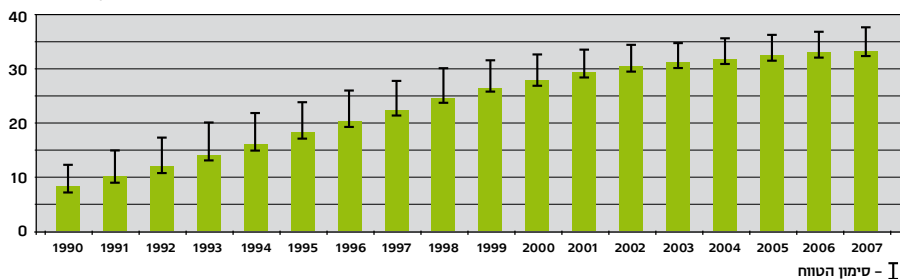
ישראל קולטת עלייה מכל שלושת אזורי המגפה ולכן ניתן לראות כאן מאפיינים של שלוש המגפות. מהמחלקה לשחפת ואידס של משרד הבריאות דווח, כי כיום חיים בארץ כ-5,000 בני אדם עם נגיף ה-HIV, כ-1,800 מהם נשים, וכ-150 ילדים שנדבקו מאמהותיהם. מבחינת "אזורי מגיפה", ניתן לראות כי כל שלושת אופני המגיפה מיוצגים בישראל. כ-45 אחוז נרשמים נגיף מתת זן C, ורובם יהודים יוצאי אתיופיה. כ-20 אחוז נרשמים נגיפים מתת זני A ו-E, ורובם יוצאי מדינות חבר העמים השאר נשאים של נגיף מתת זן B, ורובם הטרנסקסואלים הטרנסקסואלים שנרדקו בארץ או בחו"ל. מבחינת האבחון או הטיפול אין הבדל משמעותי בין הנגיפים מתת הזנים השונים ואולם מבחינת הפרוגנוזה, יכול להיות שיש הבדל מסוים בתוחלת החיים ללא מחלה (AIDS free survival) בין החולים מהקבוצות השונות ועד היום לא ברור אם מי שאחראי להבדל זה הוא הנגיף השונה או המאחסן השונה.

מתי להתחיל לטפל?

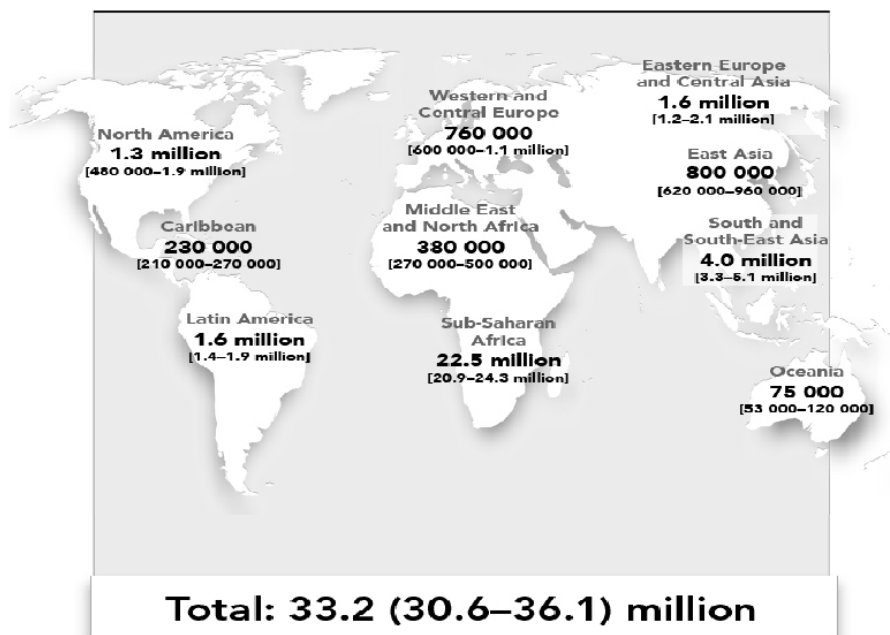
ההנחיות לגבי התחלת הטיפול בנשאי HIV משתנות מעת לעת ותלויות בתוצאות מעקבים ארוכי טווח שנעשים אחר מספר גדול מאוד של חולים. מצד אחד, קיים הרצון להתחיל את הטיפול כמה שיותר קרוב להדבקה, בתקווה שדיכוי הנגיף בשלב זה יכול להציל חלק גדול ממערכת החיסון. מצד שני, טיפול שיש להמשיכו כל החיים ללא הפסקה, כפי שהוכח במחקר ה-Smart שפורסם לאחרונה⁵, שיש בצידו תופעות לוואי משמעותיות לטווח הארוך, שעולה הן עתק ושלחולים קשה להיצמד אליו בצורה מלאה במשך כל כך הרבה שנים – כדאי להתחיל מאוחר ככל שניתן. משקילים אלו ועל סמך תוצאות מחקרים המראים שכנראה אין הבדל משמעותי אם מתחילים את הטיפול כאשר ספירת CD4 היא 350 תאים למ"מ או גבוהה יותר, הסכימו רוב החברות הרפואיות בעולם לטיפול בנשאי HIV על שלוש התוויות להתחלת טיפול בנשאי הנגיף: ספירת CD4 של 350 תאים למ"מ ומטה, עומס נגיפי גבוה מ-100,000 עותקים למ"ל וירידה מהירה של תאי CD4, או קיומם של תסמינים כמו מחלה אופורטוניסטית, שיטון הנובע מאידס, מחלת כליות הקשורה באידס וכדומה, וכן בנשים הרות ללא קשר לספירת CD4 שלהן. כמו כן, מומלץ להתחיל טיפול באנשים הנשאים, בנוסף ל-HIV,

מספר האנשים החיים עם
נגיף האיידס (במיליונים)

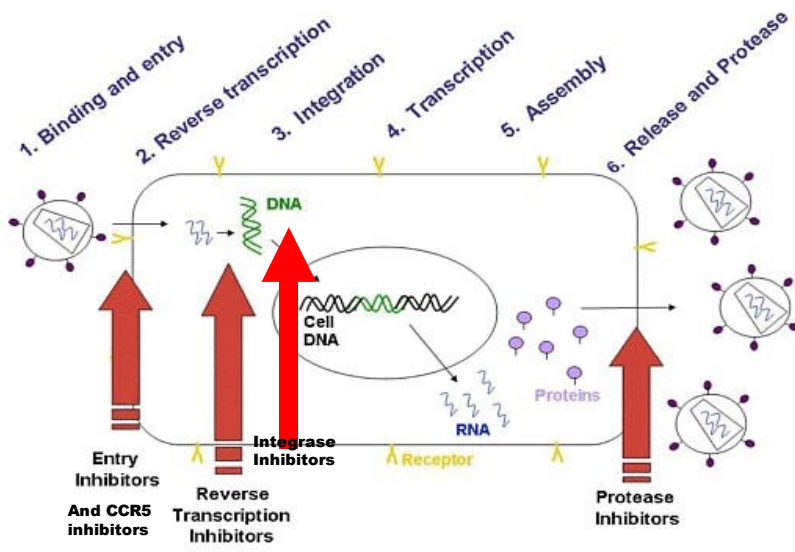
איור 1: מספר נשאי ה-HIV בעולם



איור 2: התפלגות הנשאים לפי אזורים



איור 3: מחזור החיים של נגיף ה-HIV



תרופות טובות יותר, שיהיו בעלות טווח פעולה רחב יותר נגד נגיפים עמידים, תרופות ממשפחות חדשות, כך שיהיו פעילות גם נגד נגיפים העמידים לתרופות הקיימות וכן תרופות שיהיו נסבלות יותר ובעלות זמינות ביולוגית גבוהה יותר. ואכן, בשנים האחרונות נכנסו לשוק הן תרופות יעילות יותר והן תרופות בעלות פעילות נגד נגיפים עמידים. בנוסף, נמצא כי "המרצה" (boosting) של תרופות ממשפחת מעכבי פרטאז באמצעות עיכוב האנזים המפרק אותם (ציטוכרום p450) באמצעות התרופה ritonavir הניתנת במינון נמוך, מביא לעלייה בריכוז השפל של התרופה (Cmin) ועלייה בשטח שמתחת לעקומה (AUC). נמצא, כי המרצה זו של מעכבי פרטאז מאפשרת מצד אחד מתן מינון מופחת של מעכב הפרטאז (מה שאומר פחות טבליית והיצמדות טובה יותר לטיפול) ומצד שני הגעה לרמה גבוהה יותר, היעילה גם נגד נגיפים בעלי מוטציות המקנות עמידות לתרופות אלו ודיכוי יעיל יותר של הנגיף.

מלבד זאת, כדי להתגבר על העמידות, מפתחת תעשיית התרופות עוד ועוד תרופות, כך שכל שנה מתווספות מספר תרופות חדשות. השנה נכנסו לשוק תרופות חדשות ממשפחות מוסדות תרופות ממשפחות חדשות: darunavir (prezista) היא תרופה מעכבת פרטאז תוצרת טיבטק, שיעילה גם נגד נגיפים עמידים בעלי מספר רב יחסית של מוטציות נגד מעכבי פרטאז. התכונה המאפשרת זאת היא "מחסום גנטי" (genetic barrier) רחב. היעילות והבטיחות של תרופה זו הוכחה במספר מחקרים, הגדולים שבהם הם מחקרי ה-Power I&II, בהם נמצא כי תרופה זו (בשילוב עם תרופות יעילות אחרות) הביאה לדיכוי של לפחות לוג אחד בעומס הנגיפי ב-61 אחוז מהנשאים, וזאת בהשוואה לטיפול מיטבי ללא תרופה זו, שהביא לאותה ירידה בעומס הנגיפי ב-15 אחוז מהנשאים בלבד.⁷ תרופה אחרת, שחברת טיבטק הכניסה לשימוש השנה היא Etravirine (TMC-125), תרופה ממשפחת המעכבים הלא נוקליאוטידיים של הטראנסקריפטאז ההפוך (NNRTI) שיעילה גם נגד נגיפים בעלי המוטציות השכיחות המקנות עמידות נגד NNRTIs מהדור הנוכחי (למשל, מוטציה 103)⁸. בעוד etravirine מיועדת לנגיפים שיש להם עמידות נגד תרופות מאותה המשפחה, שוקדת חברת טיבטק בימים אלו על פיתוחה של תרופה חדשה ממשפחת ה-NNRTIs (TMC 278-Rilpivirine) המיועדת לחולים שטרם טופלו, כלומר, כתרופת קו ראשון. במקביל, נכנסו לשוק כמה תרופות שעובדות במנגנון חדש לחלוטין.

חברת Merck הכניסה השנה לשוק את התרופה Raltegravir (Isentress) המעכבת את האנזים אינטגרז, האחראי על זירוז האינטגרציה של חומצת הגרעין הנגיפית לתוך חומצת הגרעין בכרומוזום האנושי. מחקר ה"דגל" בו נבדקה תרופה זו מכונה

מחקר ה-BENCHMARK ונמצא כי בחולים עם נגיף שעמיד לכל משפחות התרופות הקיימות הביא השימוש ב-Raltegravir בשילוב עם תרופות אחרות, לידידה של העומס הנגיפי אל מתחת לסף הגילוי ב-77 אחוז מהנשאים וזאת בהשוואה לידידה דומה ב-40 אחוז מהנשאים שקיבלו תרופת איבו יחד עם טיפול רקע מיטבי. יחד עם זאת, יש לזכור כי מוטב לתת תרופה זו יחד עם תרופות אחרות העילות נגד הנגיף מכיוון שבשימוש כתרופה יעילה בודדת עשוי הנגיף לפתח עמידות לתרופה תוך מספר שבועות⁹.

תרופה חדשה אחרת היא Maraviroc (selzentry) של חברת פיזיר, החוסמת את איחוי הנגיף לתא הפונדקאי באמצעות חסימת קולטן CCR5, האחראי יחד עם הקולטן CD4 להדירית הנגיף לתוך התא הפונדקאי. חשיבותו של קולטן זה ידועה כבר כמה שנים, מאז הוכח כי אנשים שיש להם מוטציה הומוגנית של הגן המקודד לקולטן זה עמידים באופן טבעי להדברה דרך יחסי מין וכי באנשים שיש להם מוטציה הטרוזיגוטית של גן זה, המהלך הטבעי של מחלתם שפיר יותר. במחקרי MOTIVATE I&II נמצא, כי שיעור הנשאים שהועמס הנגיף שלהם פחת מתחת לסף הגילוי היה גבוה פי 2 בנשאים שקיבלו את הטיפול ב-Maraviroc (יחד עם טיפול רקע אופטימלי, בהשוואה לנשאים שקיבלו טיפול רקע אופטימלי בלבד). התרופה נסבלת היטב ונראה שאין לה תופעות לוואי מיוחדות מבחינת מערכת החיסון מכיוון שבאנשים המקבלים תרופה זו יש קולטנים אחרים, התופסים את מקום ה-CCR5 בתפקיד המקורי שלהם (כימוקסיס)¹⁰. אולם, לתרופה זו חסרון בולט והוא שבאנשים הנשאים נגיף ש"מעדיף" רוקא את הקולטנים CxCR4 (בדרך כלל נגיף אלים יותר, המופיע בשלבים מאוחרים יותר של המחלה) - התרופה אינה יעילה. החשש היה שבנשאים של שני סוגי הנגיף (הן זה המעדיף CCR5 והן זה המעדיף CxCR4) תביא התרופה להכחדת הנגיפים המעדיפים CCR5 ולשכפול יתר של הנגיף המעדיף CxCR4 ובכך להחמרת מהלך המחלה. במספר מחקרים לא נצפתה החמרה של המחלה באנשים שנשאו נגיפים משני הסוגים ושטופלו בתרופה; מכל מקום, היצרן ממליץ לבדוק ידויה סוג הנגיף בדם לפני קבלת החלטה טיפולית. במקביל, מפתחת חברת "שרינג-פלאו" תרופה

אחרת, המעכבת את החיבור בין נגיף ה-HIV והקולטן CCR5 הנקראת Vicriviroc. אין ספק, כי היד עוד נטויה. בסקירה שהתפרסמה לאחרונה נמסר, כי כיום נמצאים בשלבי פיתוח שונים כ-200 חלבונים המיועדים לעכב את שכפולו של נגיף ה-HIV במנגנונים שונים¹¹.

תופעות לוואי ובטיחות לטווח הארוך

המכשלה הגדולה ביותר להצלחת הטיפול בנשאי HIV היא אי הצמדת מלאה לטיפול. על הסיבות החשובות להפסקת הטיפול נמנות תופעות לוואי, העדמות לא סבילות של התרופה בטווח הקצר ותופעות העדמות לבעיות בריאות משמעותיות בטווח הארוך.

התופעות העיקריות של תרופות ממשפחת ה-NRTIs כוללות עיכוב מיטוכונדריאלי ובעקבות כך חולשה, הפרעה בתיאבון, הפרעה במערכת העצבים הפרפרית ובמערכת השרירי שלד, והפרעות בצורת הגוף בעקבות נדירות שומנים (ליפודיסטרופיה) בעיקר כתוצאה מתרופות ישנות כמו Stavudine ו-Didanosine. התרופה Retrovir גורמת בעיקר לדיסרי מוח העצמות. כנראה, שהתרופות החדשות יחסית (כמו Tenofovir), בטוחות יותר בשימוש והשפעה המיטוכונדריאלית שלהן פחותה משל הישנות. בתרופה Abacavir טמונה סכנה ייחודית של רגישות יתר, העלולה להתפתח החל ממספר שבועות ועד מספר חודשים לאחר התחלת הטיפול בתרופה. תופעה זו מתבטאת ב-3-7 אחוז מהחולים (תלוי במקום הגיאוגרפי) ואם לא מפסיקים מיד את מתן התרופה או שנתנים אותה מחודש לאחר הפסקתה (re-challenge), היא עלולה לגרום למות. בשנים האחרונות נמצא, כי הרוב המכריע של נשאים המפתחים תופעה זו נושאים את האלל HLA B*5701, ואילו בחולים שאינם נושאים אלל זה הסיכון לתופעה זניח. כיום, בחלק מהמדינות (ובקרב גם בישראל) מבצעים בדיקה זו לפני מתן התרופה¹².

התופעות העיקריות ממשפחת ה-NNRTIs, כוללות בעיקר הפרעה במערכת העצבים המרכזית המאופיינת ברגיזות יתר, דיסאון, סינטי לילה והפרעה בריכוז (עם התרופה Efavirenz), ולתגובה אימונולוגית המאופיינת בפריחה ובדלקת כבד קשה (בעיקר עם התרופה Nevirapine). התגובה ל-Nevirapine מתרחשת בעיקר בגנים שספירה CD4 שלוקן גבוהה ולכן

- Geretti AM: Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naïve persons. Curr Opin Infect Dis 2007 Feb; 20(1): 22-32
- UK collaborative group on HIV drug resistance: Evidence of a decline in transmitted HIV-1 drug resistance in the United Kingdom. AIDS 2007 May; 21(8): 1035-9
- UNAIDS: 2007 AIDS epidemic update (19 Nov 2007): <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp>
- Ministry of health, Department of tuberculosis and AIDS, Israel: <http://www.health.gov.il/TBAIDS>
- SMART study group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. NEJM 2006 Nov; 355(22): 2283-96
- DHHS panel on antiretroviral guidelines: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV 1 infected adults and adolescents. 2007 Dec 1st; <http://AIDSinfo.nih.gov>
- Clotet B, et-al: Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet 2007 Apr; 369 (9568): 1169-78
- Lazzarin A, et-al: Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007 Jul; 370 (9581): 39-48
- Anker M, et-al: Raltegravir (MK-0518): a novel integrase inhibitor for the treatment of HIV infection. Expert Opin Investig Drugs 2008 Jan; 17(1): 97-103
- Emmelkamp JM, et-al: CCR5 antagonists: comparison of efficacy, side effects, pharmacokinetics and interactions--review of the literature. Eur J Med Res 2007 Oct; 12(9): 409-417
- Stellbrink HJ: Antiviral drugs in the treatment of AIDS: what is in the pipeline? Eur J Med Res 2007 Oct; 12 (9): 483-95
- Chui CK, et-al: A simple screening approach to reduce B*5701-associated abacavir hypersensitivity on the basis of sequence variation in HIV reverse transcriptase. CID 2007 Jun; 44(11): 1503-8

בקבוצה זו נמנע במיוחד מלתת תרופה זו. התופעות העיקריות של תרופות ממשפחת מעכבי הפרוטאז לטווח הקצר כוללות תופעות "מרגיזות" במערכת העיכול (בחילה, גזים, שלשול) והפרעה באנזימי כבד. לטווח הארוך יותר עשויות תרופות אלו לגרום להפרעות מטבוליות הכוללות סוכרת, עלייה ברמת שומני הדם ובעיקר טריגליצרידים ו-LDL וייתכן שהן אף תורמות לעלייה בשכיחות של מחלת לב איסכמית הנצפית בנשאי HIV.

תופעת הלוואי העיקרית של מעכבת האיחוי Fuzeon היא תגובה מקומית באזור ההורקה. הטווח הרחב של תופעות הלוואי של התרופות החדשות טרם הוכח במלואו, אבל מהמחקרים האחרונים עולה כי תרופות אלו נסבלות היטב ולפחות לטווח הקצר אין עימן בעיות מיוחדות.

אחת הבעיות העיקריות עם תרופות נגדות HIV היא יכולתן לעכב או להפעיל במידה רבה תת אנזימים של מערכת הציטוכרום P-450 ובכך לייצר קשרי גומלין בין תרופות משמעותיות עם תרופות רבות אחרות. למשל, ההירגוני, המהווה את מעכב הפרוטאז הניתן כממריץ למעכבי הפרוטאז האחרים מעכב באופן בררני את ה-CYP3A4. Efavirenz, לעומתו, משפיע על אותו איואנוזם וגורם לעלייה בצריכה של תרופה כמו מוראדון, למשל.

מאחר ולא ניתן להקיף במאמר זה את כל קשרי הגומלין הבין תרופתיים, מומלץ לרופא או לרוקח לגלוש בעת הצורך לאתר <http://www.hiv-druginteractions.org> המתמחה בקשרי גומלין בין תרופות לנגדי HIV.

לסיכום

מגפת האיידס בשנת 2008 נראית אחרת לחלוטין מאשר לפני עשור ובוודאי לפני שני עשורים, לפחות במדינות המערב וישראל בתוכן. עדיין מצפים לחיסון שמכושש להגיע, להתנהגות בטוחה יותר של אנשים שאינם נושאים את הנגיף (שאניה נצפית) ולתרופות שיהיו סבילות יותר, בטוחות יותר, יעילות יותר ובעיקר זולות יותר. חלה התקדמות רבה, אבל עדיין יש למה לחכות.

ד"ר איציק לוי, מנהל שרות האיידס ומחלות המועברות במגע מיני, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

רשימת מקורות

- Geretti AM: Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naïve persons. Curr Opin Infect Dis 2007 Feb; 20(1): 22-32
- UK collaborative group on HIV drug resistance: Evidence of a decline in transmitted HIV-1 drug resistance in the United Kingdom. AIDS 2007 May; 21(8): 1035-9
- UNAIDS: 2007 AIDS epidemic update (19 Nov 2007): <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp>
- Ministry of health, Department of tuberculosis and AIDS, Israel: <http://www.health.gov.il/TBAIDS>
- SMART study group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. NEJM 2006 Nov; 355(22): 2283-96
- DHHS panel on antiretroviral guidelines: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV 1 infected adults and adolescents. 2007 Dec 1st; <http://AIDSinfo.nih.gov>
- Clotet B, et-al: Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis



העלייה בזיהום הנגרם על ידי חיידקים עמידים במהלך תקופת האשכז בבית החולים, מחייבת את הצוות הרפואי לנקוט בצעדי מניעה מחמירים

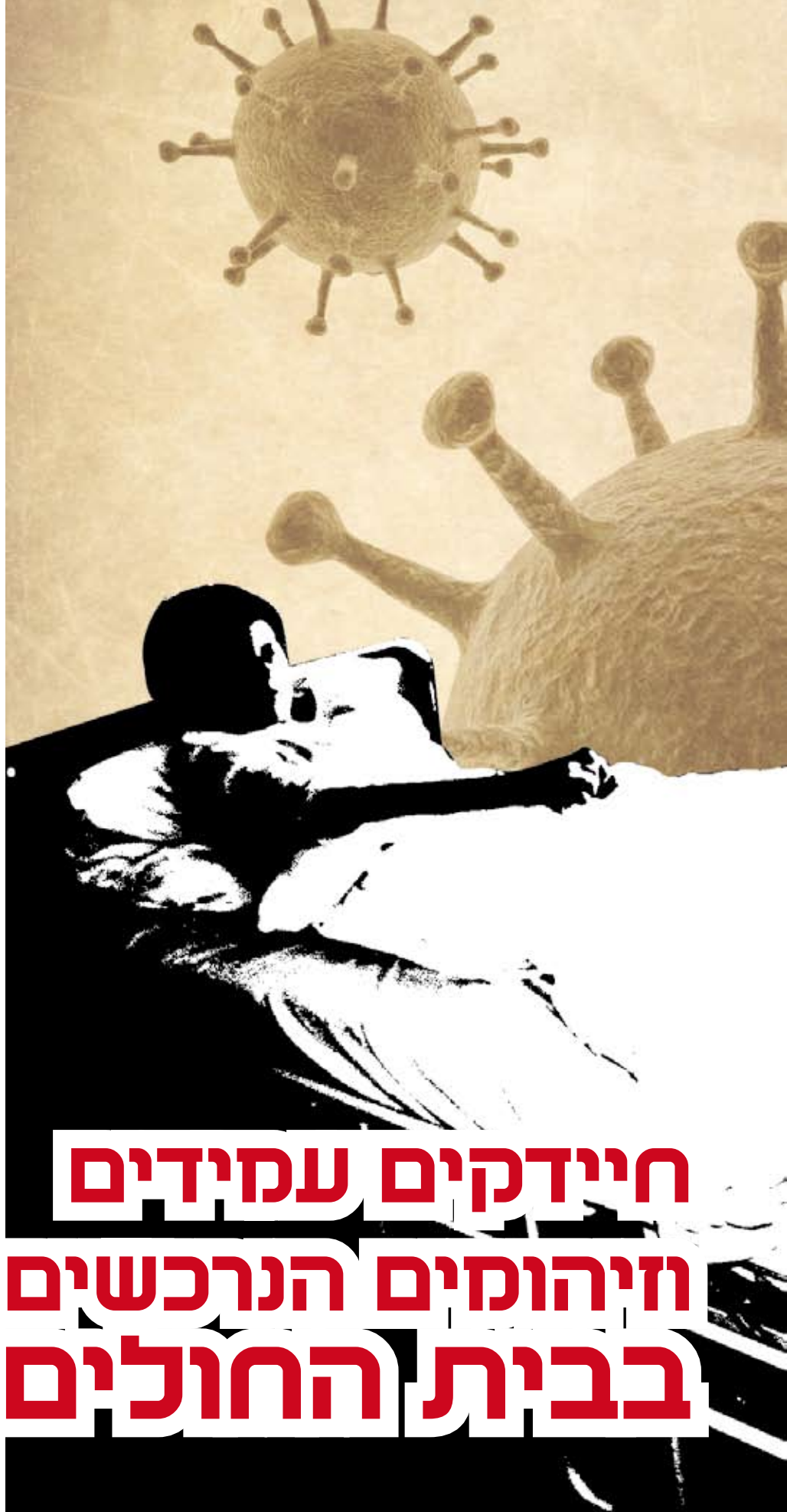
ד"ר שמואל בנסון

זיהומים הנרכשים בבית החולים (Health care-associated infections), הינם כיום הסיכון השכיח ביותר המשפיע על חולים מאושפדים. כעשרה אחוז מבין החולים המתאשפדים בבתי חולים כלליים, "רוכשים" בזמן שהותם שם זיהום, כאשר ברוב המקרים מדובר בזיהום הנגרם על ידי חיידקים העמידים לטווח רחב של תכשירים אנטיביוטיים MDRO's (Multi drug resistant organisms) (ראה טבלה 1). תופעה זו משפיעה על כשני מיליון אנשים בשנה בארצות הברית, עם תמותה של כ-90,000 איש בשנה ותוספת הוצאה שנתית של כחמישה מיליארד דולר על הטיפול בחולים אלו.

חשיבות קלינית

MDRO's מוגדרים כמיקרואורגניזמים, לרוב חיידקים, העמידים לקבוצה אחת או למספר קבוצות של תכשירים אנטיביוטיים (טבלה 1). לרוב, הביטויים הקליניים של זיהומים הנגרמים על ידי חיידקים עמידים, דומים לאלו הנגרמים על ידי חיידקים רגישים אך אפשרויות הטיפול מאוד מוגבלות. לדוגמא, עד לשנים האחרונות, ניתן היה להשתמש אך ורק בוונקומיצין (vancomycin) לטיפול בזיהומים קשים הנגרמים על ידי MRSA ואילו כנגד VRE לא היה טיפול יעיל כלל. גם כיום, כאשר ישנן אופציות טיפוליות כנגד חיידקים אלו, הן מאוד מוגבלות וכבר נצפו עמידויות גם כנגד התכשירים החדשים. המהלך הקליני של החולים עם חיידקים עמידים הינו מסובך יותר. בעבודות רבות נמצא קשר בין המצאות חיידקים עמידים לבין משך אשפוז ארוך יותר, תחלואה רבה יותר ושיעורי תמותה גבוהים ובנוסף עלייה בהוצאות הרפואיות לטיפול בחולים אלו.

מכיוון שבמקביל לעלייה בשיעור החיידקים העמידים ישנה ירידה מתמדת בייצור תכשירים אנטיביוטיים חדשים על ידי חברות התרופות, אנו מתקרבים בצעדי ענק למצב של טרום העידן האנטיביוטי, בו לא היה בנמצא טיפול כנגד הזיהומים החיידקיים וכפי שהגדיר האיגוד האמריקאי למחלות זיהומיות את המצב: "Bad bugs no drugs".



**חיידקים עמידים
זיהומים הנרכשים
בבית החולים**

התרופות, המכשור הרפואי, מקלדות המחשב ובעצם על כל פריט. החיידקים יכולים לשרוד על הציוד והמשטחים במשך שבועות באם לא מבוצעים ניקוי וחיטוי סבביים כנדרש.

ישנה עדות אפידמיולוגית מוצקה לכך שהחיידקים מועברים בין החולים באמצעות הצוות הרפואי והפרה-רפואי. ידי אנשי הצוות והציוד הרפואי האישי שלהם (סטטוסקופ, מספריים ועוד) מזדהמים בחיידקים בזמן הטיפול בחולים. חוסר הצמודות לנהלים בסיסיים של מניעת זיהומים ובתוכם חיטוי ידיים לפני ואחרי כל מגע עם החולה או עם כל פריט בסביבתו וכן חיטוי הציוד האישי לאחר כל מגע עם החולה, מוביל לכך שאנשי הצוות מעבירים את החיידקים העמידים מחולה לחולה ובכך גורמים להתפשטותם בבית החולים. חולה אשר "רוכש" חיידק עמיד בבית החולים, לא יפתח, לרוב, מחלה מהחיידק. הוא עלול לעשות זאת כאשר יתפתח בגופו זיהום כגון דלקת ריאות, זיהום בדרכי השתן, זיהום בפצע הניתוח או זיהום שמקורו בצנתר מרכזי. זיהום זה עלול להיווצר גם מהחיידק העמיד. חולה הרוכש חיידק עמיד ואינו מפתח זיהום נקרא "נשא" (carrier) והוא עלול לשמש כמקור להמשך העברת החיידקים העמידים בין חולים. על מנת לדעת אילו חולים נשאים חיידקים עמידים באופן שקט, יש לבצע תרבויות ניטור שיחפשו באופן פעיל חיידקים מסוימים בחולים. ברוב בתי החולים תרבויות ניטור לא נעשות באופן שוטף ולכן רוב הנשאים אינם מאותרים והם מהווים את המאגר הגדול של החיידקים העמידים. משך הנשאות של החיידקים העמידים עלול להיות ממושך - חודשים ואף שנים.

דרכי ההתמודדות עם תופעת החיידקים העמידים

ניתן להשיג מניעה ושלטה בהתפשטות החיידקים העמידים על ידי שימוש במגוון כלי התערבות שנבדקו בעבודות רבות שברצו בעולם: היגיינת ידים נכונה, שימוש באמצעי בידוד לחולים הנשאים חיידק עמיד, ביצוע תרבויות ניטור אקטיביות לאיתור נשאים של חיידקים עמידים, חינוך להתנהגות נכונה ואכיפה, ניקוי וחיטוי סבבי על פי הנהלים ושיפור התקשורת בתוך המוסד ובין מוסדות בזמן העברת חולים הנשאים חיידקים עמידים.

ישנן עבודות רבות המוכיחות שהתערבויות במניעת זיהומים מביאות לעצירת התפשטות של חיידקים עמידים. רוב העבודות המוצלחות הושגו על ידי שילוב של מספר התערבויות שונות (שמונה בממוצע) ובעזרת צוות מניעת זיהומים מיומן שהוביל את המהלך. חובה להזכיר את ההצלחה בהכחדת MRSA בכל רחבי דנמרק. בשנת ה-60, עמד שיעור ה-MRSA בדנמרק מכלל בידודי ה-S. aureus על 35 אחוז. בעזרת התערבות כלל ארצית קפדנית ונמרצת, הודד בתוך עשור שיעור ה-MRSA

Table 1: Multi drug resistant organisms (MDRO's)

MRSA	Methicillin Resistant Staphylococcus aureus
VRE	Vancomycin Resistant Enterococcus
MDR GNB:	
ESBL's	Extended Spectrum Beta-Lactamase
CRE	Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae
A. baumannii	MDR Acinetobacter baumannii
P. aeruginosa	MDR Pseudomonas aeruginosa

MDR, multi drug resistant; GNB, Gram-negative bacilli; Enterobacteriaceae - E.coli, K. pneumoniae, Enterobacter, Proteus, etc.

הטיפול האנטיביוטי האמפירי במחלות רבות. כמו כן, יש להזכיר את הופעת זני ה-Streptococcus pneumoniae העמידים לפניצילין ולעיתים גם למקרוליידים.

המנגנונים המובילים להתפשטות החיידקים העמידים

שני גורמים עיקריים תורמים לעלייה בשכיחות החיידקים העמידים:

1. לחץ סלקטיבי הגורם כתוצאה משימוש באנטיביוטיקה.
 2. חוסר היענות מספקת לכללי מניעת זיהומים.
- כחמישים אחוז מהמאושפזים בבתי החולים מטופלים באנטיביוטיקה בשלב זה או אחר של אשפוזם ושיעור זה מתקרב ל-100 אחוז מבין המאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ. יש להבין, שהטיפול האנטיביוטי בחולה הבודד אינו הגורם הישיר להיווצרות החיידק העמיד. על מנת שייוצר מנגנון עמידות בחיידק, על החיידק לעבור מספר לא קטן של שינויים גנטיים או לרכוש מידע גנטי מחיידק אחר. תהליך זה של רכישת עמידות על ידי חיידק הוא כזה המתרחש לעיתים רחוקות ואינו מתרחש לרוב בחולה הבודד. "התפקיד" של הטיפול האנטיביוטי בהגדלת מאגר החיידקים העמידים מתבטא בשני מימדים ושניהם נוצרים בשל מה שמכונה "לחץ סלקטיבי". כאשר חולה מסוים נושא חיידק עמיד בכמות קטנה בתוך מיליארדי החיידקים הקיימים בגופו (במערכת העיכול ועל פני העור) והוא נחשף לטיפול אנטיביוטי בשל זיהום כלשהו, הדבר יוביל להקטנה במספר החיידקים הרגישים לתכשיר האנטיביוטי ובמקביל לעלייה במספר אלו העמידים לתכשיר. בנוסף, מתן אנטיביוטיקה לחולה שאינו נושא חיידקים עמידים, תגרום לו להיות "מוכן" יותר להתיישבות של חיידקים עמידים מהסביבה, דבר שלא היה מתרחש ללא הטיפול האנטיביוטי. המאגר של החיידקים העמידים בבית החולים הוא החולים עצמם, במערכת העיכול ועל העור, וכן הסביבה. בעבודות רבות נמצא, שהחיידקים העמידים נמצאים בכל סביבת החולה בבית החולים ובכלל זה על דפנות המיטה, תיק החולה, עגלת

אפידמיולוגיה של חיידקים עמידים

שכיחות החיידקים העמידים שונה בבתי חולים שונים ובזמנים שונים וכמו כן משתנה על פי סוג המחלקה והאוכלוסייה המטופלת. בדרך כלל, השכיחות רבה יותר בבתי חולים שלישוניים וביחידות לטיפול נמרץ בהשוואה לבתי חולים קטנים ולמחלקות רגילות. בנוסף, שיעור החיידקים העמידים באוכלוסיית הילדים קטן בשיעור ניכר מזה הנמצא במחלקות מבוגרים.

בעשורים האחרונים ישנה עלייה רציפה בשכיחות החיידקים העמידים בבתי החולים. שיעור ה-MRSA (אשר בודד לראשונה בסוף שנות ה-60 בארה"ב) מתוך כלל הבידודים של Staphylococcus aureus, מגיע ליותר מחמישים אחוז בארה"ב ואף בחלק מבתי החולים בארץ. גם ביחס ל-VRE חלה עלייה משמעותית והוא מהווה יותר מ-25 אחוז מכלל הבידודים של Enterococcus בארה"ב כיום. תהליך דומה מתרחש גם בחיידקים הגרם שליליים. ישנה עלייה מתמדת במתגים הגרם שליליים בעלי Lactamase רחב טווח ESBL (extended-spectrum-β-lactamase) המקנה להם עמידות כנגד כל התכשירים האנטיביוטיים מקבוצת ה-cephalosporins וכמעט לכל התכשירים האנטיביוטיים מקבוצת ה-Penicillins. בנוסף, הופיעו זני Acinetobacter ו-Pseudomonas העמידים לקבוצת ה-carbapenems ובשנתיים האחרונות בארץ גם חיידקים מקבוצת ה-Enterobacteriaceae כדוגמת Klebsiella pneumoniae העמידים כמעט לכל התכשירים האנטיביוטיים (CRE-carbapenem resistant Enterobacteriaceae). כאשר רופא ניצב בפני חולה המפתח זיהום נרכש בבית החולים ומבקש לתת לו טיפול אנטיביוטי רחב טווח כנגד מגוון החיידקים העמידים, הוא נמצא בבעיה קשה. אין בנמצא שילוב אנטיביוטי אמפירי שיתן מענה טיפולי הולם.

במקביל לבתי החולים, גם בקהילה מתפשטת התופעה של חיידקים עמידים אם כי בהיקף שונה. בשנים האחרונות, קיימת בארה"ב התפשטות של MRSA "קהילתי" (CA-MRSA: community acquired MRSA), תופעה המובילה לשינוי ברפוס

איור 1: שלטים הנמצאים מעל כל מיטת חולה – ירוק.

כאשר לחולה לחיידק עמיד או מחלה מדבקת, השלט מוחלף בהתאמה אדום, צהוב או כחול.



איור 2: תכשיר אלכוהולי הנמצא על כל מיטת חולה ובכניסה לכל חדר



לאחוז אחד בלבד, הצלחה הנשמרת עד היום. ניתן לקבץ את סוגי ההתערבות השונים בהם נעשה שימוש, לשבע קטגוריות:

תמיכת המנהלים: תמיכה זו נחוצה למנוע של תחומים ובתוכם הטמעת שיטות מערכתיות על מנת להבטיח תקשורת מהירה ויעילה כגון התערבות מחשב על חולים הנשאים חיידק עמיד; מתן תקציב לאמצעים הנחוצים במניעת זיהומים כגון כיורים לרחיצת ידיים ותכשיר אלכוהולי זמין לחיטוי ידיים; שמירה על כמות צוות סיעודי ההולמת את מורכבות הטיפול; השתתפות בניטור ואכיפה של כללי ההתנהגות הנכונים. אחד האתגרים העומדים בפני אנשי מניעת זיהומים הוא לגייס את ההנהלה לעזרתם בצורה כזו, שיבינו את החשיבות העליונה של הנושא כחלק בלתי נפרד מאיכות הטיפול בחולה. יש לציין את העובדה, שבשנה האחרונה הוקם גוף ייעודי במשרד הבריאות שתפקידו לטפל בכל התחום של חיידקים עמידים וזיהומים הנרכשים בבית החולים.

חינוך: חובה לקיים "מערכת חינוך" ענפה שמטרתה להביא, בסופו של דבר, לשינוי בתרבות ההתנהגות במניעת זיהומים בכל התחומים כגון מתן אנטיביוטיקה בצורה מושכלת, היענות לחיטוי

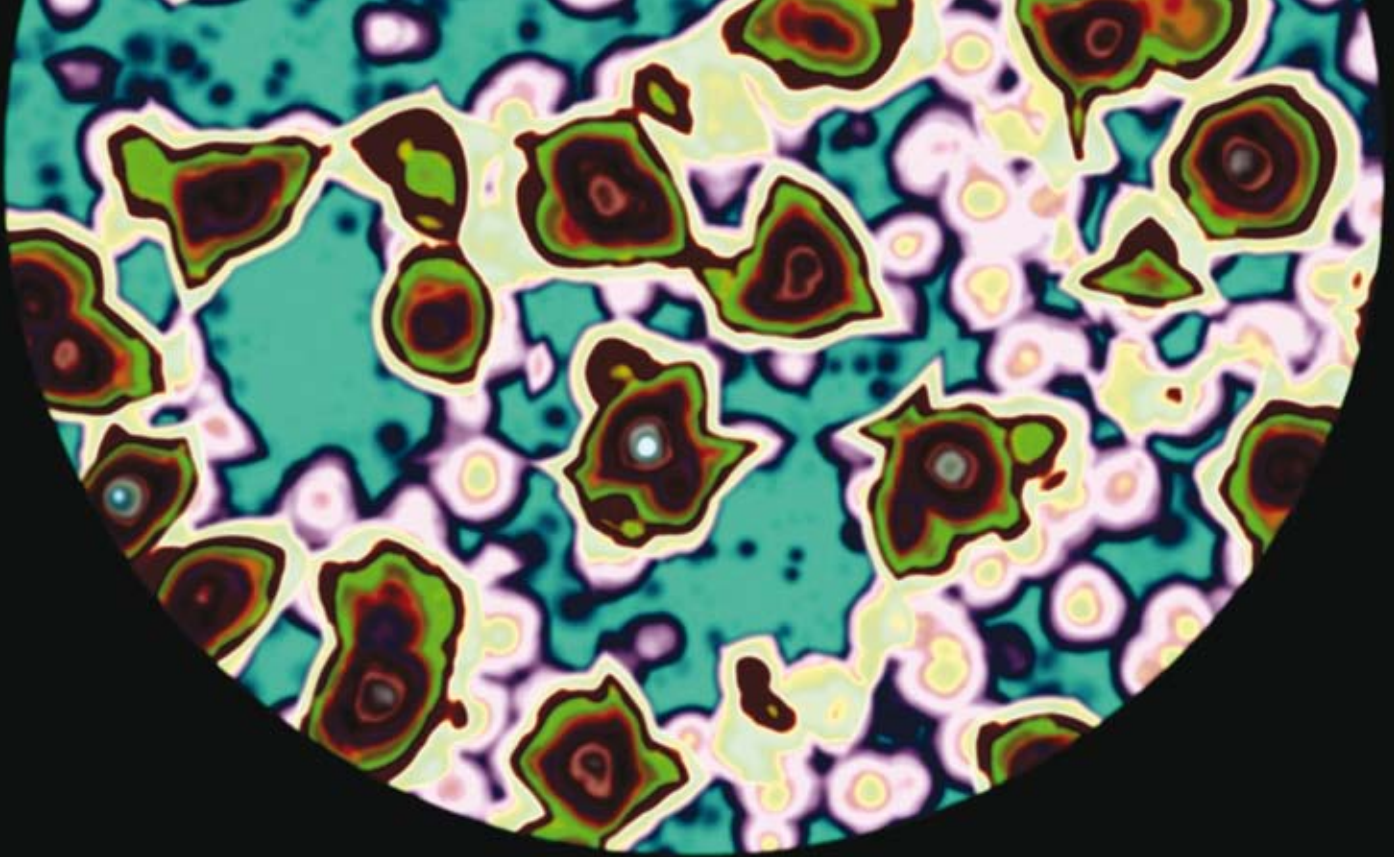
שימוש בחלוק חדר פעמי כאשר בגדי המטפל עלולים לבוא במגע עם החולה ועוד. במצבים בהם ידוע שלחולה חיידק עמיד, יש להפעיל את נהל בידוד מגע הכולל אשפוז בחדר נפרד באם ניתן ושימוש בחלוק ובכפפות חדר פעמיים בכל טיפול בחולה. במצבים של התפרצות יש צורך להתאים את הכללים למצב – לדוגמא, לקבץ נשאים יחד עם צוות ייעודי נפרד.

ניקוי הסביבה: בשל העובדה שחיידקים יכולים לשרוד על משטחים שונים בסביבת החולה זמן רב ובכך להוות מקור להתפשטות חיידקים עמידים, יש צורך בתוכנית ניקיון מוסדית בכל הרמות. יש צורך לנקות יומיום את יחידת החולה על כל מרכיביה, את מיטת ההדמיה בין חולים, את האמצעים המשמשים להובלת חולים (אלונקות וכיסאות גלגלים) בין חולה לחולה ועוד. יש צורך בהנחיות מדויקות לצוות המנקים ופיקוח על הביצוע. רצוי, שבכל יחידה יהיה צוות ניקיון קבוע המכיר את העבודה באותו אתר.

Decolonization: טיפול בחולה הנרשם חיידק עמיד לצורך הכחדת מצב הנשאות. מדובר, בדרך כלל, בהכחדת MRSA על ידי טיפול מקומי באף במשחת mupirocin ורחיצת הגוף בסבון אנטי חיידקי כמו 4% chlorhexidine. תהליך זה כמעט בלתי אפשרי לביצוע כנגד חיידקים אחרים שמקום מושבם הוא המעי, כמו VRE או מתנגם גרם שליליים עמידים (multi drug resistant Gram-negative bacilli- MDR GNB).

סיסם: תופעת העלייה בשיעור העמידות היתה בעיה בכל העולם וגם בישראל. היא אינה ייחודית לחולים מבוגרים וקשים אלא קיימת בכל מחלקות בית החולים, מקשה על הטיפול בחולים ומרעה את הפחיתות שלהם. תופעה זו מחייבת את כל העוסקים ברפואה להגביר את המאמצים ברמה המוסדית וברמה הלאומית, על מנת למנוע את התוצאות הקשות לחולים הבאות לידי ביטוי בכל יום בבית החולים. המשימה היא קשה: המאשרפים היום חולים יותר מורכבים יותר מבחינה רפואית ויכולתו לטפל בחולים בטיפולים חדשים, הופכת אותם לפגיעים יותר מבעבר לסיכונים זיהומיים. לא ניתן לנקוט בגישה של "שב ואל תעשה" מכיוון שאנו עלולים להגיע למצב שבו לא נוכל לטפל בחולים. אנו חייבים לנהוג כפי שעשו מדינת רבות על ידי קביעת יעדים נכונים, מתן אמצעים מתאימים להתערבות מתמשכת ולא מתפשרת. אנו צריכים לפתח תרבות של הקפדה על הכללים ושל חוסר סובלנות (zero tolerance) כלפי אלו המפרים אותם. התוצאות המקוות לא תהיינה מיידיה, אך אם נמשיך, נצליח.

ד"ר שמואל בנסון, מומחה ברפואה פנימית ומחלות זיהומיות, המחלקה למיקרוביולוגיה קלינית ומחלות זיהומיות ואחראי מניעת זיהומים, מרכז רפואי הדסה, ירושלים



זיהומים נגיפיים עולים

הרפואה המודרנית נדרשת להתמודד עם מחלות אשר הודברו לכאורה: גילוי נגיפים חדשים, תפוצה נרחבת של נגיפים מוכרים ואלימות חריגה של נגיפים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון - באמצעות פיתוח גישות חדשות ויצירתיות

פרופ' אלה מנדלסון

המחלות הנגיפיות היו איתנו מאז ומעולם. כבר בימי קדם, תועדו מגפות ותוארו מחלות אשר באותו זמן מקורן לא היה ידוע, ואילו כיום אנו יודעים לשייכן לנגיפים. הנגיפים, בניגוד לרוב החיידקים, הם אורגניזמים טפיליים לחלוטין המסוגלים להתרבות אך ורק בתוך תאים חיים, תוך שימוש במערכות האנזימטיות התאיות לצורך התרבותם. לכן, נגיפים בדרך כלל מותאמים באופן מאוד ספציפי לסוג התאים ולאורגניזם המשמש להם כמאכסן. התאמה זו הושגה על ידי קו-אבולוציה, במהלכה "למד" הנגיף לנצל את מנגנוני התא, התא מצידו פיתח אמצעי הגנה והנגיף, מנגד, פיתח מנגנונים שנועדו לנטרל את מנגנוני ההגנה של התא. השימוש שעושים הנגיפים במנגנוני התא המאכסן לצורך התרבותם, מקשה מאוד על פיתוח תרופות אנטי-ויראליות, שכן פגיעה במנגנונים אלה תפגע גם בתא עצמו והתרופה תהיה טוקסית. מסיבה זו, לא קיימות כמעט תרופות אנטי נגיפיות המקבילות

לתרופות האנטיביוטיות שפותחו כנגד חיידקים ואסטרטגית המלחמה במחלות הנגיפיות הינה בדרך של מניעה, אם על ידי חיסונים או באמצעים אחרים. החל מאמצע שנות החמישים של המאה העשרים, עת פותחו ונכנסו לשימוש החיסונים כנגד נגיף הפוליו, החלה תקופה אופטימית בה נדמה היה שניתן להתמודד בהצלחה עם כל המחלות הנגיפיות בעזרת חיסונים. הדוגמא הבולטת ביותר להצלחת אסטרטגית החיסון הינה מחלת האבעבועות השחורות הנגרמת על ידי נגיף Smallpox. המחלה הודברה בעזרת מבצע חיסון עולמי ומה שחשוב יותר, הנגיף עצמו לא שרר בטבע ומאז סוף שנות השבעים לא נרשמו מקרי תחלואה. הנגיף עדיין נשמר תחת אבטחה כבדה ופיקוח בינלאומי במעבדות הלאומיות של ארה"ב ורוסיה - מדינות, שפיתחו אותו כאמצעי ללוחמה ביולוגית-ועדיין קיים חשש שגורם קיצוני כלשהו יעשה בו שימוש למטרה זו. לגבי

מחלות נגיפיות אחרות, הצלחת החיסונים הייתה חלקית: מחלת הפוליו כמעט ונעלמה מן העולם, אולם נגיף הפוליו קיים ושוורר ומתפרץ מדי פעם במדינות שבהן הכיסוי החיסוני אינו מספק. מחלות החצבת, האדמת והחזרת כמעט שנעלמו בעולם המערבי אולם בארצות המתפתחות, בהן כמעט ולא מחסנים כנגד מחלות אלו, התחלואה עדיין רבה. באופן פרדוכסלי, אנו עדים היום להופעה חוזרת של מחלות אלו גם בארצות בהן נהוג חיסון וזאת על רקע גישות עקרוניות כנגד חיסונים, כפי שיוסבר בהמשך. במהלך שנות השמונים והתשעים של המאה העשרים החלה התפכחות שנבעה מהופעתם של נגיפים חדשים, כגון נגיף HIV הגורם למחלת האיידס ומגיליים של נגיפים שלא היו מוכרים קודם לכן, כגון נגיף הפטיטיס C. גילויים אלה התאפשרו הודות לשיטות אנזימטיות ומולקולריות מתקדמות שהתפתחו בשנים אלו ואשר אפשרו גילוי של

כמויות זעירות ביותר של חלבונים פעילים או חומצות גרעין ספציפיות. תופעת "הכפר הגלובלי" ורשתות הדיווח באינטרנט אפשרו קבלת מידע מהיר ומיידי על התפרצויות תחלואה חריגה בכל פינה בעולם וחקירה מהירה של גורמי ההתפרצות. כך זוהו נגיפים חדשים, כגון נגיף ה-SARS אשר הופיע "יש מאין" והתפשט במהירות ברחבי העולם, ונגיף שפעת העופות A(H5N1) שהופיע לראשונה בהונג-קונג בשנת 1997. נגיף זה הפך לגורם איום ראשון במעלה משהוכנה הדרך בה נגיפי שפעת שמקורם בעופות גרמו לפגמויות בעבר ויגמרו בודאי בעתיד. מגבלות החיסונים הוכרו לאחר שהתברר שקיים קושי רב ליצר חיסונים כנגד נגיפים רבים כלל נגיף HIV, תהליך אישורם לשימוש ארוך ויקר במיוחד והסיכוי למכירות בהיקף גדול אינו מובטח. רבות מדובר היום על "זיהומים נגיפיים עולים", אולם יש להבין כי לא תמיד מדובר בנגיפים חדשים אשר לא היו ידועים בעבר או במחלות חדשות. לעתים, מדובר בחזרתן של מחלות אשר נדמה היה שהודברו, בעלייה משמעותית בפעילות נגיפים אשר בעבר היו מוגבלים בתפוצתם, או באלומות חריגה של נגיפים מוכרים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון שהרפואה המודרנית יצרה.

ניתן לתאר מספר תהליכים שגרמו לתופעת הזיהומים הנגיפיים העולים:

1. מעבר של נגיפים מבעלי חיים לאדם (זואונוזיס)
 2. התפשטות עולמית של נגיפים המועברים על ידי חרקים (בעיקר יתושים)
 3. שינוי אנטיגני מהותי בנגיפים הומניים מוכרים, שהפך אותם לאלימים או נפוצים יותר
 4. גילוי של נגיפים שלא היו מוכרים מקודם בעזרת שיטות מדעיות מתקדמות
 5. עלייה בדיווחים על תחלואה כתוצאה משיפור בשיטות האבחון
 6. עלייה במודעות להדבקות תוך-רחמיות והרצון למנוע מומים מולדים
 7. עלייה באלומות וקטלניות של נגיפים מוכרים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון
 8. חזרתן של מחלות נגיפיות, שכמעט הודברו בעזרת חיסונים
- נסקור נבאי דוגמאות לכל אחד מתהליכים אלה.

נגיפים חדשים שלא הדביקו את אוכלוסיית האדם בעבר

נגיפים אלה לא הופיעו "יש מאין" אלא עברו לבני אדם מבעלי חיים (תופעה הנקראת זואונוזיס). המעבר כרוך, בדרך כלל, בשינוי גנטי אחד - או בשינויים אחדים - שחל בנגיף ואשר אפשר לו להיכנס לתאים האנושיים ולהתרבות בהם. אין זה ברור כלל וכלל מהם השינויים אלה וכיצד התרחשו, אולם ברור למדי שאירועים כאלה, שהינם חלק מן התהליך האבולוציוני של הנגיפים, קרו בעבר, קורים בהווה וימשיכו לקרות גם בעתיד. ככל

שתגדל חשיפת המין האנושי למיני בעלי חיים שלא נחשף להם בעבר וככל שתגדל יכולת הנגיף להתפשט לאוכלוסיות אנושיות חדשות כפי שמאפשר אורח החיים בעולם כיום, כך סביר שמחלות כאלו תופענה ותתפשטנה ברחבי העולם. נגיף HIV הגורם למחלת האיידס משמש כמודל הקלאסי לנגיפים זואונוטיים. הנגיף התגלה חוזה כטרם למחלת הכשל החיסוני הנרכש בארה"ב בתחילת שנות השמונים של המאה הקודמת. לאחר מחקרים שנמשכו עשרות שנים ובעקבות פיתוח שיטות חדשות של אנליזות פילוגנטיות, התברר כי מקורו של נגיף HIV-1 הינו בקופי שימפנזה ממערב אפריקה אשר ניצודו למאכל על ידי בני אדם. קופי השימפנזה עצמם אף הם נדבקו ממני קופים קטנים יותר אותם צדו, ונגיף HIV-1 עבר לבסוף לבני אדם הוא למעשה תוצר רקומבינציה (שחלוף גנים) בין לפחות שני סוגים שונים של נגיפי (שחלוף גנים) SIV (Simian Immunodeficiency Virus). כל זה אירע הרבה לפני גילוי הנגיף בארה"ב, לפי הסברה בשנות ה-30 או ה-40. יציאת הנגיף מאפריקה למערב אירעה מאוחר יותר, בשנות ה-60 קרוב לוודאי. מחקרים על חומר קליני ארכיוני מצביעים על כך שתחנתו הראשונה של הנגיף מחוץ לאפריקה הייתה האיטי, משם התפשט לארה"ב תוך כעשור. חידרתו לקהילה ההומוסקסואלית המתאפיינת באחוזי העברה גבוהים, סיפקה לו את נקודת הזינוק לפנדמיה לה אנו עדים כיום. שני הזנים הנוספים של נגיף HIV-2, HIV-1 ו-HIV-0 התפשטו בדרך דומה אם כי מקורם בקופים מסוגים אחרים. במחקרים שנעשו לאחרונה נמצא שציידיים אפריקאים נושאים נגיפים נוספים של קופים וייתכן שנגיף האיידס אינו האחרון מנגיפי הקופים שעברו לבני אדם. כיום, יש בעולם כ-40 מיליון נשאים, רובם במדינות אפריקה, ובכל שנה מתים כ-3 מיליון מהם.

נגיף אחר שהחל את דרכו באופן דומה הוא נגיף ה-SARS. נגיף זה עבר לבני אדם ככל הנראה מבעל חיים קטן המכונה Palm Civet ואשר ניצוד למאכל בסין ונמכר בשווקים הפתוחים שם. הנגיף שיך למשפחת נגיפי קורונה המוכרים כגורמים למחלות שגרתיות בדרכי הנשימה בבני אדם. בניגוד לכך, נגיף ה-SARS גורם לדלקת ריאות חמורה ושיעור הקטלניות שלו גבוה. הנגיף הגיח והוכר כאיום עולמי בחודש מרס 2003 כאשר זוהו המקרים הראשונים בהונג-קונג, אולם בדיעבד התברר שמקור הנגיף בסין שם אותרו מקרים כבר בטובמבר 2002. תוך שבועות ספורים, התפשט הנגיף מהונג-קונג לייטנאם, סינגפור, קנדה וארצות רבות נוספות באמצעות "Super spreaders": חולים שהיו בתחילת מחלתם והפרישו אותו בכמות גדולה מאוד. מכיוון שהיה קטלני מאד והדביק במיוחד אנשי סגל רפואי שטיפלו בחולים, נקטה מדיניות הכלה קיצונית בכל העולם, אשר הביאה תוך מספר

חודשים למיגר הנגיף. הצלחת מדיניות ההכלה נבעה מעיקר מיכולת מידבקות (infectivity) נמוכה של הנגיף בתנאים רגילים וגם מן ההתגייסות הכלל עולמית להדברתו בניצוח ארגון הבריאות העולמי. העברת הנגיף הופסקה כ-5 ביולי 2003 ובסך הכל נדבקו בו 8,098 בני אדם ב-26 מדינות, מתוכם מות מהמחלה 774 חולים.

ברשימת הנגיפים הזואונוטיים שהופיעו בעשרות השנים האחרונות, ניתן למנות את הנגיפים הבאים: (1) נגיפי האבולה והמרבוג הגורמים לקדחת המורגית מדרמת קטלנית, אשר הופיעו באפריקה והמאגר שלהם בטבע עדיין אינו ידוע. (2) נגיפי הנטה שהופיעו במזרח הרחוק ולאחר מכן בארה"ב ומועברים על ידי מכרסמים. (3) נגיפי Hendra ו-Nipah (היום קבוצה אחת המכונה Henipavirus) שהופיעו באוסטרליה ובמלזיה ב-1994 ו-1999 ואשר מועברים לבעלי חיים שונים כלל האדם על ידי עטלפי פירות. (4) נגיף שפעת העופות Avian Flu A(H5N1). נגיף זה מועבר בינתיים אך ורק מעופות לבני אדם ועוצמת הנזק שלו במזרחים של תחלואה ותמותה בבני אדם קטנה (עד היום אובחנו 350 מקרים, מתוכם מותו 217). אולם, במידה הנגיף ירכיש יכולת לעבור מאדם לאדם הוא יהפוך לאיום יוצא דופן בעצמותו על האנושות כיום. ראיות רבות מצביעות על כך שפנדמיה השפעת שהתרחשה בשנת 1918 ואשר הפילה עשרות מיליוני חללים תוך זמן קצר, נגרמה על ידי נגיף מסוג כזה. למוחר לומר, שבתנאים הנכונים פוטנציאל ההתפשטות העולמית של נגיף שפעת פנדמי עולה לעין שיעור על זה שהיה קיים בשנת 1918 ומכאן נובעת עוצמת האיום.

התפשטות עולמית של נגיפים המועברים על ידי חרקים (Arthropod-borne viruses-Arboviruses)

בעולם המודרני קיימת תנועה בינלאומית ערה לא רק של אנשים אלא גם של סחורות. חלקן נושאות עימן נגיפים כנוסעים סמויים: יתושים הידועים כווקטורים מעבירי מחלות קשות עוברים מיבשת ליבשת באמצעות מטוסים. מטעני צמיגים משומשים שהתמלאו במים והפכו למדגרת יתושים מועברים בספינות מטען, ועוד. נגיפים המועברים על ידי יתושים, כגון נגיפי Dengue, קדחת צהובה, קדחת מוח יפנית, קדחת מערב הנילוס, צ'יקונגוניה ועוד החלו להתפשט בעולם, בפרט באזורים הטרופיים, בקצב מסחרר. מספר מקרי מחלת הדנגה עלה בין 1960 ל-2005 מ-15,500 למיליון, ומספר המדינות הנגועות עלה מבודדות, בעיקר במזרח הרחוק, לכ-65 מדינות, חלקן הגדול בדרום אמריקה ובאפריקה. התפשטות המחלה המועברת על ידי יתושים קשורה באופן הדוק למעבר היתושים וגם להסתגלות הנגיף ליתושים ממנים או תת-מנים מקומיים בארצות אליהן

הגיע הנגיף. התפרצויות של מחלת קדחת מערב הנילוס שהייתה מוכרת במזרח התיכון ובאפריקה, נרשמו במזרח אירופה לראשונה באמצע שנות ה-90 של המאה העשרים. נגיף זה, שלא היה מוכר כלל בחצי הכדור המערבי (צפון ודרום אמריקה) "היגר" באופן מסתורי מהמזרח התיכון לניו-יורק בשנת 1999. משם התפשט לכל רחבי אמריקה הצפונית תוך שנים ספורות, תוך שהוא מסתגל למיני יתושים מקומיים, הגיע למרכז אמריקה ולאחרונה התגלה גם בדרום אמריקה. נגיף קדחת מערב הנילוס המועבר לאדם מצפויים באמצעות יתושים גורם להתפרצויות תחלואה תקופתיות גדולות, שביניהן נרשמת תחלואה ספורדית. בקשישים וחולים מדוכאי חיסון הנגיף עלול לגרום להדבקה של מערכת העצבים המרכזית, אנצפליטיס, שיתוק, נכות ולעיתים למוות. לא ניתן להדביר את הנגיף הנמצא בעופות בר, אך ניתן להפחית את מספר ההדבקות באמצעות הדברת יתושים והתנגנות בפני עקיצות. אין ספק, שנגיף זה מוגדר ביבשת אמריקה כזיהום חדש הנמצא בעלייה, למרות שבאפריקה ובמזרח התיכון הוא מוכר כבר שנים רבות והתפרצויות שלו תועדו לפרטיות בעיקר בישראל בשנות ה-50 וה-70 של המאה העשרים. קיים צורך להמשיך ולחפש נגיפים המועברים לאדם באמצעות חרקים ואשר גורמים לתחלואה קשה, שכן מקרים רבים של מחלות זיהומיות נשארים בלתי מפוענחים, למרות כל הידע הקיים היום. בישראל, המרכז הארצי לנגיפים זואוונטיים במעבדה המרכזית לנגיפים עוקב אחר נגיף קדחת מערב הנילוס ועוסק גם במחקר ופיתוח שיטות אבחון שנועדו לגלות נגיפים נוספים הפעילים בארץ ואת היקף פעילותם. בין השאר, נחקרים היקפי הפעילות של נגיפי סינדרים ונגיף זוב החול, אשר הוכרו בעבר כגורמי תחלואה משמעותית בישראל אך נחנאו למשך שנים רבות, בדומה לנגיף קדחת מערב הנילוס.

שינוי אנטיגני מהותי בנגיפים הומניים מוכרים שהפך אותם לאלילים או לנפוצים יותר

נגיפי Noroviruses השייכים למשפחת נגיפי ה-Calici הם נגיפים קטנים ועגולים הגורמים לגסטראנטריטיס. בעבר, היה ידוע במיוחד נגיף Norwalk Virus שהוכר כגורם להתפרצויות הקשורות לאכילת פירות ים ובעיקר רכיכות, אך גם לסוגי מזון אחרים. נגיפים אלה זוהו רק בעזרת מיקרוסקופ אלקטרוני - אמצעי נדיר מאד במעבדות אבחון שגרתיות. בשנים האחרונות, תמונת התחלואה השתנתה: נגיפי Noro זהו גורמים להתפרצויות של שלשול והקאה, תחילה על אניות פאר ובמחנות קיץ באירופה ובארצ"ב, לאחר מכן זהו גורמי התפרצות בבתי חולים ומוסדות סיעודיים וכיום מתברר שנגיפים אלה

נפוצים מאד באוכלוסיה הכללית וגורמים ל-6-11 אחוז ממקרי זיהומי המעיים באירופה. נגיפי Noro עמידים מאד בסביבה ולכן הם יכולים לעבור מאדם לאדם גם באופן ישיר וגם באמצעות הסביבה, מה גם שהם מופרשים בכמות עצומה על ידי החולים ולכן הם מאד מדבקים. השאלה מדוע נגיפים אלו הפכו לכל כך נפוצים בעשור האחרון עדיין לא זכתה לתשובה חד משמעית. יש המשערים שהמודעות ושיטות האבחון החדשות הם שגרמו לעלייה בנתוני התחלואה. אחרים מצביעים על כך שנגיפים אלה מדבקים גם בעלי חיים כגון חזירים ולפיכך יכול לעבור שינוי גנטי ואנטיגני, שהביא לתפוצה ולאלילות מוגברת. עדויות ברורות מצביעות על הופעת וריאנט חדש (GI4), השונה אנטיגנית מקודמו (5 אחוז מחומצות האמינו בחלבון הקפסיד) כגורם להתפרצויות הגדולות שהיו בשנים 1995 ו-2002 בכל רחבי העולם ולתחלואה הנוכחית. מכל מקום, חסר עדיין מידע שיתמוך באופן ברור באחת מן ההשערות ויתכן וכל הגורמים הללו חברו יחד ויצרו את תמנת המצב המצביעה על עלייה משמעותית בתחלואה כתוצאה מנגיפי ה-Noro.

חבר מכובד אחר בקבוצה זו הוא נגיף השפעת ההומני אשר כולל כיום 3 זנים: A(H1N1), A(H3N2) ו-B. לנגיף השפעת גנום המורכב מ-8 שרשרות RNA חד-גדילי, כשכל שרשרת מקודדת לגן אחר. נגיפים אלה משתנים ללא הרף בעזרת מוטציות נקודתיות, במנגנון המכונה Antigenic Drift. כתוצאה מכך, מדי מספר שנים מופיעים תת-זנים חדשים, שונים אנטיגנית מזני השנים הקודמות, אשר מצליחים להתגבר על החסינות שפיתחה האוכלוסייה כנגדם. ואכן נגיפי שפעת A, בפרט אלה השייכים לקבוצת H3N2, השתנו בשנים האחרונות לעיתים תכופות וגרמו להתלקחויות תחלואה מדי מספר שנים. יעילות החיסון אינה ארוכת טווח ויש לחזור ולהתחסן מדי שנה בשנה. בניגוד לשינוי ההדרגתי, קיימים שינויים המתרחשים בעקבות שחלוף גנים בין נגיף שפעת הומני לנגיף שפעת שמקורו בעופות או בחזירים. שינויים אלה מתאפשרים כאשר נגיפים שונים מדבקים מאכסן אחד ומתאפשרת החלפת הגנים ביניהם, במנגנון המכונה Reassortment. זהו שינוי המכונה Antigenic shift ואשר כתוצאה ממנו נוצרים נגיפים היברידיים. אלה מסוגלים לגרום לתחלואה המתאפיינת באלילות רבה ובהיקפים גדולים במיוחד. פנדמיות השפעת שהתרחשו בשנים 1957 ו-1968 נגרמו ככל הנראה מנגיפים כאלה. הן לא הגיעו בעוצמתן לפנרמיה שהתרחשה בשנת 1918 ואשר נגרמה על ידי נגיף שעבר ככל הנראה בשלמותו מעופות לבני אדם, אולם גרמו לתחלואה בעוצמה ובהיקפים גדולים בהרבה מהרגיל.

נגיפי השפעת ה-Noro, כמוהם ככל שאר הנגיפים ההומניים, מתפשטים כיום בעולם במהירות רבה

עקב תנאי החיים המודרניים והמעבר התכוף של בני אדם ממקום למקום.

גילוי נגיפים שלא היו מוכרים קודם בעזרת שיטות מדעיות מתקדמות

בעשרות השנים האחרונות, התגלה מספר לא קטן של נגיפים אשר לא היו מוכרים קודם. חלק מהם התגלו כתוצאה מהתפרצויות תחלואה חריגה שבעקבותיה נעשו מאמצים חריגים לגילוי הגורם. דוגמא טובה לכך הוא נגיף הנטה, הגורם לדלקת ראות (Hanta virus Pulmonary syndrome) עם אחוזי תמותה גבוהים. הנגיף התגלה בשנת 1993 בעקבות התפרצות מוחה בשמורות אינדיאנים בדרום מערב ארה"ב, אשר גרמה לתמותה בקרב אנשים צעירים ובריאים. התברר כי מאגר הנגיף בטבע הוא מכרסם קטן (Deer mouse) וחשיפה להפרשותיו גורמת להדבקה. כאשר נעשו מחקרים שבדקו תחלואה ספורדית ותחלואה היסטורית (בעזרת דגימות ארכיון), התברר שהנגיף נמצא במקומות שונים בארה"ב לפחות 50 שנה ואולי אף יותר.

דוגמאות נוספות הם נגיפי דלקת הכבד (הפטיטיס) לסוגיהם. הראשון שזוהה היה נגיף הפטיטיס A, שכן זהו נגיף המופרש בצואה בכמות גדולה, קל לגדלו בתנאי מעבדה וניתן היה לזהותו בקלות ולפתח שיטות לאבחנה סרולוגית של ההדבקה. אולם במשך שנים רבות, נשארו מקרים רבים של דלקת כבד זיהומית שלא על רקע נגיף זה, בלתי מפוענחים. רק בהמשך, בעזרת שיטות מעבדה משופרות התגלו גם נגיפי הפטיטיס B ונגיף הפטיטיס דלתא הפגום הנלווה אליו. נגיף הפטיטיס C זוהה מאוחר יותר בעזרת כלים מולקולריים מתקדמים. בנוסף, התגלו נגיפי הפטיטיס E המועבר בעיקר על ידי מים מזוהמים וגורם להתפרצויות בעיקר בארצות מתפתחות, ונגיפי הפטיטיס G ו-GB שהתגלו בשיטות מולקולריות אולם עדיין לא ברור, האם הם גורמים למחלה כלשהי.

בשנים האחרונות התגלו גם נגיפים אחרים התוקפים את דרכי הנשימה ואשר לא זוהו בעבר. דוגמאות אופייניות הם נגיף human Metapneumovirus (hMPV) ממשפחת נגיפי Paramixo הגורם למחלה בדרכי הנשימה התחתונות בדומה לנגיף RSV, נגיפים ממשפחת Corona, ונגיף human Bocavirus ממשפחת נגיפי Parvo. מקרב משפחת ההרפס התגלו בשני העשורים האחרונים שלושה נגיפים שלא היו מוכרים לפני כן: HHV7, HHV8, הגורמים למחלות פריחה וחום בילדות ונגיף HHV8, הגורם לסרקומת קפוזי.

עלייה בדיווחים על תחלואה כתוצאה משיפור בשיטות האבחון

שיטות האבחון המודרניות, ברובן שיטות מולקולריות כגון PCR ו-PCR real-time,

מאפשרות לזהות כיום גופים בדגימות קליניות המכילות כמות מעטה מאד של גוף. זיהומים פולשניים כגון אנצפליטיס ומנינגיטיס הנגרמים על ידי גופים ממשפחות ההרפס והאנטרו אובחנו בעבר באופן ודאי באחוז קטן מן המקרים. כיום, עלתה מאד שכיחות הממצאים החיוביים, אך אין זה אומר שעלתה שכיחות התחלואה. גופי אנטרו, למשל, מזוהים כיום בשיטות מולקולריות בכ-40-60 אחוז מדגימות נוזל עמוד שדרה (CSF) של חולים מאושפדים עם מנינגיטיס ויראלי בעוד שבבעבר הם זוהו בתרבות רקמה רק ב-10-15 אחוז מהדגימות הקליניות. פיתוח שיטות האבחון המתקדמות לגופים הנוגעים על ידי הצורך להימנע ככל הניתן משימוש מיותר בתרופות אנטיביוטיות, תרופות שיש להן תופעות לוואי, או תרופות יקרות במיוחד. תמונת התחלואה השתנתה לגבי גופים ממשפחת ה-Calici, בעיקר גופי Noro שתוארו לעיל גם כתוצאה משיפור שיטות האבחון והמוטיבציה למנוע התפרצויות בבתי חולים ומוסדות סיעודיים.

עלייה במודעות להדבקות תוך-רחמיות והרצון למנוע מומים מולדים

מניעת מומים מולדים הפכה בעשרות השנים האחרונות לנושא בעל חשיבות מרובה בעיקר בארצות המפותחות. כיום, נבדקות נשים הרות באופן תכוף להדבקה בעיקר בגופי אדמת (Rubella) ו-CMV. גוף האדמת, שכנגדו ניתן חיסון לילדים ברוב ארצות העולם המפותחות, הוא בעל פוטנציאל גבוה לגרימת מומים מולדים, אולם שיעור התחלואה ושיעור לידת התינוקות שנפגעו מהדבקה תוך-רחמית (Congenital rubella syndrome) ירד באופן משמעותי בארצות המערב כתוצאה מהחיסון. לעומת זאת, לגוף CMV ממשפחת גופי ההרפס, לא קיים חיסון, ומכיוון שגוף זה נפוץ מאד ותסמיני ההדבקה בו אינם אופייניים, החשש מפני הדבקה תוך רחמית גבוה וכמות הבריקות לאבחון הדבקה בנשים הרות עלתה מאד בעשור האחרון. דומה, כי גוף זה שבקושי היה מוכר בעבר הפך לנושא מרכזי לדאגה בקרב הרופאים והציבור הרחב וקיימת תחושה מוטעית כי שכיחות ההדבקה עלתה. למעשה שכיחות ההדבקה נעה בין 50 ל-95 אחוז באוכלוסיות שונות ונמצאת ביחס הפוך לתנאי ההיגיינה ולמצב הסוצי-אקונומי, ההולכים ומשתפרים גם בארצות מתפתחות.

עלייה באלימות וקטלניות של גופים מוכרים כלפי אוכלוסיות חולים מדוכאי חיסון

גופים הומניים "ותיקים" כגון גופי משפחת ההרפס הידועים לנו היום (כגון, CMV, HSV, EBV, VZV ואחרים) הם טפילים מושלמים. מצד אחד הם אינם קטלניים למאכסן, ומצד שני

הם למדו לחמוק מכל מנגנוני ההגנה שלו ולבסס הדבקה קבועה הנמשכת לאורך כל חי המאכסן. מערכת החיסון של המאכסן מונעת מהם להתרבות ללא הגבלה אך גם אינה מסוגלת להדביר אותם לחלוטין והם נשארים בגוף בצורה סמויה המכונה הדבקה לטנטית, ומסוגלים גם לחזור ולהתפרץ מדי פעם, בעיקר במצבי עקה פסיים או נפשיים. הדבקה קבועה זו הינה בעוכריהם של חולים רבים בעולם המודרני, שמחלתם או הטיפול במחלתם גורמים לדיכוי מערכת החיסון שלהם. בחולים אלה, מסוגלים גופי משפחת ההרפס הלנטניים לעבור שפועל, להתרבות ללא הפרעה ולגרום למחלה ממושטת קשה ביותר, אשר עלולה להסתיים במוות. למשל, שפועל של גוף CMV במושטלי מה עצם הוא אחד הגורמים השכיחים ביותר לתמותה בחולים אלה. מעקב רצוף אחר נוכחות וכמות הגוף בדמם לאחר ההשתלה מאפשר טיפול מונע מציל חיים.

גופים ממשפחה אחרת המבססים הדבקה לטנטית או כרונית ומהווים סיכון לחולים מדוכאי חיסון הם גופי הפולימה: BKV הוא גוף נפוץ שההדבקה בו אי-תסמינית אך הוא מבסס הדבקה לטנטית בעיקר בכליות. בחולים מושטלי כליה הוא עלול לעבור שפועל ולגרום לדלקת חריפה בכליה (Polyoma associated Nephropathy) שעלולה להוביל לכשל של הכליה המושטלת. במושטלים אחרים הוא עלול לגרום לתסמונת דלקתית חריפה אחרת בדרכי השתן כמו Haemorrhagic Cystitis ו-Urethral stenosis. קרוב משפחתו, גוף JCVC שבודרך כלל אינו גורם למחלה במושטלים, מסוגל לגרום בחולי HIV למחלת (Progressive) PML (Multifocal Leucoencephalopathy), מחלה כרונית הפוגעת במוח והמסתיימת במוות. שיטות הטיפול האגרסיביות שפותחו בשנים האחרונות למניעת דחיית השתל במושטלים מכל הסוגים מדכאות את מערכת החיסון בדרכים שונות ומאפשרות שפועל גופים לטנטיים, אשר כנגד רובם אין למעשה כל טיפול תרופתי יעיל. סטוראידים וכימותרפיה לסוגיה הניתנים כיום לחולי סרטן וחולים במחלות אוטואימוניות, חושפים גם אותם לגופים הלנטניים. ניתן להגדיר גם זיהומים אלה כזיהומים גופיים עולים, משום שאחוז התחלואה האלימה והתמותה כתוצאה מההדבקה בגופים אלה עלו באופן משמעותי באוכלוסיית החולים הכרוניים ההולכת וגדלה.

חזרתן של מחלות גופיות שכמעט והודברו בעזרת חיסונים

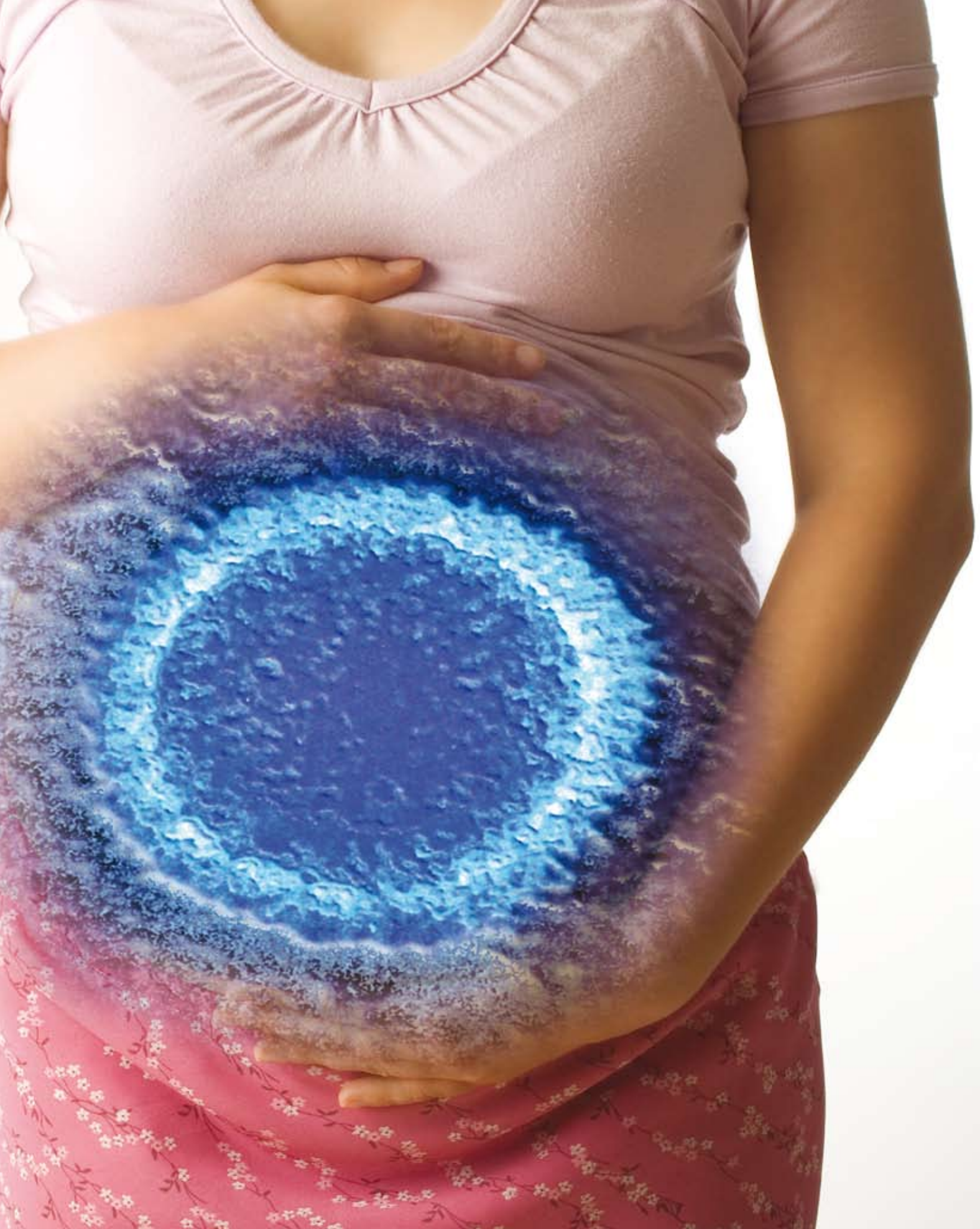
תוצאה פרדוכסלית של הצלחת תכניות החיסון והיעלמותן הכמעט מוחלטת של מחלות הילדות השגרתיות, היא ההימנעות מחיסון ילדים בשל חששות ההורים מתופעות לוואי שליליות של החיסון. בעבר, מגפות גדולות של מחלות כגון

אדמת, חצבת וחזרת היו מופיעות בתדירות של אחת למספר שנים, בנוסף לתחלואה הספורדית. אחוז מטרים מהילדים היה מפתח סיבוכים קשים והמוטיבציה להתחסן הייתה גרולה. אלה שלא התחסנו, היו מוגנים על ידי "חסינות העדר" (Herd immunity) שקיימת כל עוד הכיסי החיסוני גבוה: 80-95 אחוז בתלות במחולל. כתוצאה מהצלחת החיסון והיעלמות התחלואה, ירדה תוך דור אחד בלבד מודעות ההורים לסיכונים שבמחלות אלה. תוך הסתמכות על "חסינות העדר" ובעידוד גופים ופרסומים שונים הטוענים שהחיסונים מזיקים ומסוכנים לילדים, הורים רבים מונעים חיסון בכלל או דוחים את חיסוני הילדים לגיל מבוגר יותר. כתוצאה מכך יורד שיעור הכיסי החיסוני, "חסינות העדר" נפגעת והתחלואה עולה. התפרצויות של חצבת וחזרת (כמו גם של מחלת השעלת, שאינה מחלה גופית) מתועדות היום בתדירות גבוהה בחלק מארצות מערב אירופה בהן ירד הכיסי החיסוני. בישראל, התחלואה בחצבת פוגעת בעיקר באוכלוסיות החרדים המתגוררות לחיסונים. בשנים האחרונות נרשמו שלוש התפרצויות חצבת בישראל, האחרונה שבהן טרם הסתיימה וכבר הקיפה למעלה מ-800 מקרים. מקור ההתפרצויות האחרונות הם תיירים חרדים שהגיעו מאנגליה או משווייץ-מדינות, בהן נרשמו התפרצויות חצבת לאור הידיעה בהיקף החיסון.

תופעה נוספת היא חיסון החזרת שאינו מספק הגנה מלאה, בפרט במתן של מנה אחת כפי שקורה בארצות מתפתחות. מתן של מנה אחת מגן על המחוסן למשך מספר שנים ובכך דוחה את התחלואה לגיל מבוגר יותר, בו גם רבים יותר הסיבוכים. התפרצויות של חזרת בקרב מתבגרים וצעירים נרשמו במקומות בהם ירד הכיסי החיסוני או שניתנה רק מנה אחת. כך, למשל, נרשמה במחנות הפליטים בגדה המערבית התפרצות בת כ-3,000 מקרים בשנת 2005 והתפרצויות קטנות יותר תועדו בארה"ב ובאירופה.

לסיכום: המשך הופעתם של זיהומים גופיים חדשים בעידן "הכפר הגלובלי" ועלייה בחשיבותם וקטלניותם של גופים מוכרים עם התקרבות הרפואה, הינם בלתי נמנעים. אין ספק, שדרושות כיום גישות חדשות לטיפול ולמיגור מחלות גופיות, אשר תפרוצנה את מגבלות האמצעים הקיימים כיום. מחקר מעמיק בתחום יחסי הגומלין בין הגוף למאכסן, המשלב וירולוגיה עם אימונולוגיה, ביולוגיה מולקולרית וביו-אינפורמטיקה, חיוני לפיתוח אמצעים אלה.

פרופ' אלה מנדלסון, מנהלת המעבדה המרכזית לגופים, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות, המרכז הרפואי שיבא, תל-השומר ופרופסור חבר, הפקולטה למדעי החיים, אוניברסיטת בר-אילן



זיהומים הנגרמים על ידי נגיפי ההרפס בהריון

סקירת נגיפי ההרפס, השפעתם על מהלך ההריון ועל
העובר, בדיקות מומלצות ודרכי מניעה וטיפול

ד"ר גליה רהב

למעשה, כל אדם סרופוזיטיבי לה. ס 2 מפרש לסירוגין את הנגיף מריית מערכת המין ולמרביתם ישנם סימפטומים מינימליים, המשיכים לבעיות אחרות.⁵ בשנים האחרונות, חלה עלייה מרשימה בשכיחות ה.ג הנגרמת מה.ס.1, בעיקר בקרב תלמידי קולג'. בשנת 2001, 78 אחוז מהבידודים נגרמו מה.ס.1 לעומת 31 אחוז בשנות ה-90.⁶ עלייה זו, נובעת מהעלייה במגעים מיניים אוראליים. ה.ס.1 נמצא בשכיחות הגבוהה ביותר בנשים בגילאי 16-21, פלח האוכלוסייה הנמצא בסיכון להעביר את הנגיף לילוד. למרות שהמופע הקליני של ה.ס.1 ו-2 דומה, הפרוגנוזה שונה. ה.ס.1 אינו מתלקח לא קלינית ולא סוב קלינית, מלבד בשנה הראשונה לאחר הזיהום ובנשים בהריון. ה.ס.2, לעומת זאת, מתלקח במשך שנים רבות.⁷

מופע קליני של ה.ג בהריון

לא ניתן להסתמך על אבחנה קלינית לאבחון ה.ג או להפרדה בין מחלה ראשונית וחוזרת. כ-70 אחוז מהנשים בהריון עם זיהום ראשוני אין תסמינים, ובשאר ה-30 אחוז המחלה מתבטאת בטווח שבין מחושים קלים ונגעים מעטים לבין מחלה מקומית סוערת, המתבטאת בנגעים מרובים, כאב עז, דיסאוריה, הגדלת בלוטות לימפה מפשעיות, חום וכאב ראש. לעתים רחוקות, עלולה להתפתח דלקת קרום המוח.^{8,2} ההתלקחויות של ה.ג. אף הן ברובן חסרות תסמינים. לעתים רחוקות, עלולה להתפתח מחלה ממושטת בהריון המתבטאת בהפטיטיס, פנימוניטיס ואנצפליטיס. אנדומטריטיס לאחר לידה עלולה להתפתח.

אבחנה מעבדתית

מאחר שאבחנה קלינית בעייתית, יש הכרח באבחנה מעבדתית המבוססת על בידוד הנגיף, איתור אנטיגנים או חומצות גרעין שלו ומבדקים סרולוגיים. אמנם, אפשר לקחת תרבית מהנגעים, אך הבעיה היא שרגישות בדיקה זו נמוכה במיוחד בהתלקחויות, ולאחר יום או יומיים לא ניתן כבר לגדל את הנגיף. כמו כן, יש צורך בהעברה מהירה של הדגימה למעבדה. PCR הפכה לבדיקה המועדפת לאור

שפחת נגיפי ההרפס מורכבת מנגיפי DNA גדולים הדומים מבחינה מבנית. משפחה זו כוללת את נגיפי ההרפס סימפלס 1 ו-2, נגיף הווריצלה-זוסטר, נגיף האפשטיין-בר, נגיף הציטומגלובירוס ונגיפי הרפס 6, 7 ו-8. המשותף לנגיפים אלו, הינו היכולת לגרום לזיהום רדום (לטנטי), העלול להתלקח בכל עת.

לחלק מזיהומים אלו השפעה ניכרת על העובר עם סיכון להפלה עצמונית, לידה מוקדמת, לידת עובר מת, הפרעה בהתפתחות העובר, מומים מולדים, זיהומים בילוד והשפעות ארוכות טווח כמו נכות מנטאלית ופיסית.

HERPES SIMPLEX VIRUS 1 & 2

הרפס סימפלס (ה.ס) 1 ו-2 נמנים על הזיהומים הנגיפיים השכיחים ביותר. זיהום זה יכול להופיע עם או בלי תסמינים, ראשוני או משני. התפשטות הנגיף מתחוללת במגע של תא אחד למשנהו דרך מגע הדוק עם חולה עם תסמינים, או עם הפרשות של חולה ללא תסמינים. אחד הסיכונים הקשים ביותר של הרפס גיטלי (ה.ג) הינו הרבקה של הילוד בזמן הלידה. מאמצים מרובים מושקעים באבחון מחלה זו בהריון ומניעת מעבר הנגיף לילוד.

אפידמיולוגיה

בסקרים סרואפידמיולוגיים ממדינות שונות בעולם, נמצא כי 4-24 אחוז מהאוכלוסייה עברה זיהום בה.ס.2 בעוד ש-47-84 אחוז עברו זיהום בה.ס.1.¹ ה.ג הינו הזיהום השכיח ביותר המועבר במגע מיני. כ-20-30 אחוז מהנשים בהריון הינן סרופוזיטיות לה.ס.2 ו-10 אחוז נוספים מהנשים בהריון נמצאות בסיכון להדבק מבני זוגן בנגיף זה.² 2 אחוז מהנשים בהריון רוכשות ה.ג במהלך ההריון, כשסיכון זה מגיע ל-20 אחוז בנשים סרונגיטיות שבני זוגן חלו בה.ג.^{3,2}

כ-75-90 אחוז מהאנשים המודבקים בה.ס.2 אינם יודעים על מחלתם.⁴ הרבקה מתרחשת בדרך כלל כשיש התלקחות סוב קלינית באנשים שאינם מודעים למחלתם.

רגישותה הגבוהה והפשטות בלקיחה ובהעברה למעבדה⁹. יש כמובן להפריד בין ה.ס 1 ו-2 בשתי שיטות אלו. כשלא ניתן לגרל גניף או לאתר חומצות גרעין שלו ועדיין קיים חשד קליני לה.ג, יש לבצע בדיקה סרולוגית. נוגדנים מסוג IgG עולים מספר שבועות לאחר זיהום ראשוני ונשארים לכל החיים. התגובה הנוגדנית לה.ס 2 שונה מזו לה.ס 1, מאחר שהגליקופרוטאין G שונה בין שני הגניפים בגודל ובתכולת האפיוטיפים. ישנן ערכות מסחריות רבות לבדיקת טיטר נוגדנים לגניף, אך יש להשתמש רק בערכות הבודקות נוגדנים לגליקופרוטאין G, ערכות אחרות אינן מדויקות¹⁰. כמו כן, יש להשתמש רק בערכות הבודקות IgG ולא IgM שעולה גם בהתלקחויות. רגישות הערכות הללו נעה בין 93-100 אחוז והסגוליות 96 אחוז. טכנות נוגדנים לה.ס 2 מעידה על מחלת מין, מאחר שכמעט כל הזיהומים הנ"ל מועברים במגע מיני. טכנות נוגדנים לה.ס 1 לעומת זאת, אינה מעידה על דרך ההדבקה, מאחר שנוגדנים אלו יכולים לעלות בזיהום אורולביאלי וגניטאלי. על פי הבדיקות השונות מסווגים את הזיהומים בה.ג לזיהום ראשוני: בו התרכיב או ה-PCR חיוביים לה.ס 1 או 2 IgG- שלילי. זיהום לא ראשוני, מאורע ראשון של מחלה: התרכיב או ה-PCR חיוביים לה.ס 1, 2 IgG- חיובי לה.ס 1. מחלה חוזרת או התלקחות: התרכיב או ה-PCR חיוביים לה.ס 1 או 2 IgG- חיובי לאותו סוג¹¹.

טיפול בה.ג בהריון

בחולות עם זיהום ראשוני או זיהום לא ראשוני אך אפיוודה ראשונה בהריון, מומלץ על טיפול בתכשיר אנטי וירלי פומי למשך שבוע. הטיפול מקצר את משך המחלה ומוריד את העומס הגניפי¹². במחלה ממושטת יש להתחיל טיפול תוך וירי. מאחר שלמחלה חוזרת במשך ההריון אין כל השפעה על העובר, ניתן לטפל רק כדי להקל על תלונות האישה. בנשים עם התלקחויות תכופות ניתן לטפל במהלך ההריון בטיפול סופרסיבי מתמשך. אציקלולויר חוצה את השלייה, מתרכז בכליית העובר ונמצא ברקמות העובר ובמי השפיר. הוא מסווג כקטגוריה B, דהיינו תרופה לה לא נמצא כל סיכון לעובר בחיות או בבני אדם. לא נמצאו מומים מולדים בקרב נשים בהריון שטופלו באציקלולויר בשלושת הטרימסטרים¹³. התכשירים החדשים ואלאציקלולויר ופמציקלולויר נחשבים אף הם לתרופות בקטגוריה B, למרות שעדיין לא התפרסמו עבודות על שימוש בפמציקלולויר בהריון.

הרפס ניאוטלי (ה.1)

ה.נ מוגדר כהרפס ב-28 ימים הראשונים ללידה, שכיחותו הינה 1 ל-3,200 לידות חי. בארה"ב נולדים מדי שנה כ-1,500 תינוקות עם ה.נ¹⁴. ה.נ מתבטא בשלושה אופנים: ב-45 אחוז מהמקרים

במעורבות הפה, עיניים ועור ללא מעורבות סיסטמית. ב-30 אחוז יש מעורבות של מערכת העצבים המרכזית, המתבטאת בהתכווצויות ואיריטביליות וב-25 אחוז המחלה מפרשטת ועלולה לגרום למוות מקואולופתיה, אי ספיקה כבדית או ריאתית. טיפול מוקדם באציקלולויר בילוד יעיל לזיהום בריריות. אך למרות הטיפול, התמותה בה.נ מפרשט מגיעה ל-30 אחוז. כ-40 אחוז מהילודים עם הרפס במערכת העצבים נשארים עם שיירים נירולוגיים. נמצא, כי בלמעלה מ-90 אחוז מהמקרים של ה.נ, התינוק רוכש את הגניף במהלך לידה נרתיקית, מהפרשות גניטאליות מזוהמות¹⁵. הגניף חודר לילוד דרך העיניים, נופרינס או פדחת שנחבלה בלידה. לעיתים נדירות התינוק נדבק ברחם כשהאם רוכשת זיהום ראשוני והזיהום עובר את השלייה, או עולה דרך תעלת הלידה. ילוד עלול להדבק לאחר הלידה מאדם עם ה.ס 1 בפה, באצבעות או בשד.

בידוד גניף הרפס בהפרשות גניטאליות של האם בעת הלידה, הוא גורם הסיכון החשוב ביותר להתפתחות ה.נ (סיכון יחסי של מעל 300). שלב ההיריון בו נרכש הזיהום אף הוא גורם חשוב בהתפתחות ה.נ. ב-60-80 אחוז מהמקרים האם רכשה את הזיהום בטרימסטר השלישי¹⁶. הסיכון לה.נ מגיע ל-30-50 אחוז אם האם רכשה בלידה ה.נ ראשוני ו-3 אחוז אם מדובר בה.ג חוזר¹⁶, הבדל הנובע ממעבר נוגדנים מגנים לעובר בזיהום חוזר וטכנות טיטר גבוה של גניף לתקופה ממושכת בזיהום ראשוני.

ילודים הנחשפים לה.ס 1 נוטים להדבק יותר מילודים הנחשפים לה.ס 2 (31 אחוז לעומת 3 אחוז, בהתאמה)¹⁶, אך אלו הנחשפים לה.ס 1 נוטים לפתח מחלה מקומית בריריות ולא מחלה פולשנית במערכת העצבים המרכזית. כך שבנשים סרופוזיטביות לה.ס 2 ללא סימפטומים בלידה הסיכון לה.נ יורד ל-1 ל-4500¹⁵.

כל פרזודורה מילדותית הפוגעת בשלמות העור עלולה לגרום לחדירת גניפים, כך שמבין ילודים שנחשפו לגניף בלידה וחוו שימוש באלקטרודה בפדחת, לידת וקום או מלקחיים - 10 אחוז נדבקו בגניף לעומת 2 אחוז שלא עברו פרזודורות כאלו¹⁶.

נמצאה עלייה משמעותית בהעברה פרינטאלית של HIV באישה המודבקת בו זמנית בה.ס 2 וגניף האיידס לעומת נשים המודבקות ב-HIV בלבד¹⁷.

מניעת ה.נ

בנשים עם ה.ג פעיל או פרודרומה של ה.ג בלידה, מומלץ ללדת בניתוח קיסרי¹². ניתוח קיסרי מפחית באופן משמעותי את הזיהום בילוד אם כי לא מונע אותו לחלוטין. כמובן שעדיף לבצע את הניתוח לפני פקיעת קרומים. יש המאפשרים לנשים סרופוזיטביות לה.ס 2 עם נגעים בלידה

ללדת בלידה נרתיקית, במחשבה שהסיכון למעבר לילוד בטכנות נוגדנים קטן¹⁸, אך עדיין, במרבית המרכזים, מקובל לבצע ניתוח קיסרי באישה עם ה.ג ראשוני או חוזר, פעיל בלידה.

בנשים עם ה.ג ללא נגעים פעילים או סימפטומים בלידה, אין צורך לבצע ניתוח קיסרי. ההחלטה על המצאות מחלה פעילה מתבצעת עדיין על ידי בדיקה פסיקלית ואנמנזה של קיום סימפטומים גניטאליים. ברם, הקורלציה בין אבחנה קלינית של ה.ג בזמן הלידה לאיתור הגניף בתרבית או ב-PCR נמוכה (רגישותה של בדיקה פסקאלית היא 37 אחוז לעומת תרביות ו-41 אחוז בהשוואה ל-PCR). כתוצאה מכך, נשים מרובות אסימפטומטיות עם ה.ג בלידה אינן מאובחנות ונשים אחרות עוברות ניתוח קיסרי שלא לצורך¹⁹. תרבית מהנרתיק בטרימסטר השלישי לנכחות הגניף, אינה יעילה מאחר שלא נמצא קשר בין נכחות הגניף בהפרשות נרתיקיות בטרימסטר שלישי לבין נכחותם בלידה²⁰. תרבית או PCR בלידה אינם מעשיים כי תשובה מתקבלת מאוחר מדי.

יש הממליצים על ניתוח קיסרי בכל אישה עם ה.ג בטרימסטר השלישי ללא קשר לנכחות או העדר נגעים בלידה²¹. אחרים ממליצים לטפל בכל אישה עם ה.ג בטרימסטר שלישי באציקלולויר ולהמשיך טיפול סופרסיבי במשך כל ההיריון. אם מתפתחים נוגדנים ספציפיים ואין כל נגעים בלידה, ניתן ללדת בלידה נרתיקית רגילה²².

בנשים בהריון עם ה.ג סימפטומאטי חוזר מומלץ לטפל בטיפול סופרסיבי החל מהשבוע ה-36 להריון. טיפול זה, מפחית את הופעת הנגעים ומקטין את הצורך בלקיחת תרביות ו-PCR לגניף ובהכרח מוריד את הצורך בביצוע ניתוחים קיסריים^{22, 23}. למרות שאין עבודה המוכיחה כי טיפול סופרסיבי לנשים עם ה.ג חוזר סימפטומאטי מוריד ה.נ, הגיוני לטפל על מנת למנוע ניתוחים קיסריים. עדיין אין מספיק מידע על מנת להמליץ על טיפול סופרסיבי דומה לכל הנשים בהריון שהינן סרופוזיטביות לה.ס 2 והינן אסימפטומטיות, אך לאחר דיון עם החולה על הסיכונים והיתרונות ניתן לשקול גישה זו.

הטיפול המומלץ לטיפול סופרסיבי בטרימסטר השלישי הינו אציקלולויר 400 מ"ג פעמיים עד שלוש ביממה דרך הפה או ואלאציקלולויר 500 מ"ג פעמיים ביום. מיעוט זה, הוא המיעוט הטיפולי לנשים עם ה.ס שאינן בהריון. יתכן, שמינינים נמוכים יותר יעילים באותה מידה, אך מאחר שרק מיעונים אלו נבדקו בהריון, הם המומלצים.

בנשים עם סיפור של ה.ג ללא עדות למחלה פעילה בלידה ניתן לילד בלידה נרתיקית. ברם, מומלץ להימנע ככל הניתן מפרזודורות חודרניות המעלות את שכיחות העברת הגניף, כמו פתיחה יזומה של הקרומים, אלקטרודות, לידת ואקום ומלקחיים. הגישה היעילה ביותר למנוע ה.נ היא למנוע הדבקה

בנגיף בנשים בהריון, במיוחד בטרימסטר השלישי. לשם כך, יש צורך לאתר נשים הנמצאות בסיכון להדבקה זו. למרות שבדיקות סיקור בהריון להג. אינן ברטינה, יש הגיון רב לבצען. בדיקות סיקור סרולוגיות של נשים ובני זוגן עשויות להשפיע על התנהגותם ויכולות להביא לידידה ברכישה של ה.ס. בהריון. ניתן לבצע בדיקת סיקור באם בלבד בתחילת הטרימסטר השלישי, בד בבד עם בדיקת גלוקוז רגשנית בדם. אם הבדיקה לה.ס. 2 חוזרת חיובית, יש לידע את האם על הסיכונים, ללמדה לאתר נגעים חוזרים, לתכנן את המשך ההריון והלידה ולשקול טפול באציקלופיר עד הלידה. אם האישה נמצאת בסיכון שלילית או חיובית לה.ס. 1 יש להזהיר מפני קיום יחסי מין בטרימסטר השלישי, באם הדבר אינו אפשרי, יש להמליץ על קיום יחסי מין מוגנים. בנוסף, נשים אילו צריכות להימנע ממגע מיני אוראלי מאחר ש-30 אחוז מהמקרים של ה.ג. נגרמים על ידי ה.ס. 1 המועבר דרך המערכת הגסטאלית של האם המודבקת בטרימסטר השלישי¹⁶. גישה נוספת היא לבצע סיקור בשני בני הזוג בשבוע 14-18. בתחילת ההריון, בדיקות לא תואמות בין בני הזוג לה.ס. ניתן למצוא רק ב-15-25 אחוז מהזוגות³. באם האם נמצאת סרופוזיטיבית לה.ס. 2, אזי הגישה צריכה להיות ככתוב לעיל. באם האם סרופוזיטיבית ובן הזוג סרופוזיטיבי לה.ס. 2, יש להימנע ממגע מיני בטרימסטר השלישי, אם זה לא אפשרי, להשתמש בקונדום ולהציע טיפול סופרטיבי לבן הזוג. באם האישה סרופוזיטיבית והבן זוג חיובי לה.ס. 1, אזי יש להמליץ גם על מניעה ממגע מיני אוראלי. במקומות בהם לא ניתן לבצע בדיקות סיקור, יש להמליץ לנשים בהריון להימנע ממגע מיני בטרימסטר השלישי.

בנשים בגיל הפוריות, פעילות מינית שאינן בהריון, סרולוגיה לה.ס. צריכה להיכלל כחלק מבדיקות הסקר למחלות מין¹⁸. אם האישה סרופוזיטיבית, בן הזוג צריך להיבדק על מנת לוודא את סיכונה להדבק ממנו.

VZV

(VARICELLA ZOSTER VIRUS)

VZV מועבר דרך גרעיני טיפות (airborne) של מערכת הנשימה. אבעבעות רוח (א.ר.) נחשבת אחת המחלות המדבקות ביותר, בה כ-90 אחוז מהנחשפים ללא נוגדנים נדבקים בנגיף²⁴. תקופת הדגירה לאחר זיהום נעה בין 10-21 יום. תקופת ההדבקה מתחילה 48 שעות לפני הופעת הפריחה ומסתיימת עם התייבשות הנגעים העוריים. הדבקה ראשונית ב-VZV מקנה חסינות, אך ישנם דיווחים מועטים על מחלה קלינית חוזרת²⁵.

אפידמיולוגיה

על פי בדיקות סקר נוגדנים, כ-95 אחוז מהנשים

בהריון בארצות מפותחות מחוסנות כנגד הנגיף²⁶. לפיכך, א.ר. בהריון בארצות מפותחות נדירה. נתונים מישראל מצביעים על כך כי 98 אחוז מהחייילים מחוסנים לא.ר.²⁷ כמו כן, נמצא כי שיעור הלא מחוסנים גבוה בצורה משמעותית בקרב עולים מאתיופיה (6.7 אחוז ו-0.8 אחוז, בהתאמה). שיעור הלוקות במחלה בהריון הוא 1.6-4.6 מכל 1000 הרינות²⁸. לאחרונה, חלה עלייה בגיל מופע א.ר., הנבעת קרוב לוודאי מחיסון האוכלוסייה בגיל צעיר ומההגירה ממדינות טרופיות²⁹.

סיכונים אימהיים

כ-25 אחוז מהנשים בהריון עם א.ר. מפתחות קוצר נשימה וכ-5.2 אחוז דלקת ריאה מוכחת בצילום חזה³⁰. דלקת ריאה מא.ר. בהריון עלולה להיות מחלה קשה. נמצא, כי 40 אחוז מהנשים הגיעו לאינטנסיביות למרות טיפול באציקלופיר³¹. התמותה מדלקת ריאה מא.ר. בנשים בהריון ירדה מ-41 אחוז בשנות ה-60 ל-14 אחוז לאחר התחלת השימוש באציקלופיר³². גורמי הסיכון להתפתחות דלקת ריאה מא.ר. בהריון הם גיל הריון מתקדם, עישון, נוכחות נגעים בפרינקס ומעל 100 נגעים עוריים³³. הטיפול בסיכון זה הוא באציקלופיר תוך ורידית המבוסס על תיאורי מקרים מרובים אך לא על עבודות מבוקרות אקראיות. לידה מוקדמת שכיחה בנשים בהריון עם דלקת ריאה משנית לא.ר.: 40 אחוז בעבודות ישנות³⁴ ו-5.5 אחוז בעבודות שפורסמו לאחרונה³⁵.

תסמונת מולדת של א.ר.

ב-1947 תיאר LaForet ו-Lynch³⁵ תסמונת מולדת של א.ר. שכללה פגיעות במערכת העצבים המרכזית (מיקרוצפליה, הידרוצפלוס, אטרופיה קורטיקלית, תסמונת הורנר ושיתוק בולברי), במערכת השלד (היפופלסיה גפיים, קונטרקטורות בפרקים), בעור (הצטלקות נרחבת, היפופיגמנטציה, נגעים שלפוחיתיים), בעיניים (כרויוטיניטיס, ירוד קונגנטי, היפופלסיה של הדיסק האופטי) ופגיעות נוספות שונות (הידרונפרוזיס, פיברוזיס במעי, כיס שתן נירוגני, שיתוק מיתרי הקול, שיתוק הסרעפת). כ-30 אחוז מהתינוקות עם א.ר. מולדת מתים בחודשים הראשונים לחיים. התסמונת של א.ר. מולדת נובעת מוירמיה והעברת הנגיף דרך השליה. המומים נוצרים מזיהומים חוזרים בעובר, דמוי שלבכת חוגרת כתוצאה מהעדר חיסון תאי בעובר בטרימסטר הראשון והשני³⁶.

הסיכון לא.ר. מולדת נע במספר עבודות בין 0 אחוז ל-2.63 אחוז^{30, 37-41}. סיכום העבודות השונות הדגים כי א.ר. מולדת מתפתחת ב-1.4 אחוז מהילודים כשההדבקה בטרימסטר השני, ב-0.55 אחוז בטרימסטר ראשון והיעדר סיכון בטרימסטר שלישי⁴¹. למרות זאת, היו דיווחים בודדים בספרות על א.ר. מולדת אף בטרימסטר השלישי. 0.8 אחוז

מהתינוקות החשופים לא.ר. בשבועות 13-24 של ההריון ו-1.7 אחוז מאלו החשופים בשבועות 25-36 נולדים ללא תסמינים בלידה, אך מפתחים שלבכת חוגרת בתקופה הניאונטלית או בגיל צעיר ביותר³⁷. הדבקה ללא תסמינים שכיחה יותר, IgM בלידה נמצא ב-25 אחוז מהתינוקות שנולדו לאמהות שנדבקו בא.ר. בטרימסטר שלישי, 10 אחוז ו-5 אחוז בטרימסטר שני וראשון בהתאמה. אבחון טרום לידתי של א.ר. מולדת, בעייתי. על פי המלצות האיגוד האמריקאי למיילדות וגניקולוגיה, בדיקת אולטרסאונד נחשבת כבדיקה סגולתית אחת לאבחון מחלה זו, אם כי רגישותה וסגולתה אינם ידועים⁴². יש לבצע את הבדיקה לפחות חמישה שבועות לאחר הפריחה באם. ניתן למצוא ריבי מי שפיר, הידרופס, הסתיידות במח ובכבד, ציסטות פוראצפוליות, מעי אקוגני ופיגור בהתפתחות. MRI יכול להעיד על היפופלסיה צרברלית שלא ניתן לראותה באולטרסאונד.

ניתן לבדוק נוכחות IgM עוברי בעזרת דיקור דם עוברי. IgM נשאר חיובי לתקופה קצרה ועם הלידה עלול להעלם, כך שגם אבחנה בילוד של א.ר. מולדת עלולה להיות בעייתית⁴³.

בידוד נגיף או DNA נגיפי בעזרת PCR של מי שפיר או דיקור סיסיליה שליה אפשרי, אך אין כל מידע לגבי רגישות או סגוליות השיטות^{44, 45}. לא נמצא קשר בין נוכחות נגיף במי שפיר לבין התפתחות מחלה⁴⁵. מאחר שנוכחות נגיף או חלקים ממנו בדגימות אינם מנבאים את חומרת המחלה, אין הוריה לבצע מי שפיר⁴⁴.

שלבכת חוגרת מתפתחת ב-3 אחוז מהאנשים שפתחו א.ר. ולפיכך נדירה בהריון. לא תוארה א.ר. מולדת משנית שלבכת חוגרת³⁷. לאור הסיכון הנמוך למומים, מומליץ לאישה בהריון עם א.ר. לבצע אולטרסאונד בלבד, אם הבדיקה נמצאה תקינה, מומליץ לשקול ביצוע MRI ובאם הוא תקין מומליץ על המשך הריון.

א.ר. בילוד

מחלה זו בילודים נגרמת מזיהום שעובר דרך השליה, מהדבקה דרך נגעים בתעלת הלידה או מהדבקה ישירה מאם חולה. מחלה זו מתפתחת בעיקר בילודים שאמותיהם פיתחו פריחה מ-5 ימים לפני הלידה עד כיומיים לאחר הלידה. בתקופה זו, עדיין לא התפתחו נוגדנים מסוג IgG באם שיעברו דרך השליה לתינוק ויגנו עליו. המחלה מתפתחת 5-10 ימים לאחר הלידה, עלולה להיות סוערת, מלווה בפריחה ממושטת ודלקת ריאה. כ-20 אחוז מהתינוקות לנשים החולות בא.ר. סביב הלידה ידבקו בנגיף. התמותה מא.ר. ניאונטלית עלולה להגיע ל-30 אחוז⁴⁶.

טיפול

נשים בהריון עם א.ר. אינן חייבות אשפוז אלא אם

יש הודיה קלינית לכך וזאת על מנת למנוע הדבקה של נשים אחרות בהריון. אציקלולויר שניתן תוך 24 שעות מהתחלת הפריחה, מקצר את משך המחלה ואת חומרת הסימפטומים. מתן התרופה לאחר 24 שעות אינו יעיל בא.ר במבוגרים. אין כל הוכחה כי טיפול זה מונע א.ר מולדת. הטיפול המומלץ הוא 800 מ"ג 5 פעמים ביום דרך הפה למשך 7 ימים. אשפוז וטיפול תוך וירי מומלץ בנשים עם מחלה ממושטת קשה ובעיקר מעורבות ריאתית.

מניעה לאחר חשיפה

מתן חיסון פסיבי לנשים בהריון לא מחוסנות הבאות במגע משמעותי עם הנגיף מומלץ תוך 96 שעות מהמגע, דהיינו לפני הוירמיה הראשונה. מגע משמעותי נחשב מגורים משותפים, חשיפה של פנים לפנים מעל חמש דקות, שהיה באותו חדר מעל שעה, שהיה באותו חדר עם חולה בבית חולים⁴⁷. באנגליה ניתן לתת את החיסון גם לאחר 10 ימים מהמגע וזאת יתכן בשל המצאות חיסון עם טיטר גבוה יותר של נוגדנים⁴⁸. חיסון זה יעיל ב-90 אחוז במניעת א.ר קשה באם⁴⁹. יעילות החיסון במניעת א.ר מולדת אינה ברורה, למרות שבקרב נשים שקיבלו את החיסון נמצאה ירידה משמעותית בהדבקה חסרת תסמינים, כפי שנבדקה בעזרת IgM בילוד (12.3 אחוז לעומת 1.1 אחוז)³⁷. מומלץ, כמו כן, לתת חיסון פסיבי לכל תינוק שאמו פתחה א.ר 5 ימים לפני או יומיים אחרי הלידה, ולכל תינוק בגיל 28 שבועות או פחות השוקל פחות מ-1000 גר' הנחשף לא.ר⁵⁰. מאחר שהחיסון עלול להאריך את תקופת הדגירה, תינוק כזה צריך להיות בבית יום לפחות 28 יום.

יש, אם כן, לבצע בדיקה סרולוגית לא.ר לכל אישה בהריון שלא חלתה בעבר בא.ר ונחשפה ב-96 השעות האחרונות למחלה. סיפור של א.ר בילדות הינו אינדיקציה טובה לנוכחות חיסון, 99-97 אחוז ממבוגרים שדווחו על א.ר בילדות נמצאו מחוסנים. היעדר סיפור של א.ר בילדות אינו מהווה עדות מהימנה להעדר חיסון. נמצא כי ביותר מ-80 אחוז מהנשים בהריון ששללו חשיפה בעבר לא.ר, נמצאו נוגדנים לנגיף. חשוב לזכור שתקופת הדגירה מתארכת ל-28 יום ויותר בנשים שקיבלו חיסון סביל ופתחו בכל זאת מחלה. יעילות החיסון הפסיבי היא לשלושה שבועות, ואם קיימת חשיפה נוספת מעבר תקופה זו יש לחזור על החיסון. יש שתי שיטות המקובלות לכיצוע בדיקת נוגדנים: ELISA, ובדיקה פלורוצנטית הנחשבת רגישה וספציפית יותר. ישנם שני תכשירים למתן חיסון פסיבי: ה-VZIG (Varicella zoster immune globulin) הניתן תוך שריירית בארבע זריקות וכן תכשיר אחר המצוי בארץ, הניתן תוך וירידית בשם varitect. טיפול תוך וירי מאפשר להגיע מהר לריכוזים גבוהים יותר של נוגדנים מאשר התכשיר שניתן תוך שריירית, אם כי הדבר לא נבדק בצורה

מבוקרת⁵¹. המיטון הניתן של וריטקט הוא 0.2 עד 1 מ"ל לק"ג, או 25-50 יחידות לק"ג. חיסון זה כרוך בעלות גבוהה.

מתן אציקלולויר לאישה בהריון לאחר חשיפה שני במחלות. מחקר על טיפול באציקלולויר במגע משפחתי הדגים כי 4 מ-25 מגעים (16 אחוז) שטופלו באציקלולויר פתחו מחלה, לעומת כל 25 החשופים שלא טופלו באציקלולויר⁵². למרות העידוד מחלה קלינית, היפוך סרולוגי נמצא ב-84 אחוז מהמטופלים באציקלולויר. מחקרים נוספים הדגימו כי טיפול באציקלולויר מונע את רפליקציה הנגיף בירמיה השנייה אך לא בראשונה. לאור זאת יש הממליצים לתת אציקלולויר שבועה ימים לאחר המגע⁵³. הומינת הביולוגית של וואלאציקלולויר עולה על זו של אציקלולויר ויתכן שתורפה זו יעילה יותר. בטיחותית עדיין אין מידע על התרופה בהריון אך דיווחים ראשונים אינם מצביעים על טרטוגניות.

חיסון פעיל

חיסון חי מוחלש לא.ר אושר ע"י ה-FDA ב-1995. כיום, מחוסנים בארה"ב כ-80 אחוז מהילדים. מומלץ לחסן מתבגרים ומבוגרים בשני חיסונים במרווח של 4-8 שבועות. חיסון בודד מעניק חסינות ב-78 אחוז מהמחוסנים, שני חיסונים ב-94 אחוז. החיסון מגן ב-70-90 אחוז נגד הדבקה ו-95 אחוז נגד מחלה קשה למשך 7-10 שנים. החיסון עלול לגרום ב-25 אחוז תגובות מקומיות של חום, אודם וכאב. ב-5 אחוז עלולה להתפתח תסמונת דמויות א.ר. חשיפה למחוסנים אלו עלולה לגרום מחלה באנשים לא מחוסנים.

קיימת הוראת נגד לחסן אישה בהריון, עם זאת לא תואר אף מקרה של א.ר. מולדת ב-498 נשים שחוסנו בטעות בהריון⁵⁴. מומלץ לא להיכנס להריון חודש לאחר מתן חיסון.

סיקור רמת נוגדנים בנשים שלא חלו בא.ר לפני הריון וחיסוןן של אלו שאינן מחוסנות הוכח כיעיל כלכלית⁵⁵, מספר גופים בריאותיים אף ממליץ על גישה זו.

(EPSTEIN BARR VIRUS) EBV

אפידמיולוגיה

השכיחות של זיהום ראשוני בנגיף אפשטיין בר (א.ב) בהריון, נמוכה. במספר סקרים פרוספקטיביים נמצא, כי רק 1-3 אחוז מהנשים בהריון הינן סרווגטיביות לנגיף^{56, 57, 58}. נמצא כי בהריון, בשל ירידה במערכת החיסון הצלולרית, ישנן יותר התלקחויות בנגיף⁵⁹. ברם, בעבודה פרוספקטיבית נמצא, כי התלקחות בהריון מתרחשת בקרב 6-8 אחוז מהנשים, אחוז הדומה לזה שבקרב תורמי דם⁶⁰. זיהום ראשוני בנגיף א.ב תואר ב-0.2 אחוז מהנשים בהריון⁵⁷, ובמרבית נשים אילו המחלה חסרת תסמינים.

השפעת הנגיף על מהלך ההריון

נגיף הא.ב עלול לעבור את השליה אך השפעתו על מהלך ההריון ותוצאותיו מינימליות. לא ברור אם אכן זיהום ראשוני גורם להפלות עצמוניות ולידות מת. למרות שישנם מספר תיאורים של מומים קונגניטליים לאחר זיהום ב.א.ב, לא הוכח קשר נסיבתי. יש לציין, שאבחנה סרולוגית לאבחון זיהום בנגיף זה נכנסה לשימוש רוטיני רק בשנות ה-80, לפיכך עבודות שנעשו בעבר אינן מדויקות. בעבודה שבדקה 67 נשים בהריון עם זיהום בנגיף, שני ילודים בלבד נדבקו בנגיף, ולא פתחו מחלה⁶¹. בעבודה נוספת נמצא כי מתוך שש נשים שחלו בהריון בזיהום ראשוני בנגיף א.ב, 4 הסתיימו בלידות פתולוגיות: אחת הפלה עצמונית, שניים נולדו טרם זמנם כשאחד נפטר, ותינוק נוסף נולד מת עם מומים מרובים⁵⁷. עבודה נוספת הדגימה כי מתוך 102 נשים בהריון עם זיהום בא.ב, רק בשניים היה זיהום ראשוני ומהם תינוק אחד נולד עם אפיספדיאס⁵⁹. עבודה נוספת שכללה מספר נשים בהריון שעברו היפוך סרולוגי, הדגימה כי רק תינוק אחד פתח מחלת לב מולדת⁵⁸. עבודה נוספת הדגימה עלייה בשכיחות מומי לב מולדים בקרב נשים עם זיהום בא.ב⁶². בנוסף, פורסמו מספר תיאורי מקרה על מומים מולדים שונים בנשים עם זיהום ראשוני בנגיף הא.ב בהריון. בעבודה שכללה 35,940 נשים בהריון, לא נמצא קשר בין תמותת עוברים לסרולוגיה לנגיף הא.ב. נשים עם התלקחות של המחלה סבלו מהריון קצר יותר ומתינוקות עם משקל נמוך יותר⁶⁰. מחקר מקרה בקורת על 403 נשים עם ליקמיה חריפה הדגים קשר בין זיהום בנגיף הא.ב בשבועות 12-14 של ההריון ועלייה בסיכון להתפתחות ליקמיה בילדים⁶³. פתולוגיה של השליה במספר נשים שבצעו הפסקת הריון בשל זיהום בנגיף הא.ב הדגימו דצידואיטיס וויליטיס⁶⁴. מאחר שהשכיחות של מחלה ראשונית בהריון כה נדירה, ומאחר שאין כל הוכחה על השפעה כלשהי של זיהום זה בהריון, למעשה אין צורך באבחנה פרינטלית.

(CYTOMEGALOVIRUS) CMV

ציטומגלולוירוס הוא הזיהום המולד השכיח ביותר המופיע בין 0.2 ל-2.5 אחוז לידות חי. הוא הסיבה השכיחה ביותר לחירשות ולפגיעה אינטלקטואלית בתינוקות⁶⁵. כל שנה בארצות הברית, מתים מאות ילדים מהנגיף ואלפים מפתחים מוגבלויות קשות כמו פיגור שכלי, חירשות ועיוורון כתוצאה מציטומגלולוירוס מולד⁶⁶. מספר הילודים המפתחים מחלת ציטומגלולוירוס מולד עולה על אלו המפתחים טריסומיה 21, תסמונת אלכוהול, ספינה ביפידה ואדמת מולדת⁶⁷. בישראל, 85 אחוז מהנשים בגיל הפוריות סרווגטיביות לציטומגלולוירוס⁶⁸ ו-0.7 אחוז מהילודים מודבקים בנגיף⁶⁹. גורמים המגבירים את ההדבקה בנגיף הם מעמד חברתי כלכלי נמוך,

גיל אימהי מעל 30, גזע אחר מלבן, השכלה נמוכה, ומגע הדוק עם ילדים.

פתוגנזה

ההדבקה בנגיף מתרחשת במגע קרוב עם נוזלי גוף בהם מופרש הנגיף (רוק, שתן, דם, צואה, זרע, הפרשות נרתיקיות וחלב-אם), בהעברה ורטיקלית מזהם לעובר דרך השלייה או בזמן מעבר בתעלת הלידה, בהדבקה ע"י עירי דם ותוצרי ובהשתלת איברים.

כמו שאר נגיפי ההרפס, ההדבקה בציטומגלויורוס יכולה להיות ראשונית, דהיינו חשיפה ראשונה לנגיף בהעדר נוגדנים מסוג IgG, או לא ראשונית, לאחר תקופה סמויה בה הנגיף מצוי בטוף ללא פעילות. הדבקה לא ראשונית יכולה להיות שפועל של הנגיף הלטנטי (reactivation) או הדבקה מחדש בזן שונה מהנגיף הראשוני (reinfection). לאחר ההדבקה האימהית, ישנה העברה המטוגנית לעובר דרך השלייה. לאחר הדבקה העובר, הנגיף מתרבה באבוביות הפרוקסימליות של הכליה ומופרש דרך מערכת השתן לזרמי השפיר. הדבקה העובר תיתכן בכל שלבי ההיריון אך ככל שהזיהום האימהי קרוב יותר לתחילת ההיריון הפגיעה בעובר צפויה להיות קשה יותר. ככל שהזיהום האימהי קרוב לסוף ההיריון אחוזי ההעברה לעובר עולים אך שיעור הפגיעה בעובר יורד שכן רוב המערכות בטוף נמצאות בשלב הבשלה מתקדם יותר.

אחוז הנשים העוברות זיהום ראשוני בציטומגלויורוס בהריון הוא בין 0.7 אחוז ל-4 אחוז. העברת הנגיף לעובר במקרים אלו נעה בין 30 אחוז ל-40 אחוז. מבין העוברים שנדבקו בנגיף, 10 אחוז יהיו סימפטומטיים כבר בלידה. אחוז התמותה בקבוצה זו מגיע ל-20 אחוז. מבין אילו ששרדו, 80 אחוז יסבלו מתחלואה קשה. מבין העוברים שנדבקו בנגיף, 90 אחוז יהיו חסרי תסמינים בזמן הלידה. 15-10 אחוז יפתחו נזקים נירולוגיים מאוחרים יותר, השכיח בהם הוא ירידה בשמיעה. 85-90 אחוז מהילדים שנדבקו בנגיף והיו ללא תסמינים בלידה יישארו ללא תסמינים. אחוז הנשים העוברות זיהום לא ראשוני בזמן ההיריון אינו ידוע. העברת הנגיף לעובר במקרים אלו מוערכת ב-0.2-1.8 אחוז. שיעור היילודים המפתחים תסמונת מולדת ו/או נזקים מאוחרים יותר גם הוא אינו ידוע^{65,66}. בשנים האחרונות הופיעו מספר תיאורי מקרים בספרות העולמית על יילודים עם זיהום מולד בציטומגלויורוס לאחר זיהום לא ראשוני של האם. במחקר מארה"ב שכלל 47 יילודים עם מחלה מולדת בציטומגלויורוס, 8 (17 אחוז) היו לאחר זיהום ראשוני מוכח באם; 8 (17 אחוז) היו לאחר זיהום לא ראשוני מוכח באם והשאר (66 אחוז) נולדו לאימהות שלא היה ברור אם הזיהום שעברו היה ראשוני או לא ראשוני⁷⁰. בעבודה שפורסמה לאחרונה בישראל, נמצא שב-30 אחוז מהנשים עם זיהום לא ראשוני שעברו ניקור מי שפיר נמצא

נגיף, מחלה מולדת נמצאה אצל אחוז דומה מהנשים שעברו זיהום ראשוני או לא ראשוני⁷¹.

קליניקה

מרבית הנשים בהריון הסובלות מזיהום ראשוני ובוודאי שניוני, הינן אסימפטומטיות. הביטויים הקליניים של ציטומגלויורוס מולד כללים משקל לידה נמוך, זיקף ראש קטן, הסתיידות מוחיות בעיקר סביב חורי המוח, הגדלת חורי המוח, הגדלת טחול וכבד עם הפרעה ניכרת בתפקודי כבד וצהבת ישירה, פגיעה בעיניים, דלקת ריאה, דמומים בעור, אנמיה המוליטית, טרומבוציטופניה ומימית. בהמשך יכולים להופיע נזקים נירולוגיים כמו חירשות עצבית, אפילפסיה, פגיעות מוטוריות, פגור שכלי, הפרעות למידה, דלקת עיניה כרונית ועוד.

אבחון

הדרך היעילה ביותר לאבחון זיהום בציטומגלויורוס באדם המבוגר היא ע"י תבחין סרולוגיה. האבחנה הסרולוגית מתבצעת על-ידי גילוי נוגדנים מסוג: Anti-CMV IgG בשיטת ELISA ו-Anti-CMV IgM באמצעות שיטות ELISA ו-IFA (Immunofluorescence Assay). קיימות היום מספר ערכות לבדיקת Anti-CMV IgM בשיטת ELISA השונות זו מזו ברגישות ובסגוליות ובמעבדות השונות נהוגות ערכות שונות. IFA נחשבת לבדיקה רגישה וספציפית. זוהי בדיקה מסובכת כיוון שהיא דורשת מיקרוסקופ פלורזנטי. שיטה זו נהוגה כיום רק במעבדות המרכזיות לנגיפים של משרד הבריאות בתל השומר. הרגישות של הבדיקות הסרולוגיות השונות ל-Anti-CMV IgM נעה בין 50 אחוז ל-90 אחוז. תבחין המבדיל בין זיהום ראשוני לזיהום עבר הוא IgG-Avidity⁷². זוהי מודיפיקציה של בדיקת ELISA סטנדרטית הבודקת את חוזק הקשר IgG-Antigen. Avidity (AI) Index בודק את היחס בין מידת הקישור אנטיגן-נוגדן עם וללא נוכחות אוריא. ככל שהיחס נמוך יותר, AI קטן מ-35 אחוז, משמע הקשר נוגדן-אנטיגן הוא חלש כלומר הזיהום חדש. ולהפך, ככל שהיחס גבוה, AI מעל 45 אחוז, משמע הקשר נוגדן-אנטיגן חזק כלומר הזיהום ישן. ה-Avidity הנמוך נשאר כשלושה-ארבעה חודשים לאחר מחלה חריפה. כאשר בודקים את ה-AI לפני שבוע 18 להריון, לבדיקה רגישות גבוהה לאתר זיהום חריף. מעבר לשבוע 18 הרגישות יורדת ל-60 אחוז. IgG Avidity אינו מסייע בהערכה של זיהום לא ראשוני, מאחר שמדובר בהדבקה ישנה, בה ה-Avidity גבוה.

הבדיקות הסרולוגיות בעייתיות בפענוחן במספר תחומים: בנשים רבות הבדיקה הסרולוגית הבודדת שנעשתה היא במהלך ההיריון, ובהעדר בדיקה קודמת לא ניתן לקבוע אם ה-Anti CMV IgM החיובי מצביע על זיהום ראשוני או לא ראשוני,

בדיקה סרולוגית ל-Anti-CMV IgM עלולה להיות חיובית בנכחות נוגדנים אחרים כגון rheumatoid factor, ANF, anti cardiolipin ונוגדנים ל-EBV כתוצאה מתגובה צולבת. בדיקת Anti-CMV IgM חיובית רק ב-80 אחוז ממקרי ההדבקה הראשונית, כך שב-20 אחוז ניתן ל"ספסוף" זיהום פעיל, נוגדנים מסוג Anti-CMV IgM יכולים להישאר חיוביים כשנתיים לאחר הדבקה, וקשה לעיתים לדעת את עיתוי הזיהום. ולבסוף, האבחנה של זיהום לא ראשוני הינה בעייתית, והיא אפשרית רק בנכחות בדיקת Anti-CMV IgG חיובי לפני ההיריון, ועלייה ב-Anti-CMV IgM במהלך ההיריון או עלייה בכייל ה-Anti-CMV IgG פי ארבע מהבדיקה הקודמת. הבעיה היא שבדיקת Anti-CMV IgM חיובית רק ב-10 אחוז ממקרי הדבקה לא ראשוני.

בדיקות נוספות אשר תומכות באבחנה הן תרבות הנגיף, בדיקת אנטיגנים ושימוש בשיטת PCR כדי לזהות DNA נגיפי בדם, בשתן או בצינור השפיר. השיטה הנפוצה מבין אלה היא תרבות ל-CMV, הנעשית על-ידי הדגרת הנוזל הנבדק עם תאי רקמת חיבור ממקור אנשי ומעקב אחר השינויים בתאים. השיטה רגישה אך דורשת מספר שבועות עד לצמיחת הנגיף, הנצפית במיקרוסקופ אור בצביעת המאטוקסילין-אאוזין. בדיקה המקצרת את משך התרבות היא Shell-Vial. בבדיקה זו, מאתרים אנטיגנים מוקדמים של הנגיף בעזרת נוגדנים מונוקלונליים. הרגישות והסגוליות של בדיקה זו דומה לזו של התרבות הרגילה אך נחתנת תשובה לאחר כיומיים. צמיחת הנגיף מהדרג כ"כ לא מתרחשת באנשים עם מערכת חיסון תקינה. תרבות מהשתן אפשרית, אך לאחר זיהום בציטומגלויורוס תיתכן המשך הפרשת הנגיף שנים כך שקשה יהיה להוכיח הדבקה חדשה. איתור ישיר של אנטיגן נגיפי בנייטרופילים על-ידי שימוש בנוגדנים מונוקלונליים נגר חלבון pp65 היא שיטה יעילה לאיתור הנגיף בעיקר בדם ובנוזל עמוד השדרה בחולים מדוכאי חיסון. איתור DNA נגיפי בעזרת PCR היא שיטה רגישה ביותר. קיימים היום מספר פריימרים לגנים המקודדים ל-Immediate early Ag או CMV-DNA Polymerase.

בדיקת ה-PCR במי שפיר⁷³ מומלצת לכיצוע לאחר שבוע 21 להריון, שכן אז מערכת השתן העוברית בשלה. כמו כן, כדאי להמתין 6 שבועות מרגע ההדבקה האימהית כדי לוודא הדבקה עוברית. מי השפיר נבדקים לגילוי ציטומגלויורוס בעזרת תרבות הנגיף בתרבית רגילה, ב-Shell Vial ובשיטת PCR. מגבלות הבדיקה העיקריות הן כי הבדיקה לא מבדילה בין הדבקה לבין מחלה, רגישות הבדיקה נעה בין 77 אחוז ל-100 אחוז וקיים סיכון להפלה בבדיקה עצמה, אם כי לאחרונה דווח על העדר סיכון בבדיקה זו⁷⁴. ייתכן, כי בדיקת PCR כמותית במי השפיר תפתור חלק מבעיות אילו כשמעל

סף מסוים (מעל 10,000) הסיכון למחלה בעובר גבוה יותר⁷⁵. תיתכן תשובה חיובית מוטעית אם חל ערבוב עם דם אימה במהלך הבדיקה.

בדיקת דם עוברי לנכחות IgM אף היא שיטה אפשרית לאבחון פרינטלי. מאחר שהשיטה חודרנית, הסיכון בה רב יותר ורגישותה לא עולה על בדיקת מי שפיר, היא אינה מומלצת.

מעקב סונוגרפי לאורך ההיריון חשוב באיתור האטה בגדילה תוך-רחמית, היקף ראש קטן, הרחבת חורי המוח, מוקדים היפראקוגניים סביב חורי המוח או בכבד, הידרופס עוברי או מיעוט מי שפיר. ממצא אולטרא סוני פאתוגנומי אינו קיים לציטומגלויורוס, כך שאין דרך לבצע אבחנה סופית בעזרת ההדמיה אולם הבדיקה יכולה להצביע על חומרת הפגיעה ביילוד. חשוב להדגיש, כי בדיקת אולטרא סאונד תקינה אינה מבטיחה יילוד בריא שכן לא ניתן לאתר חירשות, עיוורון ופגיעות לא אנטומיות אחרות בעזרת מכשיר זה.

אבחנת זיהום מולד בציטומגלויורוס ביילוד נעשית קלינית ומעבדתית בעזרת בידוד הגניף בשתן היילוד שנלקח מיד לאחר הלידה ועד לגיל שלושה שבועות, בדיקה סרולוגית לאיתור נוגדנים מסוג Anti-CMV IgM בדם היילוד ואיתור רצפי DNA בדם או בשתן היילוד.

ישנן מספר דרכים למנוע זיהום מולד בציטומגלויורוס. חיסון כנגד הגניף נמצא בפיתוח, אם כי לאור החשיבות העולה של זיהום לא ראשוני חוקרים רבים שוללים חיסון זה. סיקור רוטיני לציטומגלויורוס בנשים בהריון או בילודים אפשרי, אם כי עדיין לא מומלץ לביצוע בשום מדינה בעולם. ניתן לבצע סיקור של בדיקת שמיעה בכל הילודים, דבר שיאפשר התערבות מוקדמת בטיפול בדיבור, הגברת הקול, שתל קולארי וטיפול אנטיירלי בגנציקלויוריד^{76,77}. ניתן לבצע סקר ילודים על ידי בדיקת PCR על טיפת דם ילוד, בדיקה שנמצאה רגישה וספציפית⁷⁸.

ניתן לבצע סיקור של נשים בהריון ל-CMV, אם כי מרבית המומחים סבורים כי סיקור זה אינו תועלת מבחינת עלות. ניתן לבצע סיקור בתחילת הריון, אילו שהינן סרונטיביות צריכות להיות ערות לכך שמקור להדבקה הם ילדים קטנים ויש להדריך

להיגינה נכונה של רחצת ידיים לאחר מגע עם הפרשות הילדים (שתן ורוק)⁷⁹, מניעת הכנסת חפצים או אוכל שהיו בפי הילדים לפיהן, וניקוי צעצועים שהיו בפי הילדים. גישה אחרת היא לבצע סיקור בהתחלת הריון ובשבוע 20-22, על מנת לאתר את אילו שנדבקו. באילו שנדבקו ניתן לבצע דיקור מי שפיר לוודא הדבקה עוברית. כאם יש הוכחה להדבקה עוברית, ניתן לבצע הפסקת הריון ולמנוע לידת תינוק עם ציטומגלויורוס מולד. באילו שלא תרצנה לבצע הפסקת הריון וילד תינוק עם מחלה, ניתן לאתר מוקדם את המחלה בילוד ולהציע טיפול בגנציקלויוריד/אלאגנציקלויוריד ושימוש באבזירי שמיעה. טיפול בנסיוב היפראימוני לציטומגלויורוס לנשים בהריון שנדבקו בגניף הוכח כמנוע ומטפל במחלה מולדת בעובר⁸⁰, אם כי המלצה זו מבוססת על עבודה בעייתית מתודולוגית.

סיקור באולטרסאונד בהריון נעשה למעשה בכל אישה בהריון, אך שיטה זו איננה רגישה מספיק. כמו כן, ניתן למצוא מומים משמעותיים רק בטרימסטר השלישי ובמרבית המודנית בעולם לא ניתן לעשות הפסקות הריון מעבר לשבוע 24. סיקורים אילו בנשים בהריון בהכרח גורמים לביצוע מוגזם של דיקורי מי שפיר והפסקות הריון שלא לצורך. ניתן לבצע סיקור ל-CMV בנשים בגיל הפוריות. אלו שהתגלו עם מחלה חריפה ידחו הריון בשישה חודשים, אלו שנמצאו שליליות יודרכו כיצד להימנע מהדבקה בהריון ואילו שנמצאו סרופוטיביות, מאחר שהגדרת זיהום חוזר, דרכי ההדבקה והמניעה שלו אינם ידועים - יימנעו מבדיקה חוזרת בהריון שעלולה לגרום לכלבול וביצוע פרודורות מיותרות⁸¹.

HUMAN HERPESVIRUS TYPE 6

זהו גניף הרפס המדבק לימפוציטים מסוג B. כמעט כל האוכלוסייה נדבקת בגניף זה עד גיל שנתיים. ישנם שני טיפוסים: B, השכיח בילדים בריאים ו-A, הנמצא בעיקר בנולד עמוד שדרה של חולים מדוכאי חיסון. ההדבקה מתרחשת בדרך כלל בשנה הראשונה לחיים דרך רוק, אם כי תוארה הדבקה תוך רחמית⁸². המחלה הקלאסית שגניף זה גורם Exanthema Subitum (Roseola Infantum); היא

(Sixth Disease), מחלת הפריחה הנפוצה בתינוקות. גניף זה גורם למחלות נוספות בתינוקות כמו חום מסיכה לא ברורה, התכווציות חום, מוטנקליאוזיס, אנצפליטיס והפטטיס. בחולים מדוכאי חיסון התלקחות זיהום בגניף עלולה לגרום למחלת חום, פריחה, מחלת השתל נגד המאחסן, פנומוניטיס, אנצפליטיס ונטייה לזיהומים פטרייתיים פולשניים. לא תוארה מחלה בהריון ולא העברת מחלה מולדת לילוד.

HUMAN HERPESVIRUS TYPE 7

זהו גניף הרפס דומה ביותר להרפס 6, המדבק לימפוציטים CD4. מרבית הילדים עד גיל חמש נדבקו בגניף. ההדבקה היא דרך הרוק, ובדרך כלל אסימפטומטית. הרפס 7 גורם לתמונה קלינית דומה להרפס 6 בילדים. בחולים מדוכאי חיסון חשיבות הגניף לא הובררה. לא תוארה מחלה בהריון או מחלה מולדת עם הגניף.

HUMAN HERPESVIRUS TYPE 8

הגניף נקרא גם Kaposi's sarcoma (KS)-KSHV (associated human herpesvirus) ואתר בשל הקשר שלו עם קפוזי סרקומה. גניף זה גורם גם ל-Primary effusion lymphoma (PEL) ול-multicentric Castelman's disease. להרפס 8 יש פיזור גיאוגרפי טיפוסי, הוא שכיח במיוחד באפריקה, במזרח התיכון, ביהודים ממוצא אשכנזי ובערבים. באזורים בעולם בהם הגניף נרכש בבטוח, ההדבקה נעשית בדרך כלל במגע מיני. במדינות בהן הגניף אנדמי, ההעברה הוריונטלית במשפחות. הגניף יכול לעבור דרך השליה ונמצא מספר דיווחים מזמכבי על קפוזי סרקומה בילודים כשבדמם בודד הגניף⁸³. בארצות בהן הגניף אנדמי, הגניף בודד מהפרשות נרתיקיות, כמו כן ניתן להדגים העברה ורטיקאלית. נמצא, כי בהריון של נשים עם זיהום ב-HIV, קיימת רפליקציה מואצת של הרפס-8. עלייה בעומס הגניפי עלולה לגרום להעברת הגניף לילוד.

ד"ר גליה רהב, היחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

רשימת מקורות

1. Pebody RG, Andrews N, Brown D, Gopal R, De Melker H, Francois G. The seroepidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect* 2004; 80:185-91.
2. Brown ZA, Selke SA, Zeh J et al. Acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337:509-15.
3. Gardella C, Brown Z, Wald A et al. Risk factors for herpes simplex virus transmission to pregnant women: a couples study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1891-9.
4. Bryson Y, Dillon M, Bernstein DI, Radolf J, Zakowski P, Garratty E. Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: a prospective couple study. *J Infect Dis* 1993;167:942-6.
5. Wald A, Zeh J, Selke S et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000;342: 844-50.
6. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003;30:797-800.
7. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes

simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003;30:174-7.

8. Kulhanjian J, Soroush V, Au D et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326:916-20.
9. Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003; 188:1345-51.
10. Roizman B, Sears A. Herpes simplex viruses and their replication. In: Fields BN KD, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, editors. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:2231.
11. Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L. Genital Herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:845-56.
12. Prebott M. ACOG practice bulletin on management of herpes in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2000;61:556- 61.
13. Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P, Chongsuvivatwong V, Olsen J, Sorensen HT. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 225-229.

14. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:1–13.
15. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991; 324:1247–52.
16. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289:203–9.
17. Chen KT, Segú M, Lumey LH, Kuhn L, Carter RJ, Bulterys M, Abrams EJ; New York City Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (PACTS) Group. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1341–8.
18. van Everdingen JJ, Peeters MF, ten Have P. Neonatal herpes policy in The Netherlands: five years after a consensus conference. *J Perinat Med* 1993;21:371–5.
19. Gardella C, Brown ZA, Wald A et al. Poor correlation between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol* 2005;106: 268–74.
20. Arvin A, Hensleigh P, Prober C et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med* 1986;315:796–800
21. Watts DH, Brown ZA, Money D et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:836–43.
22. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;102:1396–403.
23. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, Laibl VR, Roberts SW, Sanchez PJ, Wendel GD Jr. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2006 ;108:141–7.
24. Centers for Disease Control and Prevention Recommendations of the immunization practices advisory committee: varicella-zoster immune globulin for the prevention of chicken pox. *Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33: 84–90.
25. Martin KA, Junker AK, Thomas EE. Occurrence of chickenpox during pregnancy in women seropositive for varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1994; 170:991–5.
26. Plans P, Costa J, Espuñes J, Plasència A, Salleras L. Prevalence of varicella-zoster antibodies in pregnant women in Catalonia (Spain). Rationale for varicella vaccination of women of childbearing age. *BJOG* 2007 ;114:1122–7
27. Wrahami-Heller Y, Cohen D, Orr N et al. Immunity to varicella zoster virus in young Israeli adults. *IMAJ* 2000; 2: 196–9.
28. Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In: A.M. Arvin and A.A. Gershon, Editors, *Varicella-Zoster Virus Virology and Clinical Management*, Cambridge University Press, UK 2000; 317–47.
29. Center for Disease Control Prevention (CDC), Decline in annual incidence of varicella-selected states. *MMWR* 2003; 52: 884–5.
30. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 260–5.
31. Cox SM, Cunningham FG, Luby J. Management of varicella pneumonia complicating pregnancy. *Am J Perinatol* 1990; 7:300–1.
32. Harris RE, Rhoades ER. Varicella pneumonia complicating pregnancy: report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1965; 25:734–40.
33. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis* 2002;185:422–27.
34. Smego RA, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:1112–6.
35. Laforet EG, Lynch CL. Multiple congenital defects following maternal varicella. *N Engl J Med* 1947; 236:534–7.
36. Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1987; 69:214–22.
37. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343:1548–50.
38. Pastusak AL, Levy M, Schick B et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330: 901–5.
39. Dufour Ph, Bievre P, Vinatier D et al. Varicella and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1996; 66:119–23.
40. Balducci J, Rodis JF, Rosengren S et al. Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79:5–6.
41. Tan MP, Koren G. Chicken pox in pregnancy: Revisited. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 410–20.
42. ACOG practice bulletin, Clinical Management Guidelines For Obstetrician–Gynecologist, Perinatal Viral and Parasitic Infections. No 20,2000.
43. Cuthbertson G, Weiner CP, Giller RH. Prenatal diagnosis of second-trimester congenital varicella syndrome by virus-specific immunoglobulin M. *J Pediatr* 1987; 111:592–5.
44. Lecuru F, Taurelle R, Bernard JP et al. Varicella zoster virus infection during pregnancy: the limits of prenatal diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 56: 67–8.
45. Mouly F, Mirlesse V, Meritet JF et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 894–8.
46. Prober CG, Gershon AA, Grose C et al. Consensus: varicella zoster infections in pregnancy and the perinatal period. *Pediatr Infect Dis*, 1990; 9: 865–9.
47. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Chickenpox in pregnancy. Guideline No. 13; 2001.
48. Grose C. Varicella infection during pregnancy. *Herpes* 1999; 6:33–7
49. Enders G. Management of varicella-zoster contact and infection in pregnancy using a standardized varicella-zoster ELISA test. *Postgrad Med J* 1985; 61:23–30.
50. American Academy of Pediatrics Varicella zoster infections. Pickering L.K. Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases 26th edition. 2003Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 672–86.
51. Koren G, Money D, Boucher M et al. Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:267–74.
52. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92:219–22.
53. Suga S, Yoshikawa T, Ozaki T, Asano Y. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 1993; 69: 639–42.
54. Merck Pregnancy Registry Program. Merck/CDC pregnancy registry for Varivax: the eighth annual report; 2003.
55. Pinot de Moira A, Edmunds WJ, Breuer J. The cost-effectiveness of antenatal varicella screening with post-partum vaccination of susceptibles. *Vaccine*; 24:1298–307.
56. Le CT, Chang RS, Lipson MH. Epstein-Barr virus infections during pregnancy. A prospective study and review of the literature. *Am J Dis Child*. 1983;137:466–8.
57. Icart J, Didier J, Dalens M, Chabanon G, Boucays A. Prospective study of Epstein Barr virus (EBV) infection during pregnancy. *Biomedicine* 1981; 34:160–3.
58. Fleisher G, Bolognese R. Epstein-Barr virus infections in pregnancy: a prospective study. *J Pediatr* 1984; 104:374–9.
59. Costa S, Barrasso R, Terzano P, Zerbini M, Carpi C, Musiani M. M. Detection of active Epstein-Barr infection in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4: 335–6.
60. Eskild A, Bruu AL, Stray-Pedersen B, Jenum P. Epstein-Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. *BJOG* 2005;112:1620–4.
61. Meyohas MC, Marechal V, Desire N, Bouillie J, Frotier J, Nicolas JC. Study of mother-to-child Epstein-Barr virus transmission by means of nested PCRs. *J Virol* 1996; 70:6816–19.
62. Le CT, Chang RS, Lipson MH. Epstein-Barr virus infections during pregnancy. A prospective study and review of the literature. *Am J Dis Child* 1983; 137: 466–8.
63. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir HM et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 207–13.
64. Ornoy A, Dudai M, Sadovsky E. Placental and fetal pathology in infectious mononucleosis. *Diagn Gynecol Obstet* 1982; 4:11–6.
65. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256:1904–8.
66. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:680–715.
67. Ross DS, Dollard SC, Victor M, Sumartojo, Cannon MJ. The Epidemiology and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection and Disease: Activities of the Centers for Disease Control and Prevention Workgroup. *J Women's Health* 2006;15:224–9.
68. Stein O, Sheinberg B, Schiff E, Mashiach S, Seidman DS. Prevalence of antibodies to CMV in a parturient population in Israel. *Isr J Med Sci* 1997;33:53–8.
69. Schlesinger Y, Reich D, Eidelman AI, Schimmel MS, Hassani J, Miron D. Congenital cytomegalovirus infection in Israel: screening in different subpopulations. *Isr Med Assoc J* 2005;7:237–40.
70. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999; 104:55–60.
71. Rahav G, Gabbay R, Ornoy A, Shechtman S, Arnon J, Diav-Citrin O. Primary versus nonprimary cytomegalovirus infection during pregnancy, Israel. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1791–3.
72. Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L. Maternal IgG Avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting CMV. *Viral Immunol* 2000;13:137–41.
73. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, Landini MP. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital Cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:476–82.
74. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006;108:1067–72.
75. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital Cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137:90–5.
76. Nance WE, Lim BG, Dodson KM. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre-lingual hearing loss. *J Clin Virol* 2006;35:221–5.
77. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16–25.
78. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol* 2006;35:206–9.
79. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy--United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:65–8.
80. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350–62.
81. Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection—a question of screening. *Isr Med Assoc J* 2007;9:392–4.
82. Aubin JT, Poirel L, Agut H et al. Intrauterine transmission of human herpesvirus 6. *Lancet*. 1992;340:482–3.
83. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998;338:948–54.

חיסונים חדשים לילדים

סקירת החיסונים החדשים לילדים אשר אושרו לשימוש בשנים האחרונות

פרופ' דוד גרינברג

בעולם אך אינם כלולים, לצערנו, בסל החיסונים של מדינת ישראל וחלקם אף אינו מאושר לשימוש בישראל, על אף היותם מאושרים במדינות רבות בעולם כגון ארצות הברית. באחרונה, אושרו בישראל מספר חיסונים חדשים לשימוש בילדים אשר אינם מצויים עדיין בסל

בחינוק ובילדים ויעילותם גבוהה מאוד. חיסונים הם אמצעי מקובל למניעת התפשטות של מחלות מידבקות. יעילותם מותנית בחיסון המוני לרוב האוכלוסייה. בשנים האחרונות, פותחו חיסונים חדשים אשר כבר נכללים בתוכניות חיסונים בארצות שונות

חיסונים מהווים את פריצת הדרך הגדולה ביותר ברפואה, לאחר מציאת הפניצילין ופיתוח תכשירים אנטיביוטיים. הרפואה הקונבנציונלית רואה בחיסונים את אחד ההישגים הגדולים ביותר בתחום בריאות הציבור בשנים האחרונות. החיסונים הם גרעין מרכזי בטיפול המונע





החיסונים, אינם ניתנים עדיין בטיפות החלב או בבתי הספר וניתן לרכוש אותם באופן פרטי תמורת מרשם רופא. הראיל ומתן החיסונים צפוי לסייע במניעת מחלות ולתרום לבריאות הילדים, ממליצים האיגודים המקצועיים השונים כגון איגוד רופאי הילדים והחוג למחלות זיהומיות ילדים לשקול לחסן בהם את הילדים, על אף מחירם הגבוה של החיסונים.

החיסון המוצמד ה-7 ערכי כנגד חיידק הפנאומוקוקוס (Prevenar®)

פנאומוקוקוס הנו הגורם העיקרי לבקטרמיה, דלקת אוזניים ודלקת ריאות חיידקית בילדים. בנוסף למגוון נרחב של מחלות נוספות כגון סינוסיטיס, דלקת הלחמית ועוד. בישראל, מאובחנים כל שנה כ-300 ילדים עם זיהומים פולשניים הנגרמים על ידי פנאומוקוקוס. למעלה מ-85 אחוז מזיהומים אלו קורים בילדים הצעירים מגיל 5 שנים. הכיסוי של הזנים הנכללים בחיסון שגורמים למחלה חודרנית בישראל ביהודים מתחת לגיל שנתיים הנו בסביבות 40 מקרים ל-100,000 ובילדים לא יהודים הוא בסביבות 100 מקרים ל-100,000 (פי 4 מאשר הארצות שאימצו את החיסון הפנאומוקוקאלי כחיסון שגרתי באירופה). בנוסף, כ-55 אחוז מכלל הזנים הגורמים לדלקת אוזניים בישראל הנם זני החיסון (בדומה לארה"ב). כלומר, מעל 20,000 מקרים של דלקת אוזניים בשנה הנגרמים על ידי פנאומוקוקוס נגרמים כתוצאה מזני החיסון. במחקר פרוספקטיבי שמבוצע ביחידה למחלות זיהומיות בילדים במרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה נמצא, כי הסיכוי המצטבר של ילד יהודי עד גיל 5 שנים להגיע למיון ילדים עקב דלקת ראות הנו מעל 6 אחוז וילד ממוצא בדואי מעל 10 אחוז. בחישוב ארצי, ההערכה היא כי כל שנה יש כ-10,000 אפיזודות של דלקת ריאות בילדים מתחת לגיל 5 שנים המצריכה ביקור במיון ילדים וכ-5,000 ילדים מתאשפזים כתוצאה מהמחלה. יש לזכור כי: כל שנה מתים כ-10 ילדים

ממנינגיטיס או ספסיס. כל חודש, לכ-2 ילדים יש מנינגיטיס מפנאומוקוקוס. כל שבוע לכ-500 ילדים יש דלקת אוזניים מפנאומוקוקוס. כל יום מאובחן ילד עם מחלה חודרנית מפנאומוקוקוס. כל ילד רביעי בישראל מתחת לגיל 5 שנים נשא בחלל האף פנאומוקוקוס הנכלל בחיסון ה-7 ערכי ויכול להעביר אותו לאחרים. החיסון ה-7 ערכי יכול כל שנה למנוע מעל 4,000 אשפוזים בשנה בישראל בילדים.

מאז תחילת השימוש בחיסון בארצות הברית חלה ירידה של כ-90 אחוז במחלה חודרנית בילדים בעיקר עד גיל 5 שנים. בנוסף, חלה ירידה של כ-40 אחוז בפניות לרופאים עקב דלקות ריאה בילדים. הזנים הנכללים בחיסון הינם זנים עם שכיחות גבוהה של עמידות לתכשירים אנטיביוטיים ובעיקר לפניצילין. מאז תחילת השימוש בחיסון קיימת ירידה בשכיחות זנים אלו וכן ירידה בעמידות של פנאומוקוקוס דבר המקל על הטיפול במחלות כתוצאה מחיידק זה.

משדור הבריאות, בחודש מאוגוסט 2006 מנחה לתת את החיסון המצומד כנגד זיהומי פנאומוקוקוס ל-2 קבוצות ילדים: (א) ילדים בסיון מיוחד ללקות בזיהומים חודרים עד גיל 5 שנים. (ב) כל ילד החל מגיל חודשיים עד גיל 5 שנים. כל האיגודים המקצועיים ממליצים להכליל את החיסון בתוכנית השגרתית במהרה, המלצות שאף אומצו על ידי הוועדה המייעצת למשרד הבריאות לטשאי חיסונים.

חיסון כנגד נגיף הרוטה (Rotavirus)

הנגיף הינו הגורם השכיח לדלקת מעי חדה בקרב תינוקות וילדים עד גיל 5 שנים, הן במדינות המתפתחות והן במדינות המפותחות. הנגיף אחראי מדי שנה לכ-111 מיליון מקרים של דלקת מעי קלה, לכ-25 מיליון פניות לרופאים בקהילה, לכ-2 מיליון אשפוזים ולכ-600,000 מקרי מוות. עד גיל 5 שנים, כמעט כל הילדים ברחבי העולם נחשפים לנגיף. אחד מכל 5 ילדים יגיע לטיפול במרפאה ראשונית, למחלה הנגרמת על ידי נגיף הרוטה.

דפוס ההתפרצות עונתי ועיקר התחלואה בישראל היא בין החודשים אוקטובר-דצמבר. במחקר רב מרכזי שבוצע ברשותו של פרופ' שי אשכנזי, נמצא כי שיא האשפוזים עקב רוטה וירוס הינו בחודשים נובמבר ודצמבר, בהם 34 אחוז מכלל האשפוזים עקב גסטרואנטריטיס חריפה נבעו מהנגיף. מירב האשפוזים היו בילדים עד גיל שנתיים ומשך האשפוז הממוצע היה 3.9 ימים.

לאחרונה, נרשמו בעולם שני חיסונים למניעת הזיהום, לאחר שיעילותם הוכחה בפרט נגד זיהומי רוטה חמורים ואשפוזים הנובעים מזיהום זה:

RotaTeq® חיסון חי מוחלש המכיל 5 זנים "מהונדסים גנטית" אשר מבטאים חלבונים התואמים ל-5 מהסרטיפים השכיחים בבני האדם: G1, G2, G3, G4 בנוסף P[8] וכן G6 מפרה. החיסון נבדק בקרב כ-70,000 ילדים ב-11 מדינות ונמצא יעיל במניעת מחלה קשה ב-98 אחוז מכלל המקרים שנגרמו על ידי זני החיסון ויעיל במניעת מחלה כלשהי ב-75 אחוז. החיסון ניתן ב-3 מנות בהפרש של 4-10 שבועות בין מנה למנה. מומלץ לתת מנה ראשונה בגיל 6-12 שבועות ולסיים לא יאוחר מגיל 32 שבועות. החיסון אושר לשימוש ע"י ה-FDA בארה"ב בפברואר 2006 והוכלל בתוכנית החיסונים הלאומית החל מ-1.1.2007. החיסון אושר לאחרונה לשימוש בישראל, ונמצא בשימוש בקופות החולים.

Rotarix® חיסון חי מוחלש - מבוסס על סרוטיפ אחד השכיח ביותר בבני אדם: G1P[8]. החיסון נבדק בקרב כ-63,000 ילדים מ-12 מדינות. יעילות החיסון בהפחתת מספר מקרי הגסטרואנטריטיס עקב הנגיף הייתה בין 95 אחוז באירופה ל-85 אחוז בארצות אחרות כגון דרום אמריקה. החיסון ניתן ב-2 מנות בהפרש של 4 שבועות בין מנה למנה. מומלץ להתחיל בגיל 6 שבועות ולסיים בגיל 24 שבועות. החיסון נמצא יעיל בלמעלה מ-80 אחוז כבר לאחר המנה הראשונה וכן נמצא יעיל גם בשנים שלאחר מתן החיסון הראשוני. החיסון אושר בישראל לאחרונה והוכנס לשימוש בקופות החולים.

לסיכום: אין כל ספק, כי קיים צורך בהכללת החיסון כנגד נגיף הרוטת בתוכנית החיסונים בישראל לכל התינוקות, צעד אשר יפחית תחלואה קשה, תמותה ובזבוז משאבים כלכליים. לצערנו, חיסונים אלו נמצאים בשלבי אישור שונים ולא יכללו בתוכנית החיסונים השגרתית בשנים הקרובות.

החיסון כנגד אבעבועות רוח (Varicella)

אבעבועות רוח נחשבת בציבור כמחלה יחסית קלה, החולפת לאחר 4-5 ימים. זיהום שניוני (ווסטר) מגיע לשכיחות של כ-15 אחוז מהאוכלוסייה. בנוסף, תיתכן העברה בין אם לעובר בכל שלב בהריון וכן סביב הלידה. עוברים לאמהות שפיתחו אבעבועות רוח הנם בסיכון גבוה לפתח זיהום קשה. למרות שהמחלה נתפסת כקלה בעיני הציבור, סיבוכי המחלה שכיחים ואף מסכני חיים. במחקר שבוצע ע"י ד"ר מרשק ופרופ' סומך במרכז הארץ נמצא, כי תדירות האשפוזים בישראל היא 1:285 מקרי אבעבועות הרוח והתמותה היתה 1 לכל 100,000. יעילות החיסון כנגד אבעבועות רוח (Varilrix) למניעת מחלה בכלל הינה מעל 90 אחוז ומניעת מחלה בינונית עד קשה (250 נגעים או יותר) היא מעל 90 אחוז. במבוגרים, יעילות החיסון לאחר מנה אחת הינה נמוכה יחסית ולכן מומלצות שתי מנות. משך ההגנה של החיסון מפני תחלואה לא ברור אך לאחרונה נתברר כי יש צורך במתן מנה נוספת. לכן פורסמו המלצות בישראל בעקבות המלצות מארצות הברית למתן מנה נוספת של החיסון בגיל 6 שנים (כיתה א'). החיסון הוכח לא רק כיעיל במניעת תחלואה אלא גם כחוסך הוצאות כלכליות כגון שימוש בשירותי בריאות ואובדן ימי עבודה. בישראל, מומלץ לחסן את כל הילדים כנגד אבעבועות-רוח וועדת ההגוי לחיסונים של משרד הבריאות המליצה על הכללתו בסל החיסונים (החיסון עדיין לא נכלל בסל). קיימת תוכנית להכללת החיסון המשולב MMRV (חצבת חזרת אדמת ואבעבועות רוח) כבר במהלך שנת 2008.

חיסון כנגד HPV (Human Papiloma Virus)

סרטן צוואר-הרחם הוא גורם המוות מסרטן השני בשכיחותו בין נשים בעולם, והראשון בשכיחותו בארצות מתפתחות. כחצי מיליון נשים בעולם חולות בסרטן צוואר-הרחם מדי שנה. שיעור ההישרדות הוא 50 אחוז. הגורם לסרטן צוואר הרחם הוא נגיף הפפילומה מזנים שונים-בעיקר 16, 18, 31 ו-45. כאחוז אחד מהאוכלוסייה סובל מיבלות חרוטיות (Condylomata Acuminata) המתפתחות בעקבות מגע מיני על פני שפתי העריה אך גם בתוך הלדן ועל צוואר הרחם, פי הטבעת והאנט וכן באיבר המין הזכרי או שק האשכים בגבר. נגיף הפפילומה מזנים 6 ו-11 גורם לכ-90 אחוז מהיבלות הגניטאליות החרוטיות. החיסון פותח על בסיס טכנולוגיה בה נלקחה רק קופסית הנגיף ללא המרכיב הגנטי, כלומר, חלקיק שהינו דמוי הנגיף. מערכת החיסון, אשר מזהה את החלקיק כאילו הוא נגיף הפפילומה האנושי, מייצרת נוגדנים כנגד מרכיבים במעטפת אשר מגינים מפני הדבקה על ידי הנגיף החי. החלקיק דמוי הנגיף אינו גורם לממאירות. שתי החברות המייצרות חיסונים הינן: Merck & Co (MSD) ו-GlaxoSmithKline (GSK). חברת MSD מייצרת חיסון ארבע-ערכי (Gardasil®) וחברת GSK מייצרת חיסון דו-ערכי (המורכב מסרטיפים 16 ו-18) (Cervarix®). תוצאות המחקרים האקראיים, כפולי סמויות מבוקרים עם אינבו (פלצבו), הראו כי החיסונים יעילים בקירוב ל-100 אחוז במניעת יצירה של מצב טרום סרטני בצוואר הרחם ע"י זני החיסון בנשים שחוסנו. מחקר בחיסון הארבע-ערכי הראה, כי באלו שקיבלו את כל 3 המנות החיסון מנע ב-100 אחוז את התפתחות הנגעים הטרום ממאירים מדרגה גבוהה וסרטן לא חודרני הקשורים לנגיף הפפילומה האנושי מסוג 16 ו-18; בהשוואה ל-21 מקרים שהתפתחו בקבוצת הביקורת (n=5,258). במעקב של חלק מהנשים עד חמש שנים לאחר החיסון הודגמה המשכיית ההגנה של החיסון כנגד ארבעת הזנים של הנגיף.

החיסון הארבע-ערכי כנגד נגיף הפפילומה האנושי מזנים 6, 11, 16 ו-18, הנקרא Gardasil®, אושר בינוי 2006 על ידי FDA ועל ידי CDC ואושר לשימוש בישראל ואף הומלץ ע"י משרד הבריאות. החיסון מומלץ לילדות ונשים בין גיל 9 ל-26 שנים. החיסון ניתן בשלוש זריקות, כאשר הרווח המומלץ בין הזריקה הראשונה לשנייה הינו חודשיים (מינימום 4 שבועות) ובין הראשונה לשלישית חצי שנה (רווח מינימאלי בין מנה שנייה ושלישית 12 שבועות). אין צורך לבדוק נוכחות הנגיף או נוגדנים לפני מתן החיסון וניתן לחסן נשים אף אם בעבר נמצא משטח מצוואר הרחם פתולוגי או יבלות חרוטיות, שכן החיסון ה-4 ערכי עשוי למנוע תחלואה מזנים אחרים של הנגיף. יעילות החיסון בנשים עם שינויים ממאירים היא מוגבלת ועליהן להמשיך מעקב ע"י רופא מטפל.

לסיכום: תוכנית החיסונים בישראל קבלה לפני מספר שנים את הפרס היוקרתי של ארגון הבריאות העולמי. תכנית זו נמצאת כעת בסכנה לאור צמצום משאבים מתמשך. בשנים האחרונות, בזמן ששאר העולם המפותח היטיב בצורה משמעותית את מדיניות החיסונים, מדינת ישראל לא התקדמה כלל בתחום זה ואף מפגרת אחרי מספר רב של מדינות. האתגר העיקרי בנושא החיסונים החדשים הנו האתגר הכלכלי, עם זאת מוטל העול על מערכת הבריאות כדי שניתן יהיה להביא לשימוש הנאות בחיסונים חשובים אלו. התקווה העיקרית היא שהמומחים וארגוני הרפואה יוכלו לשכנע את משרד הבריאות ומשרד האוצר שמניעה יעילה יותר מטיפול. יש לקוות, כי מצב זה יתוקן במהרה כדי למנוע סבל ילדים עקב תחלואה ותמותה הניתנים למניעה בעזרת חיסונים אלו.

פרופ' דוד גרינברג, היחידה למחלות זיהומיות בילדים המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, ב"ש ואוניברסיטת בן גוריון בנגב



זיהומים המועברים ביחסי מין בשנות האלפיים

למרות ההתקדמות הרבה שחלה באבחון הזיהומים השונים המועברים באמצעות יחסי מין, חלה התקדמות מועטה בלבד ביכולת למנוע אותם

בדומה למחלות זיהומיות אחרות, המצאת התרופות האנטיביוטיות לא הכחישה את הזיהומים המועדים ביחסי מין, אף כי תרמה לירידה משמעותית בשיעורי התחלואה בעיקר בארצות המפותחות. גורמים חדשים, כגון מחלת האיידס, שינויים בהתנהגות המינית, נידח אוכלוסיות והופעת עמידות של מחוללים לאנטיביוטיקה, הטביעו את חותמם על האפידמיולוגיה של מחלות מין שונות בשנות האלפיים. מנגד, ההתקדמות המתמדת של הביוטכנולוגיה הרפואית תרמה לפיתוחם של אמצעי אבחון חדישים, תכשירים אנטיביוטיים משופרים וחיסונים יעילים. בהיבטים אלה נדון להלן.

זיבה - עלייה בשיעורי התחלואה ונסיקה בעמידות לפלואורוקינולונים

במהלך רוב שנות התשעים, הייתה היארעות הזיבה בישראל נמוכה מאוד (פחות ממקרה אחד ל-100,000 איש לשנה) אולם לקראת סוף אותו עשור, נצפתה עלייה חדה בשיעורי הדיווח של המחלה, שהגיעו לשיא של 16 מקרים ל-100,000 איש ב-2002. בהמשך, חלה ירידה במספר המקרים המדווחים שהתייצב בשנתיים האחרונות (3.88 מקרים ל-100,000 איש ב-2006). בגלל הדיווח החלקי ביותר של מקרים ללשכות הבריאות, הנתונים האמיתיים גבוהים בוודאי הרבה יותר (פי עשרה?). הסיבות להופעתה של ההתפרצות נסיגתה החלקית בהמשך, נותרו לא ברורות. רוב רובם של המקרים היו בגברים הטרוסקסואלים (אצל גברים בניגוד לנשים, הזיהום הוא בדרך כלל תסמיני ולכן הם פונים לקבלת עזרה רפואית) והתאפיינו גם בשיעור גבוה של ילידי ישראל (73 אחוז) ויחסי מין מזדמנים (94 אחוז), כשכמחצית מהנשאלים אישרו ששילמו עבור המגע המיני. בנוסף, אצל כשני-שליש מהמקרים ניתן היה להניח בסבירות גבוהה, שהמגע המדבק היה מגע מיני פומי. סקר בקרב ספקיות שירותי מין באזור תל אביב, אכן גילה שכוחות גבוהה של נשאות נייסירה גונראה בלוע. מגמת עלייה בתפוצת הזיבה נרשמה גם בארצות המתועשות. באוסטרליה נצפתה עלייה של פי שלשה בבידודי גטרוקוקים אצל גברים שרובם היו הומוסקסואלים. עלייה בשכיחות הזיבה נרשמה גם במערב באירופה ובקנדה. בארה"ב, שיעורי ההיארעות הינם גבוהים בהרבה מאלה שבישראל ובאירופה, אך נותרו יציבים בשנים האחרונות (125 ו-120.9 מקרים ל-100,000 אוכלוסיה ב-2002 וב-2006, בהתאמה) עם ייצוג-יתר בולט של האוכלוסייה האפרו-אמריקאית. ברוסיה ובארצות מזרח אירופה האחרות נסקו שיעורי הזיבה עקב התמוטטות מערכת בריאות הציבור, עם קריסת המשטר הקומוניסטי.

אחד המאפיינים הבולטים ביותר של ההתפרצות האחרונה בישראל הוא העלייה החדה בשיעורי העמידות של הגטרוקוקים לפלואורוקינולונים. אם באמצע שנות התשעים שיעור העמידות לפלואורוקינולונים היה אפסי, הרי שבתחילת שנות האלפיים נמצא שכ-60 אחוז מהבידודים היו עמידים לציפרופלוקסצין, שהיה אחד מתכשירי הבחירה לטיפול אמפירי בזיבה. שיעור העמידות לציפרופלוקסצין ירד בהמשך, אך נותר מספיק גבוה (כ-25 אחוז) מכדי לאפשר שימוש אמפירי בפלואורוקינולונים בזיבה. אין לנו הסבר מבוסס לנסיקה החדה בעמידות הגטרוקוקים לפלואורוקינולונים: אין זה סביר שהעמידות יובאה מהמורח הרחוק, שם רווחה כבר שנים קודם לכן. אין לשלול את האפשרות שזנים עמידים הוחדרו ארצה ע"י ספקיות שירותי מין שמקורן בארצות ברה"מ לשעבר, אך אין לכן הוכחה. יש לציין, שהבידודים בישראל נותרו רגישים רובם ככולם לצפלוספורינים מהדור השלישי ולספקטינומיציין. השינויים בתבנית הרגישות של הגטרוקוקים בישראל חייבו רענון ההמלצות לטיפול אמפירי בזיבה. לפיכך, תכשירי הבחירה לטיפול אמפירי בזיבה כוללים את צפטריאקסון (רזפצין), מנה חד פעמית של 125-250 מ"ג לשריר; צפיקסים (סופרן), שאינו מצוי בשוק בשנים האחרונות, מנה חד-פעמית של 400 מ"ג דרך הפה (כתחליף פחות מספק שאינו מאושר FDA, אפשר להשתמש בצפרוקסין-אקסטיל [וינטל], מנה חד-פעמית של 1.0 גר' דרך הפה; מטופלים עם רגישות-יתר לתכשירי בטא-לקטם יקבלו ספקטינומיציין (טוגמיציין), מנה חד-פעמית של 2.0 גר' לשריר. אין לתת אמפירית ציפרופלוקסצין או פלואורוקינולון אחר (כגון אופלוקסצין) לטיפול בזיבה; עלייה בשיעורי העמידות לפלואורוקינולונים נצפתה בשנים האחרונות גם באירופה ובארצות הברית (בעיקר במדינות ארה"ב המערביות ובקרב הומוסקסואלים) שהביאה להוצאתם מרשימת התכשירים המומלצים לטיפול אמפירי בזיבה.

כלמידיה - האם השיפור באמצעי האבחון והטיפול יתרום לצמצום התפשטות הזיהום?

כלמידיה נותרה הגורם החידיקי הנפוץ ביותר בישראל לזיהומים הנרכשים ביחסי מין, למרות ששכיחותה ירדה באופן ניכר מאז שנות השבעים והשמונים. הדיווח ללשכות הבריאות של מקרי כלמידיה מאובחנים הינו עוד פחות מזה של זיבה, אך גם כאן הנתונים הקיימים מעידים על מגמת עלייה בשכיחות. בסקר שנערך בקרב חילות (גיל ממוצע 20 שנה) שפנו למרפאת נשים מסיבות שונות, נמצאה כלמידיה אצל 3.25 אחוז וזיבה

אצל 1.0 אחוז בבדיקת האדרה של חומצות גרעין (PCR) בשתן. בקרב ספקיות שירותי מין שנבדקו באותה שיטה, השיעור היה כצפוי יותר גבוה - 6.3 אחוז (זיבה - 5.0 אחוז). עלייה בשיעורי ההדבקה נצפתה גם בארצות המערביות (לדוגמא, באנגליה עלתה התחלואה פי שלושה בשנים 1995-2004). המשמעות העיקרית של זיהומי כלמידיה היא בנוק שהם גורמים למערכת הרבייה הנשית: מעריכים, שכלמידיה אחראית לשני שלישי ממקרי העקרות המכאנית ולשליש ממקרי ההריון מחוץ לרחם. שני אמצעים שהוכנסו בשנים האחרונות לשימוש נרחב מעוררים תקווה, שניתן יהיה לצמצם את הפגיעה השארית של זיהומי כלמידיה ע"י ייעול פעולות המניעה. אחד המכשולים באבחון זיהום כלמידיה (שהינו ברוב המקרים אי-תסמיני בנשים כגברים) הוא הזמינות הנמוכה, הסרבול בביצוע והרגישות הלא מספקת של התרבית (במיוחד אם אין מקפידים על דיגום והעברה נכונה של הדגימה למעבדה). בעיה זו נפתרה בשנים האחרונות ע"י השימוש בשיטת ההאדרה של חומצות גרעין לאבחון הזיהום. לא רק ששיטה זו היא רגישה יותר מהתרבית, היא אינה מחייבת דיגום של צוואר הרחם (ניתן לבצע אותה על דגימות שתן והפרשה נרתיקית) והדגימה יכולה להישאר בטמפרטורת החדר עד 24 שעות טרם הטיפול בה במעבדה. רגישות שיטות ההאדרה מגיעה עד 95 אחוז (תלוי במקור הדגימה - דיגום צוואר הרחם עדיף על דיגום הפרשות נרתיק שיעדיף על דגימת שתן - ובסוג התבחין) לעומת 70-85 אחוז רגישות של התרבית. שיטת ההאדרה זמינה היום במספר מעבדות בישראל, כולל במעבדות של כל קופות החולים.

קושי אחר שפגע באפשרות לצמצם את התפשטות הזיהום קשור בטיפול המסורבל יחסית שהצריך נטילת דוקסיציקלין למשך שבוע ימים; משטר ממושך כזה יכול לפגוע בהיענות הטיפולית (compliance). בעיה זו נפתרה מאז שנמצא שמנה בודדת של 1 גר' אויטרומיצין (אזניל - מקרוליד עם זמן מחצית חיים ארוך במיוחד) הינה יעילה במידה דומה לשבוע ימי טיפול ב-דוקסיציקלין.

כדי למנוע את התפשטות הזיהום באוכלוסייה ולצמצם את נזקיו יש לאתר כמה שיותר נושאי זיהום פוטנציאליים, לאבחנם בהקדם ולטפל בהם ביעילות. כוון שרוב נושאי הזיהום הינם אי-תסמיניים, ניסיון לאתר מקרים על סמך נוכחות תסמינים יחמין את רובם. הפיתרון הוא, לפיכך, לסרוק באופן יזום את האוכלוסייה הנמצאת בסיכון גבוה להדבקה. בשנים האחרונות, מופעלות תוכניות סריקה בקרב נשים בסיכון גבוה בארה"ב, קנדה, שוודיה ואנגליה לאיתור נושאות כלמידיה. המרכז האמריקאי לבקרת ומניעת מחלות (CDC) ממליץ לבדוק אחת לשנה נשים בסיכון גבוה, כלומר, כל

אישה עד גיל 25 שנה וכן נשים מעל גיל זה עם גורמי סיכון כגון בני זוג מרובים, בן זוג חדש, מחלת מין בעבר, אי-שימוש נכון וקפדני בקונדום. איתור הנשים נעשה בשתי דרכים: בעת ביקור במרפאה מכל סיבה שהיא (הדרך הנפוצה יותר אך כנראה הפחות יעילה), או ע"י פניה אל נשים דרך מרשם האוכלוסין. הנושא נמצא עדיין בתחילת דרכו, טרם גובשה הגישה הסופית ונותרו עוד שאלות לדיון כגון: את מי לסרוק, באיזו תדירות, איך לאתר נבדקות, איתור מגעים, היש מקום לסרוק גברים, יחס עלות/תועלת.

LGV - הגברת שינתה מיקום ואדורת [פרוקטיטיס בהומוסקסואלים]

לימפוגרנולומה וטרואום (Lymphogranuloma venereum-LGV), הנגרמת ע"י הזנים הסרולוגיים 3L-1L של כלמידיה טרכומטיס, מצויה בעיקר באזורים הטרופיים ונדירה בארצות הממוזעות. מאז שנת 2004, נצפתה עלייה חדה בתחלואה ב-LGV, תחילה במערב אירופה ובהמשך גם בארה"ב, בגברים הומוסקסואלים שרובם נשאי HIV. בניגוד לביטוי הקליני הרווח הכולל כיב גניטלי זעיר, קשרי לימפה מוגדלים במפשעות ונצורים (fistula), ההתפרצות הנוכחית מתאפיינת במיקום רקטאלי של הזיהום, אשר מתבטא בהפרשה דמית מפי הטבעת וכאב מקומי. הביטוי הלא-שיטתי בבסיבות אפידמיולוגיות יוצאות דופן (ארצות מתועשות) גורם לטעויות באבחון (מקרים רבים אובחנו תחילה כמחלת מעי דלקתית). העיסוב באבחנה הנכונה תורם להתפשטות הזיהום בקרב מגעים למין, ולהופעת סיבוכים. חשוב גם להבדיל בין צורה זו של LGV לבין פרוקטיטיס ע"י זני כלמידיה שיתגיתים (serovars B-K), כיוון שהטיפול ב-LGV הוא ממושך יותר (דוקסיציקלין, 200 מ"ג ליום, למשך 3 שבועות). סרולוגיה חיובית יכולה לחזק את החשד הקליני, אך האבחנה המוחלטת תיעשה באמצעות שיטת ההאדרה של חומצות גרעין (PCR), הזמינה נכון להיום רק במקומות בודדים בעולם. למרות שבשלב זה אין הוכחות ודאיות לנכונותה של המחלה בישראל, חשוב לשמור על ערנות גבוהה ולהעלות את האפשרות של LGV בכל מקרה עם סימני פרוקטיטיס אצל הומוסקסואל, במיוחד אם יש סיפור של מגע מיני במערב אירופה או בארה"ב.

מיקופלסמה גניטליום - מחולל "חדש", דומה אך שונה

מיקופלסמה גניטליום (*Mycoplasma genitalium*) הינו מחולל "חדש" שתואר לראשונה ב-1980 ומעורבותו בזיהומים של מערכת המין מתבהרת בשנים האחרונות. האפידמיולוגיה והביטויים הקליניים של מ. גניטליום דומים לאלה של

כלמידיה, אך הטיפול בזיהום הינו שונה. החיידק דומה במבנהו למיקופלסמה פנאומוניה (mollicutes class), וכמוהו הוא נטול דופן תא. סקרים באירופה ובארה"ב מצאו ששכיחותו דומה לזו של כלמידיה ועולה על זאת של זיבה. בקרב אוכלוסיית מבקרים במרפאה למחלות מין בשוודיה החיידק אותר אצל כ-6 אחוז מהנבדקים (בעוד שכלמידיה נמצאה אצל 4-5 אחוז). גורמי הסיכון שדווחו ע"י נשאי החיידק היו אופייניים למחלת מין: בן זוג חדש, בני זוג מרובים, המצאות של מחלות מין אחרות, גיל ממוצע צעיר (20 שנה), ושיעור גבוה יותר של בידוד החיידק אצל בני זוג למין. הביטויים הקליניים העיקריים של זיהום במיקופלסמה גניטליום הם דלקת שופכה, דלקת צוואר הרחם ודלקת באגן (PID). במחקרים סרולוגיים נמצא קשר משמעותי בין זיהום ב-M. גניטליום לבין עקרות מכאנית. זיהום בהריון אינו משפיע, קרוב לוודאי, על מהלכו.

החיידק צומח לאט מאוד (עד 50 יום) ולכן לא ניתן להיעזר בתרבות לצרכי אבחון. שיטת ההאדרה של חומצות גרעין (PCR) היא אמצעי האבחון האמין היחיד. הדגימה המועדפת בגברים היא שתן, בנשים שתן והפרשה מהנרתיק. סרולוגיה אינה רגישה או סגולית דייה, ומשמשת בעיקר למחקרים אפידמיולוגיים.

בניגוד ליעילותו בזיהומי כלמידיה, דוקסיציקלין אינו מומלץ לטיפול במ. גניטליום בגלל השיעור הגבוה של כישלונות טיפוליים (66 אחוז). אוטרומיצין אינו יעיל יותר: במחקר שנערך לאחרונה באוסטרליה נצפה כישלון אצל 28 אחוז מהמטופלים שקיבלו מנה חו-פעמית של 1.0 גר (אצל רובם אחר שיפור זמני), וטיפול ממושך יותר לא היה עדיף בהרבה. מוקסיפלוקסצין (מגקסין) הוא התכשיר היעיל יותר כולל במקרים עמידים ל-דוקסיציקלין ו-אוטרומיצין; המינון המומלץ הוא 400 מ"ג/יום למשך 10 ימים.

עגבת ו-HIV - "טובים השניים"

בישראל, רובם הגדול של בעלי הסרולוגיה החיובית לעגבת הם מהגרים חדשים ממדינות בריה"מ לשעבר ומאתיופיה. עובדה זו מסבירה את העלייה בדיווחים של מקרי עגבת ללשכות הבריאות מאמצע שנות התשעים: מממוצע של 0.5 מקרים ל-100,000 איש בחצי הראשון של שנות התשעים, עלה שיעור מקרי העגבת הראשונית והשניונית עד לשיא של 3.7 מקרים ל-100,000 ב-2001 עם ירידה מסוימת מאז (1.25 מקרים ל-100,000 ב-2004). המאפיינים של מקרים שהופנו למרפאה מיעצת למחלות זיהומיות עם סרולוגיה חיובית לעגבת כללו: גיל ממוצע של 34.3 שנים (טווח, 19-86 שנים); נשים היוו 84 אחוז מכלל הפונים (כוון שהסיבה השכיחה ביותר לבדיקת סרולוגיה לעגבת הייתה היריון - ב-69 אחוז מהמקרים); 78 אחוז היו

נשואים או חיים עם בן זוג קבוע. 77 אחוז מהפונים נולדו באחת ממדינות בריה"מ לשעבר, 7.9 אחוז נולדו באתיופיה ו-8.7 אחוז נולדו בישראל. מתוך אלה שנטלו מחוץ לישראל, 90 אחוז הגיעו בשנת 1992 ואילך. אצל 41 אחוז מהפונים היה סיפור של עגבת שטופלה בעבר, אצל 28 אחוז עגבת כמוסה מאוחרת ואצל 17 אחוז מדובר היה בצלקת סרולוגית של עגבת ישנה, שלא טופלה באופן מכוון (VDRL שלילי, תבחנים ספציפיים חיוביים).

התמונה האפידמיולוגית בארצות המערב שונה מזו שבישראל: לאחר שבשנת 2000 נרשם השיעור הנמוך ביותר של עגבת ראשונית ושניונית בארה"ב (2.1 מקרים/100,000), נצפתה שוב עלייה מסוימת בהיארעות עם 3 מקרים ל-100,000 אוכלוסייה בשנת 2005 שרובם הגדול היה בגברים (86 אחוז). נתון זה מהווה ביטוי להתפשטות העגבת בקרב גברים הומוסקסואלים שהיוו כ-65 אחוז מכלל החולים עם עגבת ראשונית ושניונית בארה"ב (ו-80 אחוז בקליפורניה) בשנת 2005. רבים בקרב ההומוסקסואלים שלקו בעגבת ראשונית ושניונית היו גם נשאי HIV (כ-60 אחוז בקליפורניה, 20-70 אחוז בערים הגדולות בארה"ב). מגמה דומה נרשמה בארצות מערב אירופה, וקיימים רמזים לעלייה בשיעורי הזיהום הבר-זמני בעגבת ו-HIV גם בישראל. העלייה בהיארעות העגבת ומחלות מין אחרות בקרב ההומוסקסואלים נשאי HIV, נובעת מהתרופות המשמעות בנשוא המין הבטוח. התרופות זו נובעת ממספר סיבות: התחושה שהאיידס הפך למחלה "לא נוראה" בעקבות ההצלחה של משטרי הטיפול המשולב (HAART), השימוש הגובר בסמים למיניהם, הרושם המוטעה שמין פומי הוא מין בטוח והשימוש באינטרנט לאיתור בני זוג למין. כל אחד משני הזיהומים, מגביר את סיכויי ההדבקה ע"י האחר: עגבת ראשונית מגבירה פי 2 עד 9 את סיכויי ההעברה של נגיף ה-HIV ע"י אדם הנרשם אותו ופי 2 עד 4 את סיכויי הרכישה של הנגיף בעקבות מגע עם נושא HIV. הביטויים הקליניים של עגבת בחולי איידס דומים בדרך כלל לאלה שבכלל האוכלוסייה עם מספר הבדלים: שיעור גבוה יותר של מקרים עם כיבים מרובים; ריפוי איטי יותר של הכיבים; מקרים רבים יותר (75 אחוז) עם חפיפה של עגבת ראשונית ושניונית; שכיחות המעורבות העינית במחלה גבוהה יותר. הטיפול בעגבת אצל חולים נשאי HIV הינו דומה לזה שבכלל האוכלוסייה (מומלץ לא להשתמש ב-צפטריאקסון וב-אוטרומיצין). שכיחות תגובת גבוהה יותר בחולי HIV מכלל האוכלוסייה, ואילו הירידה בכיל הנגזרים אחר טיפול איטית יותר. ה-CDC ממליץ שכל נשא HIV ייבדק לעגבת כל 6-3 חודשים או בכל פעם שנעשית בדיקת תאי CD4 ועומס נגיפי.

הרפס של אברי המין - השליטה עוברת מ-2 ל-1; חיסון שעוד צריך להוכיח עצמו

היסטורית, נגיפי הרפס סימפלקס (Herpes simplex virus-HSV) חילקו ביניהם את אזורי השליטה בגוף כאשר טיפוס 1 (HSV type 1) גרם לתחלואה בעיקר מעל למותניים (הרפס של הפה והלוע, דלקת מוח), ואילו טיפוס 2 (HSV type 2) גרם לתחלואה בעיקר מתחת למותניים (הרפס גניטלי, זיהום בילדות). על פי נתונים משנות השבעים, 92 אחוז מסך מקרי ההרפס הגניטלי בישראל נגרמו ע"י טיפוס 2. איוון זה הופר בעשורים האחרונים: כבר בשנות השבעים, היה טיפוס 1 אחראי ל-54 אחוז ממקרי ההרפס הגניטלי ביפן ול-40-79 אחוז מהמקרים בבריטניה. בשנות התשעים, עלה חלקו של טיפוס 1 בהרפס גניטלי ל-43-64 אחוז בשוודיה ול-45 אחוז בקנטיקי, ארה"ב. ביוסקונסין נרשמה עלייה חדה במעורבותו של טיפוס 1 בזיהום הגניטלי, מ-29 אחוז בשנת 1993 ל-78 אחוז ב-2001. מגמה זו השתרשה גם בישראל: מתוך 285 בידודי הרפס סימפלקס מאברי המין במעבדה למיקרוביולוגיה של ביה"ח בילינסון בשנים 1993-2002, 66 אחוז היו מטיפוס 1. השיעור היחסי הגבוה ביותר של בידודי טיפוס 1 מאברי המין נרשם בקבוצת הגיל 15-24 שנים (73 אחוז). סבורים, שהעלייה במשקלו של טיפוס 1 בגורם לשלבקת של איברי המין קשורה לשתי תופעות. ראשית, עקב השיפור במצב הכלכלי-חברתי בארצות המפותחות, יש ירידה בחשיפה לטיפוס 1 בילדות ולכן בני נוער רבים יותר מגיעים לגיל הפעילות המינית ללא נוגדנים לטיפוס זה. גורם תורם אחר הוא שימוש גובר במין פומי, בעיקר בקרב בני נוער, מכיוון שהוא נחשב בטוח מבחינת הגנה מהידיון (אך ודאי אינו מונע הדבקה במחלות מין) וגם מאפשר לנערה לשמור על קורם בתוליה. מדוע חשוב לדעת איזה משני הטיפוסים הוא הגורם להרפס הגניטלי? החשיבות היא בעיקר פרונגוסטית, כוון שזיהום ע"י טיפוס 1 גורם להרבה פחות התקפים חוזרים (בממוצע, 1/0.25 שנה) מאשר זיהום ע"י טיפוס 2 (בממוצע, 4/שנה).

השימוש בקונדום וטיפול מונע בתכשיר אנטי-הרפטי מפחיתים באופן משמעותי את ההדבקה הגניטלית בהרפס, אך ההגנה היא חלקית וקיים קושי להתמיד בשיטות מניעה אלה, בוודאי במסגרת של קשר זוגי קבוע. לכן, כל הציפיות הופנו לעבר החיסון. במחקרים שהשתמשו בתרכיב על בסיס גליקופרוטאין D של HSV-2, החיסון נמצא יעיל בנשים שהיו מלכתחילה סרו-שליליות לשני הטיפוסים של נגיף הרפס סימפלקס בהפחיתו ב-73 אחוז את שיעור האירועים הקליניים ובמידה מוגבלת יותר, (עד 46 אחוז), את שיעורי ההדבקה. לעומת זאת, לא ניתן היה להוכיח את יעילותו בנשים שהיו סרו-חיוביות ל-HSV-1 ובגברים ללא

קשר למצבם הסרולוגי הקודם. משערים, שהסיבה לכישלונם לכאורה של החיסון בשתי אוכלוסיות אלה נעוצה בשיעור הנמוך מלכתחילה של אירועים קליניים של הרפס גניטלי אצלן, דבר שהקשה על השגת הברל משמעותי סטטיסטית בין התרכיב לבין אינבר. המאמצים לפתח חיסון יעיל יותר נגד הרפס גניטלי נמשכים.

נגיף פפילומה (HPV) - מחלת המין הראשונה "שזכתה" לחיסון יעיל ובטוח

הגם שלכ-40 זנים של נגיף הפפילומה (Human papilloma virus-HPV) יש זיקה לאברי המין, הרי שרוב המקרים הקליניים נגרמים ע"י מספר מצומצם של זנים: 70 אחוז ממקרי סרטן צוואר הרחם נגרמים ע"י זנים 16 ו-18, ואילו 90 אחוז ממקרי היבלות באברי המין (Condylomata acuminata) קשורים לזנים 6 ו-11. היבלות הן אי-תסמיניות ברוב המקרים; תסמינים אפשריים כוללים צריבה, גרד, גירוי וכאב במקום הנגע. HPV הינו גורם נחוץ אך לא מספיק להיווצרות סרטן צוואר הרחם והוא מעורב גם בהופעת סרטן הנרתיק, סרטן הפות וסרטן פי הטבעת. לא קיים טיפול המכוון נגד הנגיף עצמו ואמצעי הטיפול הקיימים מכוונים לסילוק היבלות באמצעות שיטות פיזיות (כירורגיה, לייזר, קרייז, אלקטרו, חנקן נוזלי), כימיות (פודופילין, חומצה דו-אסטרסאצטית, או אימוניות (אימוקווימוד, אינטרפרון, פלואוראורסיל). יש שיעור לא מבוטל של הופעה חוזרת של הנגעים אחר טיפול ואין הוכחות מוצקות שהטיפולים הנ"ל מפחיתים את שיעור ההדבקה. בניגוד למחקרי רוחב קודמים, מחקר אורך שנערך לאחרונה, מצא ששימוש בקונדום מגן בפני הדבקה ב-HPV, אם כי באופן חלקי.

כיום מצויים בשוק שני תרכיבים: Gardasil (Merck), תרכיב ארבע-ערכי כנגד הזנים 16, 11, 6 ו-18; אושר ע"י ה-FDA ב-2006. Cervarix (GlaxoSmithKline), תרכיב דו-ערכי כנגד הזנים 16 ו-18; מאושר לשימוש באירופה וממתין לאישור FDA. שני התרכיבים עשויים מחלבונים קופסית הנגיף המיוצרים בהנדסה גנטית. שניהם ניתנים בשלוש מנות לאורך 6 חודשים. Gardasil עשוי מחלבונים דמויי חלבוני קופסית הנגיף, המיוצרים בשמרים בטכנולוגיית DNA רקומביננטית והמעוררים תגובת נוגדנים גבוהה פי 100 מהנגיף הטבעי. מיועד למנוע תחלואה הקשורה לזני 6, 11, 16 ו-18, כולל יבלות גניטליות, שינויים טרום-סרטניים בצוואר הרחם, הנרתיק, הפות וסרטן צוואר הרחם.

מחקר אקראי, מבוקר אינבר בדק את יעילות החיסון הארבע-ערכי בלמעלה מ-12,000 נשים במניעת נגעים סרטניים וטרום-סרטניים הקשורים ל-HPV. שנתיים מהחיסון לא נמצאו נגעים טרום-סרטניים

בנשים מחוסנות לעומת 21 מקרים עם נגעים כאלה בקבוצת האינבר. בקרב המחוסנות היה מקרה אחד של יבלות גניטליות, לעומת 59 מקרים בקבוצת האינבר. תופעות לוואי מקומיות לחיסון היו קלות עד בינוניות ברוב המקרים וכללו כאב, נפיחות, אודם. תופעות לוואי מערכתיות דווחו בשיעור דומה לזה שנצפה אצל מקבלות אינבר: חום מעל 38 נמדד אצל כ-5 אחוז, תופעות לוואי חמורות תועדו ב-0.1 אחוז. הוראת-נגד יחידה: רגישות-יתר מיידית לשמרים או למרכיבים אחרים של התרכיב. מותר לתת את החיסון במקביל לחיסונים שגורמים אחרים. יש להימנע ממתן החיסון לנשים הרות אך אין מניעה לחיתו למניקות. כוון שמדובר בתרכיב לא-חי, אין מניעה לחסן נשים עם מנגנון חיסוני פגום. קבלת החיסון אינה מבטלת את הצורך להמשיך במעקב תקופתי לגילוי סרטן הרחם (PAP). החיסון טרם אושר לשימוש בגברים.

מכיוון שההדבקה ב-HPV מתחילה מוקדם לאחר תחילת הפעילות המינית, מומלץ לחסן את הנערות לפני תחילתה של פעילות זו. הועדה המייעצת לחיסונים (ACIP) בארה"ב ממליצה לחסן את כל הנערות בגילאי 11-12 שנים; ניתן לחסן כבר בגיל 9 שנים וכן נערות/נשים בנות 13-26 שטרם חוסנו. תוכנית החיסון כוללת 3 זריקות של 0.5 סמ"ק לשריר בזמן 0, חודשיים ו-6 חודשים. יש להוסיף לשרירי הדלטואיד או לקדמת היד. התרכיב אושר לשימוש בישראל.

מניעת מחלות מין בשנות האלפיים

למרות שבשנים האחרונות אנו עדים להתקדמות רבה בפיתוח שיטות יעילות לאבחון של רוב מחלות המין (PCR), התקדמו הרבה פחות בתחום המניעה. למרות הפעילות המדעית הנמרצת, חיסון יעיל ובטוח קיים כנגד מחלת מין אחת בלבד (HPV). קיימים חיסונים מוצלחים גם נגד נגיפי דלקת הכבד A ו-B היכולים, בין השאר, להיות מועברים ביחסי מין, אך אלה שייכים לקטגוריה אחרת. לפיכך, הקונדום נותר האמצעי היעיל ביותר למניעת הדבקה במחוללי מחלות מין. אמנם, יעילותו תלויה בשימוש נכון ועקבי והיא גבוהה יותר במחלות החיידקיות מאשר במחלות גניפיות, אך אין אמצעי טוב ממנו למעט התנזרות. בניגוד לדעה הרווחת בציבור, מחוללי מחלות מין יכולים להיות מועברים גם במין פומי ולכן יש להקפיד ולהשתמש בקונדום בכל צורות המגע המיני (נרתיקי, אנאלי ופומי), במיוחד בעת מפגש מיני אקראי ובתחילת מערכת יחסים.

**פרופ' מיכאל דן, היחידה למחלות זיהומיות,
מרכז רפואי וולפסון, חולון ובית הספר
לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב**

דלקת ריאות בקהילה

מניעה אפשרית של דלקת ריאות נרכשת בקהילה והמלצות לטיפול אנטיביוטי

ד"ר דבי בן דוד

דלקת ריאות שנרכשה בקהילה (דנ"ק) מהווה את אחד הגורמים העיקריים לתחלואה ולתמותה בקרב מבוגרים. גורמי הסיכון לתחלואה כוללים גיל מבוגר, מחלת ריאות כרונית, סוכרת, אי ספיקת לב ועישון. במחקר מעקב עוצבה שנערך בארה"ב בקרב 46,237 קשישים, נע שיעור התחלואה בין 18.2/1000 שנות חולה בקרב בני 65-69 ועד ל 52.3/1000 שנות חולה באנשים מעל 85 (Jackson ו- CID 2004).

מתן אנטיביוטיקה מהווה את הגורם העיקרי להתפתחות עמידות לאנטיביוטיקה בקהילה ובבתי חולים. טיפול בזיהומים בדרכי הנשימה מהווה למעלה מ-75 אחוז מכלל מתן האנטיביוטיקה בקהילה, למרות שבמרבית המקרים מדובר בזיהומים נגיפיים. השכיחות של דלקת ריאות

בקרב חולים עם תלונות של זיהום נשימתי נעה בין 5-10 אחוז. שיפור אבחון של דלקת ריאות ומתן אנטיביוטי מושכל, עשויים לצמצם ואף למנוע התפשטות עמידות לאנטיביוטיקה. במהלך השנים האחרונות, פורסמו הנחיות לאבחון וטיפול בדלקת ריאות נרכשת בקהילה (דנ"ק) ע"י איגודים מקצועיים רבים, כולל קבוצות אמריקאיות, בריטיות ואירופאיות. בסקירה זו, אסכס את ההיגיון תוך התמקדות בהבדלים בין הגישות השונות.

אבחון

אבחון דלקת ריאות מבוסס על שילוב של קליניקה וממצאים בצילום חזה. ביצוע צילום חזה חיוני לאישור האבחנה ומומלץ על ידי מרבית האיגודים המקצועיים. במציאות, בשל היעדר זמינות מיידית

של הדמיה בחולים העוברים בירור בקהילה, האבחנה מתבססת רק על קליניקה ובדיקה גופנית ועלולה לגרום לאבחון יתר ומתן אנטיביוטיקה מיותר.

התוויות לאשפוז

אחת ההחלטות המרכזיות בניהול של חולה עם דלקת ריאות, היא קביעת מיקום הטיפול. פחות מ-20 אחוז מהחולים עם דלקת ריאות מאושפדים, אולם עלות הטיפול בחולים אלו מהווה 90 אחוז ויותר מסך ההוצאות השנתיות של דלקת ריאות. במחקרים רבים נמצא, שרופאים נוטים להגזים בהערכה של חומרת המצב ומאשפדים חולים עם דלקות ריאה בדרגת חומרה קלה-בינונית, אשר יכולו לקבל טיפול אנטיביוטי בקהילה. הערכה של חומרת המחלה ע"י סקאלת דירוג כגון

PSI (Pulmonary Severity Score) או CURB, המנבאים את סיכויי התמותה, מהווה כלי עזר אובייקטיבי בהחלטה על צורך באשפוז. Severity score נמוך מצביע על סיכון נמוך לתמותה ונאטר חולים עם פרוגנוזה טובה, המתאימים לטיפול בקהילה. שימוש שגורתי בחדר מיון בסקאלות של חומרת מחלה, הוריד את שיעור האשפוזים של חולים בסיכון נמוך לתמותה, ללא עלייה בשיעור הסיבוכים. האינדקס הבריטי ממליץ על שימוש ב-CURB-65 המחושב על ידי משתנים הניתנים למדידה גם בחדר מיון עמוס: נוכחות בלבול, אורמיה ($BUN > 20 \text{ mg/ml}$), מספר נשימות מעל 30, לחץ דם דיאסטולי מתחת ל-60 mm/Hg וגיל מעל 65. לעומת זאת, חישוב של PSI מחייב מדידה של 20 משתנים ולכן מעשי פחות להערכה שגרתית של חולים עם דנ"ק.

טיפול אנטיביוטי

קיימים הבדלים בהמלצות של איגודים ממדינות שונות לגבי טיפול אנטיביוטי אמפירי. הפערים בגישות עשויים לנבוע משיעור שונה של עמידות לאנטיביוטיקה ומפרשנות שונה של חשיבות פתוגנים אטיפים.

סטריפטקוקוס פנומוניה (*Streptococcus pneumoniae*) מהווה את הגורם השכיח ביותר לדנ"ק. במהלך העשור האחרון, מדווח ממדינות רבות על עלייה בעמידות לפניצילין. שיעור העמידות נע בין 5 אחוז בצפון אירופה, 30-40 אחוז בארה"ב ועד ל-50 אחוז ביפן. המשמעות הקלינית של עמידות לפניצילין אינה ברורה. בסקירה של מחקרים פרוספקטיביים בקרב חולים עם דלקת ריאות שטופלו בביטא לקטם, לא נמצא הבדל בתמותה ובתגובה הקלינית לטיפול בין זנים עם עמידות חלקית לפניצילין (MIC בין 1-2 מ"ג/ליטר) לזנים רגישים לפניצילין. בחיידקים עם עמידות גבוהה לפניצילין (MIC מעל 4 מ"ג/ליטר) מומלץ לא לטפל בתכשירי אנטיביוטיקה מקבוצת ביטא לקטם.

פתוגנים אטיפים מוגדרים כפתוגנים שלא מבודדים בתרבויות רגילות וכוללים כלמידיה פנומוניה (*Chlamydia pneumoniae*), מיקופלסמה (*Mycoplasma pneumoniae*) וליגיונלה (*Legionella*).

השכיחות של דלקת ריאות אטיפית נעה בדיווחים השונים בין 5 ל-20 אחוז. ההבדלים עשויים לנבוע משימוש בשיטות אבחון שונות (כגון סרולוגיה לעומת תרבית או PCR), או עקב הבדלים אמיתיים בשכיחות. במחקר בינלאומי רב-מרכזי שפורסם ב-2007 ע"י Arnold וחב', נבדק שיעור דלקת ריאות משנית לפתוגנים אטיפים. דגימות כיח ממרכזים שונים בצפון אמריקה, דרום אמריקה, אירופה ודרום מזרח אסיה נבדקו בשיטה אחידה במעבדה מרכזית. נמצאה שכיחות של כ-20 אחוז, ללא הבדלים משמעותיים בין האזורים השונים.

אין אחדות דעים לגבי הצורך במתן אמפירי של תכשירי אנטיביוטיקה עם טווח פעולה כנגד חיידקים אטיפים. ההנחיות של האיגודים האמריקאים והקנדים לטיפול בחולים עם דנ"ק, כוללות מתן מקרולידי או דוקסיצילין. לחולים עם מחלות רקע או מאושפזים מומלץ טיפול בקוויטרולון נשימתי או שילוב של ביטא-לקטם ומקרולידי. לעומתם, האיגוד האירופאי והבריטי ממליצים על טיפול בחולים עם דנ"ק ע"י אמוקסיצילין ולחילופין מקרולידי. אין התייחסות נפרדת לחולים עם מחלות רקע. לחולים מאושפזים מומלץ שילוב של אמוקסיצילין ומקרולידי (ע"י האיגוד הבריטי) או טיפול במונותרפיה ע"י ביטא-לקטם בלבד (ע"י האיגוד האירופאי).

לפיכך, ההנחיות שפורסמו בשנים האחרונות בארה"ב וקנדה ממליצות לכלול תמיד גם כיסוי לפתוגנים אטיפים. הנחיות אלו מבוססות על מחקרי עוצבה גדולים שבחנו את ההשפעה של תכשירים שונים על תמותה כעבור 30 יום. בחולים שטופלו עם תכשירי אנטיביוטיקה שכללו גם כיסוי כנגד חיידקים אטיפים נמצאה ירידה בתמותה אולם, בחלק מהעבודות לא ניתן לשלול הטעיות בחידה. לדוגמה, יתכן שחולים קשים יותר טופלו רק בביטא-לקטם ולעומתם חולים עם פרוגנוזה טובה טופלו עם מקרולידיים או קוויטרולונים. במטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה, שכללה 24 מחקרים אקראיים פרוספקטיביים שהשוו בין ביטא-לקטם לבין מקרולידיים או קוויטרולונים, לא נמצא הבדל בתגובה הקלינית ב-2 הקבוצות.

בהתאם לגישה האמריקאית/קנדית, מתן פלודקוויטרולונים נשימתיים מומלץ כאופציה ראשונה הן בטיפול של חולים בקהילה והן לחולים מאושפזים. לעומתם, הגישה האירופאית/בריטית שמרנית יותר וממליצה על מתן קוויטרולונים רק כאשר יש רגישות יתר לביטא-לקטם או טיפול ב-*S. pneumoniae* עם עמידות לפניצילין ברמה גבוהה.

משך הטיפול

משך הטיפול האנטיביוטי בדנ"ק אינו ברור. ההנחיות של מספר איגודים למחלות זיהומיות ממליצות על טיפול אנטיביוטי במשך 7-14 ימים. במהלך השנים האחרונות, פורסמו מספר מחקרים שבחנו את ההשפעה של משך האנטיביוטיקה על יעילות הטיפול. במטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה, נמצאו 15 מחקרים פרוספקטיביים אקראיים שהשוו בין טיפול אנטיביוטי ממושך (7-14 יום) לבין טיפול אנטיביוטי קצר מ-7 ימים. לא נמצא הבדל בתגובה הקלינית בין טיפול אנטיביוטי ממושך לבין טיפול קצר. לטיפול אנטיביוטי קצר מספר יתרונות פוטנציאליים, ביניהם הפחתה בתופעות לוואי, ירידה בעלות, שיפור בהיענות ומניעת התפתחות יציבות לאנטיביוטיקה.

שימוש בביו-מרקרים עשוי לסייע בהחלטה הקלינית על מתן טיפול אנטיביוטי או הפסקת הטיפול.

פרוקלצ'יטונין הינו פרו-הורמון המיוצר ע"י תאים כתגובה לזיהום חיידקי. נמצא קשר בין רמה גבוהה בסרום לבין זיהומים חיידקים. במחקר השוואתי שפורסם ב-2006 על ידי Christ-Crain, חולים שאושפזו עם אבחנה של דלקת ריאות וטופלו על פי רמות פרוקלצ'יטונין בהתאם לפרוטוקול מובנה, הושאו עם קבוצת ביקורת אשר טופלה שמרנית. 85 אחוז מהחולים בקבוצת ההתערבות טופלו באנטיביוטיקה, לעומת 99 אחוז בקבוצת הביקורת. משך הטיפול בקבוצת ההתערבות היה קצר באופן משמעותי לעומת החולים בקבוצת הביקורת (6.8 לעומת 13.1 ימים בהתאמה). לפיכך, שימוש בפרוקלצ'יטונין עשוי לצמצם במידה משמעותית את מתן הטיפול האנטיביוטי ואת משכו בחולים עם דלקת ריאות. יש צורך במחקרים נוספים שיבחנו את היעילות בקרב חולים המטופלים בקהילה וכן עלות-תועלת של שימוש שגורתי ברמות פרוקלצ'יטונין.

מניעה

חיסונים לפנומוקוק ושפעת מהווים את המרכיב העיקרי למניעת דלקות ריאה בקהילה. החיסון המקובל למניעת דלקת ריאות משנית לפנומוקוק במבוגרים הינו חיסון פוליסכרידי. החיסון מומלץ לאנשים מעל 65 שנים או עם מחלות רקע. החיסון נמצא יעיל במניעה של זיהומים חודרניים כגון בקטרמויות ומנינגיטיס. במחקר עוצבה שנערך ע"י Jackson (NEJM 2003), נמצא שיעור נמוך יותר של בקטרמויות בקרב המוחסנים, אולם לא נמצא הבדל בשיעור של התפתחות דלקת ריאות או אשפוזים משנית לדלקת ריאות. משנת 2000 הוחל בארה"ב במתן חיסון מצומד לילדים מתחת לגיל שנתיים. בנוסף ליעילות גבוהה במניעה של זיהומים משניים לפנומוקוק בילדים, נצפתה השפעת "חיסונית עדר" עם ירידה משמעותית בזיהומים חודרניים בקרב מבוגרים.

חיסון ע"י תרכיב מומת מומלץ למניעת שפעת בקרב בוגרים מעל 50. במספר מחקרי עוצבה נצפתה ירידה במספר האשפוזים, אשפוזים בשל דלקת ריאות וירידה בתמותה הכוללת בקבוצת הקשישים שחוסנה לעומת לא מחוסנים.

לסיכום: טיפול אנטיביוטי מושכל בדנ"ק כולל הגבלה של טיפול אנטיביוטי לחולים עם תסנין ריאתי בהדמיה, שימוש בכלים אובייקטיביים ככלי עזר להערכה בצורך באשפוז, בחידה של תכשיר אנטיביוטי עם טווח פעולה צר וטיפול אנטיביוטי קצר.

לאור הגישות השונות הקיימות לטיפול בדנ"ק, יש צורך בכתובת הנחיות מקומיות המתבססות על שיעור העמידות המקומי, שכיחות של זנים א-טיפים ועלות הטיפול.

ד"ר דני בן-דוד, היחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר



רפואת מטיילים

היבטים ישראלים של בעיות עכשוויות

חשיבות היעוץ הבריאותי טרם נסיעה לארצות מתפתחות והצורך במרכז ארצי לטיפול במחלות טרופיות

ד"ר אייל מצר

רפואת מטיילים, מטבעה, היא תחום דינאמי: דפוסי תחלואה יכולים להשתנות במהירות ומחלות זיהומיות חדשות יכולות להופיע. כל אלה צריכים להילקח בחשבון, בעת הגישה לתחלואה

במטייל חוזר.

אחד הקשיים במובן זה הוא מיעוט המידע המקומי שנאסף לגבי מטיילים ישראלים. לאחרונה, נוסף מידע חדש המלמד על היקפי נסיעת ישראלים

לארצות מתפתחות ומידת ההיענות לשימוש באמצעים שונים למניעת תחלואה. כמו כן, סכנות חדשות והערכות מחדשות של סכנות ישנות, מסייעות למתן ייעוץ מיטבי לפני נסיעה לחו"ל.

מהו היקף הנסיעה של ישראלים לארצות מתפתחות?

ידוע, כי מספר יציאות הישראלים לחו"ל עומד על כ-3.5 מיליון לשנה. סקר שבוצע בנובמבר 2007 על ידי חברת גיאוקרטוגרפיה, העלה כי ככל הנראה מספר הישראלים הנוסעים בכל שנה לארצות מתפתחות עומד על כ-160,000. יעדי הנסיעה הנפוצים ביותר הם באסיה - בעיקר תאילנד והודו, ובעקבותיהן דרום אמריקה ואפריקה. למרות שבשנים האחרונות לא נאסף מידע רשמי על יעדי הנסיעה של ישראלים יוצאים, הרי שככל הנראה קיימת עלייה מתמדת בהיקף נסיעת ישראלים לארצות מתפתחות. עדות לכך ניתן למצוא בנתונים סטטיסטיים על כניסת ישראלים למספר מדינות, כאשר בתאילנד, למשל, נצפתה עלייה של כ-30 אחוז מ-2006 ל-2007. החלק הארי של הנוסעים לארצות מתפתחות, יוצאים למטרות תיירות והשאר לנסיעות עסקיות או לשליחויות.

מהסקר שתואר עולה גם כי רק כמחצית מהישראלים היוצאים לארצות מתפתחות פונים ליעוץ רפואי קודם לנסיעה. מרביתם מגיעים לרופא המשפחה, ורק כ-10 אחוז יעברו ייעוץ במרפאת מטיילים. נראה, כי רק חלק מהפונים למרפאות ראשוניות מקבלים הוראה לגבי טיפול בסוגיות חשובות כמו טיפול מונע למלריה. לפיכך, עולה כי הזדמנות חשובה למניעת תחלואה בקרב מטיילים, אינה מנוצלת עד תומה בישראל.

תמותה משנית לנסיעה היא נדירה. מרביתה מיוחסת לתאונות דרכים, לתאונות מסע בעת טיפוס על הרים ולרצח. כמות המידע על תחלואה לא קטלנית, היא דלה ביותר. סיכום המידע שהוצג השנה על כל פנימי הישראלים שנעשו דרך האוויר על ידי חברה מובילה בתחום, העלה כי טראומה היא סיבה חשובה לפינוי רפואי לאחר נסיעה לארצות מתפתחות: 27 אחוז מהפנימיים (רובם עקב טראומה), היו של מטיילים לארצות מתפתחות (המהווים 4.7 אחוז בלבד מכלל הנוסעים הישראלים).

תחלואה זיהומית

ההיקף האמיתי של תחלואה זיהומית ברת מניעה בקרב מטיילים ישראלים אינו ידוע למעשה, אך הוא ככל הנראה אינו מבוטל. אין הכוונה דווקא למחלות הניתנות למניעה על ידי חיסון אלא למצבים אחרים כמו שלשול המטיילים. אם נקיש מהמספרים המצוטטים לרוב בספרות לגבי ההיארעות של שלשול המטיילים (כ-30 אחוז) ואת שיעור אלה שיפתחו שלשול ממושך/כרוני (5-10 אחוז), הרי שיתכן שכמה אלפי מטיילים סובלים מדי שנה משלשולים ממושכים לאחר נסיעה. נסיבות למניעת/צמצום תחלואה זו צריכים להיות

היעד העיקרי של ייעוץ רפואי בטרם נסיעה. יש להדגיש, כי מתן חיסונים מהווה רק חלק אחד של מאמץ מניעתי במטיילים: ביטחון בנסיעה כולל שימוש בקסדות בעת רכיבה על אופנועים, מחלת גבוהים, מין בטוח, כללי בטיחות הנוגעים למזון ומים ומניעת עקיצת יתושים - כל אלה דורשים התייחסות בעת יעוץ שלפני נסיעה. יש לדעת, כי מושגים שגויים אינם נדירים בקרב מטיילים, כגון הדעה כי בעת נסיעה בטיל מאורגן או שהייה במלונות "טובים", אין צורך להקפיד על היגיינת מזון ומים, או הימנעות משימוש בתכשירים דוחי יתושים על ילדים קטנים ותינוקות. הסוגיה של נסיעה עם ילדים קטנים חשובה כפליים, הואיל ובעת ייעוץ שבטרם נסיעה קיימת הזדמנות להשלים את חיסוני הילדות הבסיסיים. אין זה נדיר לראות במרפאות מטיילים הורים, השואלים על חיסון דלקת המוח היפנית לתינוקות הנוסעים להודו, בעוד שסדרות החיסון הראשוניות כנגד טטנס, שיתוק ילדים או חצבת לא ברצו!

ארבו-וירוסים

מחלות שעוברות בעקיצת יתושים הן עדיין אחת מהבעיות העיקריות אליהן נדרשת התייחסות טרם נסיעה. ארבו-וירוסים שונים מהווים איום על מטיילים כמעט בכל היעדים הטרופיים. וכשעה שלמקצת המחלות כגון קדחת צהובה ודלקת המוח היפנית קיים מענה בצורת חיסון, המענה היחיד לשאר המחוללים הוא מינון אישי כנגד יתושים. המחלה הארבווירלית השכיחה ביותר במטיילים חוזרים היא קדחת דנגי (Dengue fever). עם זאת, בעולם המודרני, דפוס תחלואה יכולים לעבור שינויים מהירים. עדות לכך ניתן למצוא בהתפרצות מחלת הצ'יקונגוניה (chikungunya), זיהום ארבווירלי המתבטא לרוב כמחלת חום, פריחה, וכאב/דלקת מפרקים, אך לעתים מוליד להסתמנויות קטלניות של אנצפליטיס או הלם. המחלה התפשטה במהלך 2005 ברחבי האוקיינוס ההודי, מקרים במטיילים דווחו מאוסטרליה ועד ארצות הברית, ותוארה גם העברה מקומית באיטליה.

מלריה

מניעת מלריה הייתה ועודנה אחד היעדים העיקריים של ייעוץ קדם נסיעה. מידע ישראלי שפורסם לאחרונה מסייע בהערכה עדכנית של הסיכון למלריה בשנים מהיעדים הפופולריים ביותר בקרב ישראלים - תאילנד והודו. מהמידע עולה כי הסיכון למלריה בארצות אלה למטיילים הוא ככל הנראה מתחת לסף הסטטיסטי המקובל להמלצת טיפול מונע. התוצאות דומות למידע שנאסף על מטיילים מאירופה ומובילות למסקנה כי טיפול

פרופילקטי לנסועים למרבית היעדים בארצות אלה, אינו נחוץ. היבט אחר של מלריה במטיילים שהוואר לאחרונה בעבודות על מטיילים ישראלים, מתייחס לנשוא של זיהום ב-*Plasmodium vivax*. מעקב לאורך שנים אחר נוסעים ישראלים לאיזור נהר האומו באתיופיה, חשף את היעדר היעילות של כל התכשירים למניעת מלריה במטיילים כולל אטווקואון-פרונוגניל למניעת מלריה מסוג vivax, שהסתמנתה העיקרית היא של התקפי מלריה חודשיים לאחר הנסיעה. מבחינה זו הוכח, כי התכשיר היחיד המהווה מניעה אמיתית ומלאה של מלריה מסוג vivax הוא הפרימאקווין. לפני השימוש בפרימאקווין נדרשת בדיקת דם לשלילת חסר באנזים G6PD ואולם, הקושי האמיתי עבור מטיילים הנדרשים לתרופה הוא טכני, הואיל ואינה זמינה ברוב המקומות.

דרוש: מרכז לטיפול במחלות טפיליות וטרופיות

עם העלייה המתמדת במספר הישראלים הנוסעים לארצות מתפתחות ניתן לצפות כי גם מספר מקרי התחלואה שלאחר נסיעה ילך ויתרבה, תוך העמדת אתגר אמיתי בפני המערכת הרפואית בארץ, במיוחד בכל הנוגע לאבחון ולטיפול במחלות פרוטיות והלמיניות. למרבה הצער, צפויים קשיים מתרבים במובן זה: רבות מהמחלות הטרופיות אינן מוכרות היטב למרבית הרופאים. הייצוג לרפואת מטיילים ורפואה טרופית בקוריקולום של ההתמחויות הן בפנימית והן במחלות זיהומיות, הוא מצומצם. כמו כן, קיים מחסור הן בפרסונל מיומן ומנוסה בפענוח של בדיקות פרוטיות (בעיה כמעט בלתי נמנעת בארצות עם עומס תחלואה טפילית קטן), וכן קיים מחסור בשיטות אבחון מודרניות כולל סרולוגיות ובדיקות המבוססות על חומצות גרעין למחוללים רבים.

מדינת ישראל היא מדינה קטנה וקיום מרכז אחד המתמחה באבחון מחלות טפיליות וטרופיות, יענה על רוב הצרכים. המרכז הארצי לפרוטיות של משרד הבריאות הוא המענה הארצי הנדרש ובתנאי שיזכה לתקציבים ולתמיכה הראויים. תכניות פיתוח שחשיבותן הקלינית היא מיידית (כולל בדיקות PCR למלריה וסרולוגיות הלמיניות נוספות כמו לסטרוניגולואידס) מעוכבות מסיבה תקציבית, וחבל שכן. כמו כן, יש מקום להקמת מרכז ארצי לרפואה גיאוגרפית ומחלות טרופיות, אשר יהווה מענה קליני ברמה הארצית לכל נושא התחלואה שלאחר נסיעה.

ד"ר אייל מלצר, היחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר



מחלות זיהומיות במדוכאי חיסון (לא כולל חולי איידס)

**סקירת המחלות הזיהומיות בחולים
בעלי מערכת חיסון מדוכאת וטיפולים
אפשריים**

ד"ר רות אורני-וסרלאוף

כנגד מרבית המיקרואורגניזמים (חיידקים, וירוסים, פטריות וטפילים). גם לאוכלוסיית החיידקים המצפה את גופינו, יש תפקיד חשוב בהגנה עליו, ע"י תחרות עם חיידקים אלימים יותר, על אתרי קשירה ומוזון. כל חולה שבו אחד או יותר ממנגנוני החיסון לקוי, סובל מדיכוי חיסוני. הסיכון לזיהומים תלוי בעומק הדיכוי החיסוני. דיכוי חיסוני מקסימלי נצפה בתקופה הראשונה לאחר השתלות ממוח עצם, כאשר מערכת החיסון של החולה

מ ערכת חיסון תקינה מגינה על גופנו מרוב גורמי המחלות הזיהומיות, ע"י שימוש משולב בכל מרכיבי-הגנה על משטחים (עור וריאות), תאים (לימפוציטים, גרנולוציטים, מאקרופאגים וכו') וגורמים מומסים (נגדנים, חלבונים המשלים, ציטוקינים וכו'). מצב גופני טוב, מצב תזונתי אופטימלי, כיסוי עור וריאות יעיל ותפקוד איברים תקין, ביחד עם תפקוד תקין של מרכיבי החיסון התאי וההומורלי, מספקים הגנה

מ

נהרסת ע"י טיפול כימותרפי מסיבי, ומערכת החיסון המושתלת טרם נקלטה. בהמשך, רמת החיסון עולה עם הזמן, עד לשלב בו אינו זקוק לתרופות והדיכוי החיסוני הוא מזערי. לעומת זאת, מושתלי איברים יקבלו תרופות כנגד דחייה כל תקופת ההשתלה והם יישארו מדוכאי חיסון ברמה התלויה בסוג ובכמות התרופות.

כמות המטופלים בטיפול מדכאי חיסון בגלל השתלות איברים, השתלות מוח עצם, גידולים ממאיים המטולוגיים וסולידיים ומחלות דלקתיות אוטואימוניות, גדלה בהתמדה מאז השתלת הכליה הראשונה שנעשתה ב-1954. הדיכוי החיסוני יכול להיות קצר (כימותרפיה), מס' חודשים (השתלות מוח עצם) או קבוע (השתלות איברים, אימונוסופרסיה).

זיהומים הם גורם התחלואה והתמותה העיקרי בחולים מדוכאי חיסון. כדי לאפשר טיפול במחלה הגורמת לדיכוי החיסוני (כגון ממאירות המטולוגיות), או לאפשר טיפול שבעצמו גורר דיכוי חיסוני (כגון טיפול כימותרפי), צריך להציע לחולה הגנה טיפולית מיטבית כנגד הזיהומים שהוא עלול לפתח. כתוצאה מגידול האוכלוסיה מדוכאת החיסון, הגזר מאיכות ואורך החיים המשתפרים כל הזמן, מתגלים זיהומים אופורטוניסטים חדשים לבקרים. יש צורך במעקב צמוד, צפיית סיבוכים מראש, וטיפול בתחילת כל זיהום.

עקרונות האבחון והטיפול בזיהומים במדוכאי חיסון

- גורמי הזיהומים בחולים אלו מגוונים וכוללים מיקרואורגניזמים הגורמים לזיהומים גם באוכלוסיה הבריאה ובנוסף מיקרואורגניזמים הגורמים זיהומים אופורטוניסטים. כך, שדלקת ריאה בחולים אילו יכולה להגרם מהחיידקים השכיחים בקהילה (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*) או כתוצאה ממיקרואורגניזמים אופורטוניסטים הפוגעים רק במדוכאי חיסון כמו: *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia*, *Rodococcus equi*, *Legionella*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, CMV, VZV (Respiratory syncytial virus) RSV.
- התגובה הדלקתית הנגרמת בעקבות חדירת מיקרואורגניזמים לגוף, פגועה בחולים מדוכאי חיסון. לכן, הסימנים הקליניים הקשורים למחלה הם לעיתים דלים ולא אופייניים וכך גם הסימנים הרנטגניים. זו הסיבה לכך שפעמים רבות, החולה מאובחן רק כאשר המחלה כבר ממושטת.

- יצירת נוגדנים והיפוך סרולוגי (Seroconversion) בחולים מדוכאי חיסון הם איטניים מהרגיל. לכן, בדיקות סרולוגיות אינן אבחנתיות למחלה חריפה ויש להשתמש בבדיקות לגילוי המזהם עצמו (תרביית), או לגילוי אנטיגן שלו (IF, ELISA), או שימוש בשיטות מולקולריות לגילוי מזהם ספציפי מהדם או מרקמה נגועה כגון PCR (Polymerase chain reaction).

- שינויים אנטימניים לאחר ניתוחי השתלה, משנים את הסימנים הקליניים במושתלי איברים. לעיתים קרובות, דרושות בדיקות הומייה כמו CT ו-MRI כדי לראות עדות לתהליך זיהומי באיבר המושתל או סביבו.

- לאבחנה מיקרוביולוגית ספציפית יש צורך לעיתים לבצע ביופסיות לבדיקות היסטופאתולוגיות ומיקרוביולוגיות. יש לבצע את הבדיקות בתחילת המחלה, לפני שהמחלה מתקדמת ואין אפשרות לבצע פרודורות מסוג זה. בדיקות אילו משפרות את הסיכוי לאבחנה נכונה וטיפול מוצלח, ומקטינות את הסיכון שבטיפול רחב טווח.

- יש לקחת בחשבון תגובות צולבות בין התרופות הרבות שהחולה מקבל, ריבוי התרופות האנטי-מיקרוביאליות וכל תופעות הלוואי שלהן.

- בבחירת הטיפול יש לקחת בחשבון שינויים של מיקרואורגניזמים לאנטיביוטיקה עולה בשנים האחרונות, בעיקר בחולים הקשורים למערכת הבריאות (אשפוז בבתי חולים, ביקור במרפאות לעיתים קרובות), דוגמת החולים מדוכאי החיסון.

- לעיתים, יש לשלב כירורגיה בטיפול בזיהומים (הטרייה), כיוון שטיפול אנטיביוטי בלבד אינו מספיק.

- לפעמים, יש צורך להפסיק את הדיכוי החיסוני על מנת לאפשר ריפוי מהמחלה הזיהומית (ולהציל את חיי החולה). טיפול זה עלול להחמיר את המחלה היסודית, להגביר דחיית שתל או אף להביא לאיבוד האיבר המושתל.

טיפול מונע

מכל הסיבות שהובאו לעיל, ברור שבמדוכאי חיסון קשה לטפל בזיהומים ויש להתרכז במניעתם. הטיפול המונע מותאם לחולה ולרמת הדיכוי החיסוני שלו וכולל:

- הכנת חולה ע"י אבחון וטיפול במחלות זיהומיות לפני השריית הדיכוי החיסוני (דוגמת טיפול שניניים, שחפת, טפילים) - (לא תמיד אפשרי).
- מתן חיסונים לפני השריית הדיכוי החיסוני. לעיתים, במיוחד לפני השתלת איברים סולידיים החיסוניות טובה יותר וניתן לחסן אף בחיסונים חיים מוחלשים ולהשלים חיסונים אחרים.

לאחר השריית הדיכוי החיסוני יש לתת בצורה קבועה חיסונים מומתים או מרכיבים של הפתוגן בלבד, כנגד מחלות זיהומיות שונות (שפעת, פנימוקוק וכו') או מעקב צמוד אחרי פרוטוקול חיסונים מתאים למחלה.

- הדרכה למניעת חשיפה לזיהומים בזמן אשפוז (ריחצה וחיטוי, שימוש במסכה, בידור לפי הצורך).

- הדרכה למניעת חשיפה לזיהומים בקהילה (מניעת מגע עם חולים במחלות זיהומיות מדבקות, מניעת מחלות המועברות ע"י בעלי חיים, וכו').

- מתן טיפול אנטיביוטי מונע, לפי פרוטוקולים מקובלים לרמת הדיכוי החיסוני (כנגד PCP או CMV או HSV).

- מתן טיפול אנטיביוטי מונע או טיפול בנוגדנים ספציפיים למחלה זיהומית, אליה נחשף מדוכאי החיסון, במטרה למנוע התפרצות קלינית (דוגמת שחפת, אבעבועות רוח, חצבת ועוד).

- מתן טיפול אנטימיקרוביאלי סופרסיבי לחולה שעבר התפרצות של מחלה זיהומית רדומה בזמן הדיכוי החיסוני, כל זמן שהוא נמשך (כמו טיפול כנגד HSV, VZV).

זיהומים בחיידקים

בתקופה של דיכוי חיסוני עמוק או בתקופה המידית לאחר השתלה (טבלה 1), חיידקים אירוביים גרם חיוביים או גרם שליליים הם גורמי הזיהומים. בשלב זה יש נוק לעוד (נגעים, עירויים) וליריות (מוקוזיטס) עקב הטיפול, וכן ניטרופניה קשה. מקורות חדירה אפשריים כוללים את העור דרכו חודרים חיידקים כמו *Coagulase negative Staphylococcus* או *Staphylococcus aureus*. המעי הפגוע הוא מקור לחיידקים גרם שליליים כמו, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* ועוד. אתרי הזיהום השכיחים הם דם, ריאות ומערכת העיכול (*enterocolitis*).

שלשול שכיח בזמן מוקוזיטס קשה בגלל הנזק המקומי ליריית המעי, כתוצאה מטיפול או מ-GVHD (Acute graft versus host disease), בשל רגישות לתרופות וגם בגלל זיהומים. הזיהום השכיח ביותר הוא *Clostridium difficile* associated diarrhea, אך גם מזהמים אחרים יכולים לגרום לשלשול (חיידקים, וירוסים, פטריות, טפילים ומיקובקטריות), בשלבים של דיכוי חיסוני ממושך יותר.

חולים עם דיכוי חיסוני ממושך כתוצאה מדיכוי הומורלי ותאי, ירידה ברמת הנוגדנים, הפרעה באופוסטוציה ובפעילות מאקופאגים, או במצב לאחר כריתת טחול, סובלים מזיהומים, הנגרמים

ע"י חיידקים עם קפסולה כמו *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*. בחולים עם מחלת חום וניטרופניה יש להתחיל מידית בטיפול אנטיביוטי אמפירי המקטין את התמותה. הטיפול כולל שילוב של אנטיביוטיקה, אם כי ניתן להשתמש גם באנטיביוטיקה רחבת טווח בודדת. על מנת להוריד שכיחות זיהומים אילו יש הממליצים לתת טיפול אנטיביוטי מניעתי בפלואורוקינולונים בתקופת דיכוי חיסוני עמוק.

זיהומים במיקובקטריה

זיהומים אלה נחלקים להתלקחות שחפת הנגרמת ע"י *Mycobacterium tuberculosis* ומחלות הנגרמות ע"י *atypical mycobacteria*. מומלץ לבדוק כל מועד לטיפול מרכז חיסון ע"י תבחין PPD רצילום חזה, לגילוי שחפת ישנה, פעילה או רדומה ולטפל בה.

זיהומים בפטריות

הסיכון לזיהום פטרייתי עולה ככל שעולה רמת הדיכוי החיסוני ולכן הסיכון גבוה לאחר השתלת אברים. נהוג לחלק את הפטריות לפי המבנה שלהן והמחלות שהן גורמות לשמרים (yeast) ועובשים (Molds).

זיהום בשמרים (Candidiasis)

גורמי סיכון לזיהום פולשני בקנדידה הם נטרופניה עמוקה וממושכת, שימוש באנטיביוטיקה רחבת טווח, נזק לרידיות, אי ספיקת איברים וקולוניזציה קנדידה באתרים שונים בגוף. זיהום בקנדידה יכול להיות מקומי (עור ורידיות) או ממושט כולל אלה דם וריעה של איברים כמו כבד וטחול. פריחה מאקולופולרית יכולה להיות עדות ראשונה לקנדידיאזיס ממושט.

בחולים עם דיכוי חיסוני עמוק מקובל לתת טיפול מונע באזול (Fluconazole). טיפול זה הפחית משמעותית את התחלואה והתמותה מקנדידיאזיס, אך גם העלה את שכיחות הזיהומים מקנדידות עמידות לתרופה זו כמו *C. krusei*, *C. glabrata*. חולים נטרופנים שאינם מטופלים בטיפול מונע אנטי-פטרייתי ומפתחים חום ועלייה בתפקודי כבד, חשודים לקנדידיאזיס ממושטת עם תסחיפים ספטיים בכבד ובטחול (hepaosplenic candidiasis).

זיהום בעובשים

זיהומים בעובשים כגון *Aspergillus*, *Fusarium*, *zygomycetes* אופיינים לדיכוי עמוק חריף או ממושך של מערכת החיסון, כמו לאחר השתלת מוח עצם עם קליטה מאוחרת של השתל, טיפול לרחיית השתל וזיהום בו זמנית ב-CMV. זיהום

בעובשים מתפתח בעקב בריאות, בסינסיס במערכת העצבים המרכזית ובעור. בשל העלייה בשימוש בווריקונול לזיהום באספרגילוס, חלה לאחרונה עלייה בשכיחות זיהומים הנגרמים על ידי עובשים עמידים לווריקונול, כמו משפחת הזיגומיצטים.

PCP (*Pneumocystis carinii pneumonia*)

זיהום ב-*Pneumocystis jirovecii* מתפתח בחולים העוברים השתלות אברים, אלו המטופלים בטיפול כמותרפי וסטראוידים. פתוגן זה שהיה מקובל כפרוטוזואה, לאחרונה הוגדר כפטרית. המחלה מתבטאת בדלקת ריאות אינטרציטאלית סוערת. בחולים עם דיכוי רציני של מערכת החיסון מקובל לתת טיפול מונע ב-Trimethoprim/Sulfamethoxazole.

זיהומים נגיפיים

אותם נגיפים הנגרמים למחלה קלה וחולפת באנשים עם מערכת חיסון תקינה, עלולים להיות קטלניים בחולים עם מערכת חיסון מדוכאת, בעיקר דיכוי בחיסון התאי.

נגיפים ממשפחת ההרפס (CMV, EBV, HSV, VZV, HHV7, HHV8) עלולים להתלקח, ובניגוד לאנשים עם מערכת חיסון תקינה בה התלקחות חסרת תסמינים, בחולה עם דיכוי חיסוני הם עלולים לגרום למחלה חזרת וקשה. זיהום עם נגיפים אילו גורם להחמרת הדיכוי החיסוני.

HSV (*Herpes simplex virus*)

באנשים עם מערכת חיסון תקינה HSV גורם ל-*Herpes labialis* הנגרם בעיקר ע"י HSV type I ו-*Herpes genitalis* הנגרם בעיקר ע"י HSV type II ואנצפליטיס.

בחולים מדוכאי חיסון, המדובקים בנגיפים אלו, נצפות התפרצויות תכופות המתבטאות בנגעים רבים ורגישים יותר, לתקופות ארוכות. לכן, מקובל לתת טיפול מונע ב-Acyclovir בחודשים הראשונים לאחר השתלות.

CMV (*Cytomegalovirus*)

באנשים עם מערכת חיסון תקינה, CMV גורם למחלת חום, הגדלת בלוטות, הפרעה בתפקודי הכבד. ההחלמה עצמונית. בחולים מדוכאי חיסון המחלה נגרמת לא מידה ראשוני כמו באנשים בריאים, אלא מהתלקחות הנגיף. הביטוי הקליני שונה וכולל מחלת חום, פנימוניטיס, אנטריטיס, הפטיטיס, רטיניטיס, אנצפליטיס ודיכוי מוח עצם. במושתלי איברים הפגיעה העיקרית היא באיבר המושתל (כליה, כבד, ריאה וכד'). הדיכוי החיסוני שגורם הנגיף מגביר זיהומים משניים בחיידקים ופטריית.

הסיכון לפתח מחלת CMV עולה בחולה סרו-שלילי המקבל שתל מתורם סרו-חיובי, בחולים בהם נמדדת רמת נגיף גבוהה ברם, כשהשתל עם

רמת התאמה לא מירבית, גיל מבוגר, כשניתן טיפול מקדים להשתלה בהקרנה כל גופית (TBI), או טיפול בשתל מוח עצם מניקה מלימפוציטים T עם CD34 וב-GVHD חריף. מקובל היום למנוע מחלת CMV בתקופה הראשונה שלאחר השתלה (3 חודשים לפחות ע"י טיפול מונע ב-GCV (Ganciclovir) או Valgancyclovir או ע"י טיפול מקדים, בעזרת מעקב שבועי אחרי רמת הנגיף ברם ומתן טיפול בעליית הרמה, עוד טרם יתגלו סימנים קליניים במטופל (Preemptive therapy).

HHV6,7,8 (*Human Herpesviruses*)

התלקחות של HHV6 נצפית ב-40-60 אחוז ממושתלי מוח עצם כשלושה שבועות אחרי השתלה, אך המשמעות הקלינית של תופעה זו לא ברורה. במיעוט החולים המחלה עלולה להתבטא בפריחה, חום, דלקת ריאות אינטרסטיציאלית, אנצפליטיס או דיכוי מוח עצם. טיפול בנוגדנים מונקלונליים כנגד CD3 ו-GVHD מעלים את הסיכון להתלקחות והתפרצות אנצפליטיס. מכיוון שזיהום זה גורר דיכוי חיסוני בעצמו, הוא חושף את החולה לזיהומים נגיפיים אחרים כמו CMV או EBV.

התלקחות של HHV7 בתקופה הראשונה לאחר השתלת מוח עצם, קשורה כנראה לקליטת שתל ארוכה מהרגיל, אך תפקידו אינו ברור. התלקחות או הדבקה חדשה ב-HHV8 נצפתה בחולים לאחר השתלת מוח עצם אך המשמעות הקלינית אינה ברורה.

EBV (*Epstein-Barr virus*)

התלקחות EBV במדוכאי חיסון שכיחה, אך תחלואה נלווית נדירה ונצפית בזמן דיכוי חיסוני ניכר. ספקטרום הזיהום כולל עלייה בהפרשת הנגיף בדרכי הנשימה העליונות ללא תסמינים, תסמונת לא ספציפית עם חום וניטרופניה, Oral hairy leukoplakia, אנמיה אפלסטי, מנינגואנצפליטיס, Post Transplantation TLD (Lymphoproliferative Disorder).

PTLD יכול להופיע כמחלה קלה עד סוערת המתבטאת במחלה נדולרית מקומית עד להתפתחות לימפומה ממושטת. בתחילת המחלה, יכולה להופיע תסמונת דמוית מונוקלאוזיס אך בהמשך תתכן מעורבות של מערכת העיכול (25 אחוז), עם סיכון מוגבר לדמם והתכייבות, מעורבות מערכת עצבים מרכזית (10 אחוז) או מחלת בלוטות עם לחץ מקומי. PTLD נובע מפרוליפרציה של תאי B פוליקלונליים או מונוקלונליים, בדר"כ ממקור התורם, כתוצאה מכשלון חיסוני של תאי T מחוסנים כנגד EBV בחולה. שכיחות המחלה עולה עם קבלת שתל ללא התאמה מירבית, שתל שהוצא ממנו תאי T, טיפול מדכא חיסון ב-ATG (antithymocyte globulin) או נוגדנים

טבלה 1. אבחנה מבדלת של תסמונות קליניות ספציפיות במושגלי מוח עצם לפי רמת הדיכוי החיסוני, שהיא מאקסימלית בתקופה שלפני קליטת מוח העצם החדש, ביונית בתקופה הראשונה לאחר הקליטה ויורדת לאחר שלושה חודשי השתלה

תסמונת / עיתוי	לפני קליטת מוח עצם (כ-3 שבועות)	מיד לאחר קליטת מוח העצם (3 שבועות - 3 חודשים)	מאוחר לאחר קליטת מוח עצם (< 3 חודשים)
מוקדיטים	Chemotherapy, HSV, Streptococci, Candida spp., Acute GVHD	HSV, Streptococci, Candida spp., Acute GVHD	HSV, Candida spp., Chronic GVHD
דלקת ראות ממוקמת	Bacteria, molds, pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage	Bacteria, Aspergillus spp., PCP, Legionella, Nocardia, MTB, MAC, tumor relapse	Bacteria, Aspergillus spp., PCP, Legionella, Nocardia, VZV EBV associated lymphoma, pulmonary calcinosis
מפושטת	Chemotherapy, Respiratory viruses, HSV, Acute GVHD, pulmonary edema, radiation pneumonitis, alveolar hemorrhage, ARDS, hypersensitivity drug reaction, idiopathic interstitial pneumonitis, leucoagglutinin reaction	CMV, PCP, Respiratory viruses, Legionella, Mycoplasma, Cryptococcus, adenovirus, MTB, MAC, Acute GVHD, radiation pneumonitis, hypersensitivity drug reaction, VOD	Chronic GVHD, EBV- associated lymphoma, ARDS, hypersensitivity drug reaction, alveolar proteinosis, radiation pneumonitis, idiopathic interstitial pneumonitis, bronchiolitis obliterans
סינוסיטים	Bacteria, molds, respiratory viruses	Bacteria, molds, respiratory viruses	Bacteria, molds, respiratory viruses
בקטרמיה	Bacteria, Candida spp.	Bacteria (especially coagulase negative Staphylococci), Candida spp.	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitides
הלם (כולל הלם ספטי)	Bacteria (A-Streptococci, Pseudomonas aeruginosa), anaphylaxis, adrenal insufficiency, cardiovascular complication	Same as for the preengraftment period	Same as for the preengraftment period
חום ללא סימנים ממקמים	Bacteria, HSV, Respiratory viruses, CDC, tumor fever, drug fever, adrenal insufficiency, acute GVHD, heart failure, pulmonary emboli, other organ infarction (spleen, cardiac)	Bacteria, CMV, adenovirus, PCP, molds, CDC, Respiratory viruses, acute GVHD, drug fever	CMV, VZV, EBV, PCP, molds, encapsulated bacteria, chronic GVHD, drug fever
שלשול/ קוליטיס	Bacteria (C. difficile, C. septicum), Candida spp., drug toxicity, acute GVHD, bleeding, bowel infarction	Bacteria (C. difficile, C. septicum), CMV, enteroviruses, drug toxicity, acute GVHD, bleeding, infarction	EBV, rare drug toxicity, chronic GVHD, bleeding, infarction
מערכת עצבים מרכזית מחלה מקומית	Bacteria, molds, Candida spp., stroke, drug toxicity	Bacteria, Toxoplasmosis, molds, tumor relapse, drug toxicity	Bacteria, molds, PML, tumor relapse, drug toxicity
מחלה מפושטת	Bacteria, HSV, Candida spp., drug toxicity	HHV-6, CMV, Cryptococcus spp., drug toxicity	VZV, drug toxicity
הפטיטים	Bacteria, HSV, CDC, VOD, drug toxicity, acute GVHD, conditioning regimen	HHV-6, CMV, HSV, PCP, CDC, VOD, drug toxicity, acute GVHD, conditioning regimen	HBV, HCV, VOD, drug toxicity, chronic GVHD
אזופגיטיס	Candida spp., HSV, drug toxicity	CMV, drug toxicity	Drug toxicity
ציסטיטיס המורגית	Adenovirus, Cyclophosphamide toxicity	CMV, adenovirus, cyclophosphamide toxicity	BK/JC virus
נפריטיס	Bacteria	CMV, adenovirus	BK/JC virus
נגעים עוריים	Bacteria, HSV, Candida spp., molds, acute GVHD, drug toxicity	Bacteria, Candida spp., molds, CMV, HHV-6, atypical mycobacteria, acute GVHD, drug toxicity	VZV, molds, acute GVHD, drug toxicity
פגיעה בעיניים	Candida spp., molds	CMV, PCP, Toxoplasmosis	VZV
דיכוי מוח עצם	CMV, HHV-6, graft failure, acute GVHD, drug toxicity	CMV, HHV-6, graft failure, acute GVHD, drug toxicity	Parvovirus, CMV, HHV-6, graft failure, acute GVHD, drug toxicity

HSV: Herpes simplex Virus, GVHD: Graft versus host disease, PCP: *Pneumocystis carinii* pneumonia, MTB: *Mycobacterium tuberculosis*, MAC: *Mycobacterium avium* complex, VZV: Varicella zoster virus, EBV: Epstein-Barr virus, CMV: Cytomegalovirus, ARDS: Acute respiratory distress syndrome, VOD: veno-occlusive disease, CDC: chronic disseminated candidiasis, PML: progressive multifocal leukoencephalopathy, HHV-6: Human herpes virus 6, HBV: Hepatitis B virus, HCV: Hepatitis C virus



מולטיפוקאלית מתקדמת (PML) עם נגיף ה-JC. התלקחות של HBV (Hepatitis B virus) ו/או HCV (Hepatitis C virus) לאחר השתלות שכיחה, ובמושגלי כבד עלולה לגרום לנזק מצטבר לשתל, ברומה למחלה היסודית עד להתפתחות צירורים חוזרת כבר שנה לאחר ההשתלה. בחולים עם HBV נהוג לפיכך לטפל מניעתית בנסיוב היפראימוני (HBIG) וב-lamivudine.

זיהומים בטפילים

הזיהום הנפוץ בארצות מפותחות בטפילים הוא Toxoplasmosis. באזורים אנדמיים, יש סיכון להדבקה והתפתחות זיהום ב-Strongyloidiasis, Cryptosporidiosis, Leishmaniasis, Trypanosomiasis. ניתן לבדוק הדבקה טרם הטיפול מדאא החיסון ולחלק מהמחלות קיים טיפול ספציפי יעיל.

לסיכום

הסיכון לזיהומים עולה בזמן הדיכוי החיסוני, אך הסיכון לאבחנה של הגורם המזהם בזמן החשד הקליני ולפני תחילת הטיפול, הוא נמוך מאד.

מהלך של מחלות זיהומיות בחולים מדוכאי חיסון הוא לעיתים סוער בהרבה ממהלך אותו זיהום באדם עם מערכת חיסון תקינה. הסימנים הקליניים של המחלה אינם אופייניים והאבחנה המבדלת היא רחבה וכוללת מזהמים שכיחים ואופורטוניסטים ומחלות אחרות.

לכן, הטיפול בחולים מדוכאי חיסון דורש עבודת צוות. הצוות כולל אחיות יעודיות, ורופאים מומחים מכל התחומים, המקיימים קשר הדוק ותמידי זה עם זה. הצוות צריך לספק מענה לכל בעיה שמתעוררת בזמן אמת. הזמן שחולף מהחשד הקליני לזיהום ועד לביצוע כל הבדיקות הנדרשות והתחלת הטיפול, צריך להיות קצר ביותר. בדיקות הדמיה, ביצוע ביופסיות ובדיקות אחרות הנדרשות לאבחון, צריכות להיעשות בתוך הזמן הקצר ביותר האפשרי. אבחנה מהירה וטיפול יעיל יכולים להציל חיים.

שיתוף פעולה כזה הביא לכך שמוות מספסיס בחולה מדוכאי חיסון, הוא אירוע נדיר כיום, מה שמאפשר טיפול אגרסיבי יותר במחלות היסודיות עם סיכויי החלמה טובים יותר. כמובן שהמחיר לכך הוא זיהומים עם פאתוגנים חדשים ולא מוכרים.

תפקיד המומחה למחלות זיהומיות הוא להכיר את הדיכוי החיסוני, לדעת מה רמת הסיכון לזיהומים השכיחים והנדרשים במצבים אלו ולהכיר הטיפוליים הקיימים. הוא גם יכול לתרום להכנת החולה טרם הדיכוי החיסוני ולמניעת זיהומים בהמשך.

**ד"ר רות אורני-וסרלאוף, רופאה בכירה
ביחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי
ע"ש סוראסקי, ת"א**

מונוקלונליים כנגד תאי T (הניתנים למניעת דחיית השתל ו-GVHD). אבחנה נעשית על ידי מעקב אחרי רמות הנגיף בדם או ביופסיה מבלוטות נגועות. הטיפול כולל מלבד אציקלויור, הפסקת הפחתת הדיכוי החיסוני במידת האפשר ו/או טיפול מקובל כנגד לימפומה.

(Varicella zoster virus) VZV

התלקחות של VZV שכיחה במושגלי מוח עצם ואיברים וגם במדוכאי חיסון אחרים. הזיהום יכול להתבטא בפרחה שלפוחיתית לאורך דרמטום (שלבכת חוגרת), אך גם להתפשט ולגרום למחלה סיסטמית מסכנת חיים בעיקר במושגלי מוח עצם בשנה הראשונה לאחר ההשתלה. הסיכונים הידועים כוללים התפשטות עורית של המחלה, כאבים (neuralgia) פוסט-הרפטיים, צלקות, זיהום בקטריאלי משני, מעורבות מערכת העצבים המרכזית ואפילו מוות.

במדוכאי חיסון זיהום ב-VZV ארוך יותר עם הבראה איטית. גורמי סיכון להתפרצות VZV כוללים אירוע קודם טרם השתלה, טיפול מונע דחייה מוגבר (TBI, ATG) וממאירות המטולוגית. סיכון מוגבר להתפשטות המחלה נצפה בזמן טיפול כנגד GVHD חריף, בעוכחות ירידה חמורה בספירת לימפוציטים. טיפול מונע ב-Acyclovir לאחר השתלת מוח עצם מוריד את הסיכון לתחלואה בשנה הראשונה לאחר השתלה. בזמן התפרצות המחלה הטיפול במינון גבוה של Acyclovir ונגזרותיו הינו יעיל.

Adenovirus

העברת נגיף אדנו מאדם לאדם נעשית ע"י זיהום נשימתי טיפתי או מעבר פקאלי-אורלי. הסיכון למחלה סוערת הוא בעיקר בחולים עם GVHD לאחר השתלת מוח עצם. הנגיף עלול לגרום לפנאומוניטיס, נפריטיס, קולריטיס וציסטיטיס המורגיים. תוארה גם נשאות חסרת תסמינים בדרכי נשימה עליונים.

Respiratory viruses

Respiratory syncytial virus (RSV), Influenza, Parainfluenza, Rhinovirus, Human Metapneumovirus - כולם יכולים לגרום למחלה קשה של מערכת הנשימה במדוכאי חיסון. חומרת המחלה תלויה בעומק הדיכוי החיסוני.

נגיפים אחרים

לאחר השתלת מוח עצם, מאבד המושגל את הזיכרון החיסוני ולכן חשוף למחלות כמו חצבת, חזרת, אדמת, זיהום ב-Parvovirus B19, נגיף BK/JC. הביטוי הקליני יכול להיות אנמיה קשה בזיהום עם Parvovirus B19, ציסטיטיס המורגית ממושכת בזיהום עם נגיף ה-BK, או לאוקאנצפלופתיה



תרופות
אנטיביוטיות

לאן?

על רקע המחסור באנטיביוטיקות חדשות יעילות נגד חיידקים גרם חיוביים ושליליים עמידים, בולטות מספר תרופות חדשות

ד"ר נתי קלר

האחרון של המאה העשרים:
Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*
(MRSA), Vancomycin resistant enterococci
(VRE), Vancomycin intermediate
Staphylococcus aureus (VISA)
בשנים האחרונות, הופיעו גם חיידקים גרם שליליים
עמידים לכל התרופות האנטיביוטיות הרשומות,
כולל תרופות מקבוצת ה-Carbapenem. כתגובה חל
פיתוח של תרופות חדשות, בתחילה כנגד חיידקים
גרם חיוביים (Linezolid, Daptomycin) וכנגד
חיידקים גרם שליליים וחיוביים (Tygecycline).
בסקירה זו, אדון בשתיים מתרופות אלו,
המכונות כנגד חיידקים גרם חיוביים Linezolid
Daptomycin.

Daptomycin

דפטומיצין פותחה על ידי חברת אלי לילי בשנת
1980 ונשמרה ללא שימוש, עד שבשנת 1997
נקנתה הנוסחה על ידי חברת Cubist ונרשמה על
ידי ה-FDA בשנת 2003.
התרופה הינה תוצר התססה של *Streptomyces*
roseosporus. מבנה התרופה הינו של ליפופפטיד
ציקלי. מנגנון הפעולה מאופיין בהרס הממברנה
על ידי יצירה של תעלות בתוכה. תהליך זה תלוי
בנוכחות יוני סידן וגורם לדפולריזציה של הממברנה

ה צורך בפיתוח תרופות אנטיביוטיות חדשות
עולה, בעיקר בשל התפתחותם המהירה
של חיידקים עמידים. עם זאת, לאחרונה
הפחיתו מרבית חברות התרופות בצורה משמעותית
את המשאבים המושקעים לצורך פיתוח תרופות
אנטיביוטיות חדשות.

המאה העשרים הייתה תור הזהב של פיתוח
תרופות אנטיביוטיות, בה פותחו כ-270 תרופות
אנטיביוטיות, על בסיס 11 מנגנוני פעילות שונים.
לעומת זאת, בין 1998-2008, רק 12 תרופות
אנטיביוטיות בעולם קיבלו אישור שיווק, כאשר
10 מתוכן הינן שיפור של מנגנונים קיימים ושתיים
בלבד בעלות מנגנון פעולה חדש. מתוך השתיים,
תרופה אחת הינה תרופה ישנה עם התכונות למנגנון
פעולה חדש. צמצום זה נובע מהזמן הקצר החולף
בין פיתוח תרופה להופעת עמידות, מכך שגודל
שוק התרופות האנטיביוטיות קטן יחסית לגודל
השוק של תרופות אחרות בשלושת השווקים
העיקריים (יפן, ארה"ב ואירופה).

כל זה הוביל לכך, שבשנת 2008 אנו עומדים
בפני שוקת שבורה ומחסור בתרופות אנטיביוטיות
לטיפול בזיהומים בעיקר במערכות האישפוזיות,
אך גם במערכת האמבולטורית.
הבעיות העומדות לפנינו לפי סדר הופעתן הן
הופעתם של חיידקים גרם חיוביים עמידים בעשור

החידקית. כתוצאה מתהליכים אלו, נוצרת דליפה של תוכן החידק החוצה. טווח הפעילות של התרופה הינו כנגד חיידקים גרם חיוביים בלבד וכולל Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, *Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*, *Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* וזנים עמידים לדפטומיצין הופיעו תוך כדי טיפול בתרופה, אך אירועים אלו נדירים ביותר.

פרמקוקינטיקה

בשל גודל המולקולה ומסיסתה התרופה ניתנת רק תוך וירידית. לתרופה פעילות בקטריצידיה מהירה יותר מאשר לוונקומיצין.

מנגנון ההרג של התרופה מבחינה פרמקודינמית הינו מסוג של Concertation dependent killing כאשר הפרמטרים הפרמקוקינטיים לצפי של פעילות הינם חישוב ה-C_{max}/MIC או AUC/MIC. כ-60 אחוז מהתרופה מפונה כלייתית ולכן יש להתאים את המינון במקרים של אי ספיקת כליות. לא מוכרות אינטראקציות בין תרופתיות משמעותיות בין דפטומיצין לתרופות אחרות.

התוויות התרופה

התרופה מותרת לשימוש בזיהומים הבאים: זיהומי מחזור הדם ודלקת פנים הלב הנגרמים ע"י *Staphylococcus aureus*, זיהומי עור ורקמות תת עוריות פשוטים ומסוכנים וכן זיהומי כף רגל סוכרתית. התרופה דפטומיצין אינה מותרת לטיפול בדלקת ריאות בשל קשירתה לסורפקטנט בריאות.

תופעות לוואי של התרופה

כאב שרירים המלווים בעלייה של רמת האנזים CPK בפחות מ-5 אחוז מהמטופלים ונידירותיות בפחות מאחוז אחד מהמטופלים. התרופה מוגדרת כקטגוריה B במתן בהריון.

לסיכום: התרופה מהווה אבן דרך נוספת בטיפול בזיהומים הנגרמים על ידי חיידקים גרם חיוביים. התרופה מאופיינת במנגנון פעילות חדשני ופרמקוקינטיקה טובה יותר מאשר וונקומיצין. לתרופה טווח פעילות רחב ופרופיל בטחונות נאה. המידע על טיפול בזיהומים קשים כגון בחולים

הסובלים מ-Osteomyelitis ו-Endocarditis, מועט ועם השנים נלמד על הטיפוליים בהתוויות אלו.

Linezolid

לינזוליד הינה התרופה הראשונה מקבוצת ה-Oxazolidinone, אשר התגלתה בשנת 1982 ע"י חוקרים מחברת Dupont. חברת Upjohn (כיום חלק מ-Pfizer) רכשה את הזכויות לפיתוח עד לרישומה בשנת 2003.

מבנה הלינזוליד מבוסס על שרשרת אורגנית. זוהי מולקולה בגודל בינוני ולכן ספיגתה ופיזורת ברקמות מצוין.

מנגנון הפעולה של התרופה מבוסס על עיכוב יצירת חלבון בריבוסום החיידקי ויחודה בכך שהיא מעכבת את יצור החלבון בשני אתרים בריבוסום. התרופה נקשרת לשני אתרים שונים בריבוסום החיידקי (30S, 50S) ומעכבת יצור חלבון ועל ידי כך מונעת את התרבות החיידקים. בשל מנגנון פעולה ייחודי זה, הסבירות לעמידות צולבת עם תרופות אנטיביוטיות אחרות הינה נמוכה.

טווח הפעילות הינו רחב כנגד חיידקים גרם חיוביים. כמו כן יעילה התרופה כנגד *Pasteurella multocida*. ומיקובקטריות אטפיות. ריכוז התרופה בנסיוב מעכב למעלה מ-90 אחוז מן: *E. faecalis*, *Enterococcus faecium*, MRSA, MSSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* Coagulase negative *Staphylococci*.

פרמקודינמיקה

לינזוליד הינה תרופה בעלת תכונות פרמקוקינטיים מעולות. התרופה ניתנת למתן תוך וירידית והן במתן פומי, כאשר הזמינות הביולוגית של התרופה היא כאחוז אחרי מתן פומי. התרופה מגיעה לריכוז מקסימלי תוך שעה עד שעתיים אחרי מתן פומי. אין כל צורך להתאים את זמן מתן התרופה לזמני הארוחה של החולה.

מחקרים הן בחולים והן בחיות ניסוי, הוכיחו כי לינזוליד מתפזר היטב בגוף, כפי שהוא מתפזר במחזור הדם. רק 31 אחוז מן התרופה נקשרים לחלבונים בדם ואולם התרופה חופשית בנסיוב והריכוז בדם דומה לריכוז בנסיוב.

התרופה עוברת מטבוליזם בכבד אך אינה משפיעה ואינה מושפעת ממנגנון P-450. הקינטיקה של התרופה נבדקה גם באוכלוסיות מיוחדות, בקשישים ובילדים.

בקשישים לא נמצא שינוי משמעותי ולכן אין כל צורך בשינוי מינון התרופה. אין צורך בשינוי מינון התרופה בחולים עם אי ספיקת כליות ואי ספיקת כבד. בשל היעדר פעילות על מערכת האנזימית P-450 לא נמצאה אינטראקציה בין תרופתית בין לינזוליד לבין תרופות אחרות.

יש לציין, שיש דיווחים בספרות על חמצת לקטית וכן דיווחים נדירים על ראייה מטושטשת. אך אלו תופעות הפיכות.

כאמור, לא נצפו אינטראקציות בין תרופתיות בניסויים הקליניים של לינזוליד, אך יש דיווחים בספרות על תגובות Serotonin syndrom ולכן יש צורך במעקב אחר חולים המטופלים במקביל בתרופות המשפיעות על מערכת זו, כגון SSRI.

התרופה מוגדרת כ-Catgory C למתן בהריון. תופעות הלוואי העיקריות של התרופה הינן ירידה בספירת הדם, במיוחד טרומבוציטופניה לאחר שימוש ממושך בתרופה ולכן יש לעקוב אחרי ספירת הדם.

בשל הפרמקוקינטיקה הטובה ופרופיל הבטיחות הטוב, התרופה מותרת הן לטיפול בגילאים צעירים והן באוכלוסיה קשישה.

התרופה מותרת לזיהומים הנגרמים על ידי *Vancomycin resistant enterococci* והן בזיהומים במחזור הדם והן בזיהומים באתרים אחרים הנגרמים על ידי חיידק זה.

כמו כן, מותרת התרופה לטיפול הן בדלקת ריאות הנרכשת בקהילה והן בדלקת ריאות הנרכשת בבית החולים, שם יש לתרופה יתרון על וונקומיצין. התרופה מותרת בנוסף לזיהומים בפצעי רגל סוכרתית וכן בזיהומי עור ורקמות תת עוריות, פשוטים ומורכבים.

ה-FDA הוציא לאחרונה התראה המזהירה מפני טיפול בלינזוליד בזיהומי צנטרים תוך וירידים (עד לכירורג התופעה, יש להשתמש בהתוויה זו בזיהומים הראויים).

לסיכום: דנו בשתי תרופות חדשניות כנגד חיידקים גרם חיוביים, עם מנגנון פעילות חדשני. לשתי התרופות טווח פעילות רחב כנגד חיידקים גרם חיוביים ופרמקוקינטיקה טובה.

שתי התרופות שהוזכרו, לינזוליד ודפטומיצין, ביחד עם טיגצקלין, מהוות תרופות חדשות כנגד חיידקים רבי עמידות.

ד"ר נתי קלר, מנהל המרכז למקורבולוגיה קלינית, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר