

רבעון בנושא אלרגיה, אסתמה ומחלות דרכי הנשימה | אפריל - יוני 2007 | גיליון מס' 1

אלרגיה, אסתמה
ומחלות דרכי הנשימה

אסתמה

אתגרים באבחון
אסתמה אצל ילדים
לפני גיל בית הספר

חרלת כרונית -
הגדרה אחת למגוון
מחלות

טיפול מונע
בתינוק עם
נטייה להתקפי
שיעול
וצפצופים:
שתי דעות



הוועידה השנתית ה-1 לאתגרים טיפוליים במחלת הסרטן

MEDICAL EXPO
תערוכות וכנסים רפואיים

19 ביוני 2007 מלון הילטון, תל אביב

פרטים בעמ' 46





דבר העורך

קוראים יקרים,

לא בכדי מכונה האלרגיה "האפידמיה של המאה ה-21". שכיחותן של תופעות אלרגיות כאסתמה, נזלת אלרגית, אטופיק דרמטיס ואלרגיה למזון, נמצאת בעליה בכל העולם המערבי. אמנם חלק מהעליה בשכיחות יוחסה למודעות גבוהה יותר לתופעות אלה, אולם גם בבדיקות מדויקות, כאשר הקריטריונים היו אחדים, נצפית עליה. קיימת הערכה שעד שנת 2015, שאינה רחוקה מאיתנו, יסבלו 50% מתושבי העולם המערבי מצורה כזו או אחרת של אלרגיה.

מנגד, חולים במחלות אלרגיות ממעטים להתאשפז בבתי חולים, מקום בו המתמחים מקבלים את עיקר הכשרתם. דבר זה גורם לכך כי רופאים בכלל ורופאי קהילה בפרט, סובלים ממידע חלקי בנושאים אלו.

מה באמת גורם לעליה בשכיחות של תופעות אלרגיות? תורת ההיגיינה עושה שימוש בעובדה שהעליה בשכיחות נצפית בעיקר בעולם המערבי כדי לטעון, כי שיפור בתנאי החיים והפחתה בזיהומים וגירויים אימונולוגיים גורמת לנטיה לאלרגיה. העובדה שגם שכיחות מחלות אוטואימוניות נמצאת בעליה, גרמה למודיפיקציה של תיאוריה זו. עתה, אנו חושבים שיש שינוי בויסות המערכת החיסונית.

העובדה שמנגנון המחלה האלרגית, כולל המנגנון המולקולרי, מוכר היטב, תורמת לכך ששדה זה, יחד עם מחלות ממאירות והשתלות, מהווים את הכר הנרחב ביותר לפיתוח תרופות ביולוגיות.

כפי שכבר הזכר לעיל, גם המודעות עלתה וד בבד איתה – דרישת הציבור לתשובות. כל זה יחד מסביר את החשיבות של השלמת ההשכלה הרפואית והעידכון בנושא.

גיליון זה, הינו הגיליון הראשון של מגזין מדיסין בתחום האסתמה, האלרגיה ומחלות דרכי הנשימה, והוא כולל כתבות מגוונות. מפאת קוצר המקום, נשמרים כל מראי המקומות במערכת, וישלחו לכל מבקש לפי דרישה. בימים אלה, התחלנו לעסוק בגיליון השני, אשר יכלול כתבות בנושאים נשימה, תזונה, עור ועוד.

במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת rinat@themedical.co.il

בברכה,

פרופ' יצחק כץ

עורך מדעי

מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה,

מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

מו"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' יצחק כץ

עיצוב גרפי: רונן סאס

איור שער: רונן סאס

משתתפים: ד"ר מרטין שיפר-קרביץ, פרופ' שמעון גודפרי, פרופ' יצחק כץ, פרופ' בנימין וולוביץ, ד"ר דויד צדוק, ד"ר שבתאי ורסנו, ד"ר מנחם רתם, ד"ר קובי שדה, ד"ר אהרון קסל, ד"ר אילן דלאל, פרופ' אליאס טובי, פרופ' יואב יזל, ד"ר כרמי גלר-ברטשטיין, גב' ולנטינה אפשטיין, שירה נהיר אייזן

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

דפוס: רבגון

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-6493666 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

מדיקל ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: info@f-media.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 באחריות המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך כולל כתובת

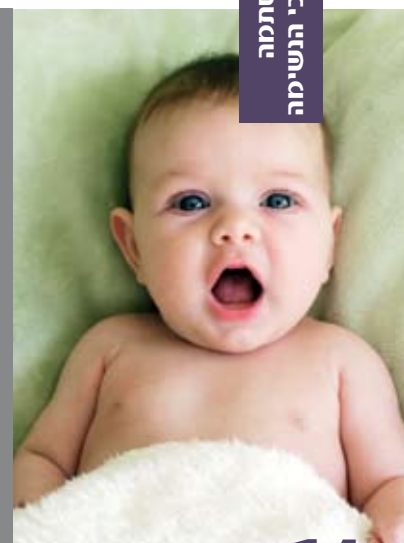
לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.



תוכן עניינים

6	האקדמיה לאסתמה הפער בין תפיסת החולים את מחלת האסתמה וחומרתה בפועל, מחייב חינוך מחדש. גם לרופאים יש מה ללמוד... שירה נהיר איזן
9	קונגרסים מסביב לעולם
10	תרופות חדישות ותרופות "בצורת" הביוטכנולוגיה מתגייסת לפיתוח תרופות למחלות אלרגיות פרופ' יצחק כץ, ד"ר מרטין שיפר-קרביץ
14	אתגרים באבחון אסתמה אצל ילדים הקושי באבחון מחלות הגורמות ל"צפצופים" בקרב ילדים לפני גיל בית הספר פרופ' שמעון גודפרי
19	טיפול מונע-כן או לא: שתי דעות שתי גישות מנוגדות בסוגיית הטיפול המונע בתינוק עם נטייה להתקפי שיעול וצפצופים פרופ' בנימין וולוביץ, פרופ' יצחק כץ
24	דלקת לחמית אלרגית-דור חדש של תרופות הבנת התהליך הדלקתי אפשרה פיתוח של תרופות יעילות יותר ד"ר דויד צדוק
28	אסתמה בקשישים-לעולם לא מאוחר מדי... אסתמה בגיל הקשיש, יכולה להופיע לראשונה, או להוות את המשכה של מחלה שהחלה בגיל צעיר ד"ר שבתאי ורסנו
30	אטופיק דרמטיטיס אבחון וטיפול במחלה, השכיחה בקרב תינוקות וילדים ד"ר אילן דלאל
32	הגישה האבחונית לאלרגיה אבחנת הגורמים לאלרגיה נתמכת בתבחיני עור, שתוצאתם מהירה ואמינה ד"ר מנחם רתם
34	הטיפול בנזלת האלרגית זיהוי הבעיה, איתור הגורמים והדרכת החולה לגבי מניעה סביבתית משפרים את איכות חייו ד"ר קובי שדה
38	חרלת כרונית-הגדרה אחת למגוון מחלות פירוט של תתי הקבוצות השונות, דרכי ביטוי ואבחון, וטיפולים אפשריים ד"ר אהרון קסל, פרופ' אליאס טובי
41	צמחים אלרגניים: האבקה נישאת ברוח סקירה מקיפה של הצמחים האלרגניים הנפוצים בארץ פרופ' יואב ויזל, ד"ר כרמי גלר-ברנשטיין, גב' ולנטיה אפשטיין
48	אלרגיה לחלב פרה בתינוקות הנקה, חלב פרה וסויה בשנת החיים הראשונה פרופ' יצחק כץ



14



32



38



הפערים בין תפיסת החולים את מחלת האסתמה שלהם, לבין חומרתה בפועל, מחייבים חינוך מחדש, וכן – גם לרופאים יש מה ללמוד

שירה נהיר אייזן

על-פי ארגון הבריאות העולמי, שכיחותה של מחלת האסתמה בישראל עומדת על כ-17% בקרב ילדים, וכ-9% בקרב מבוגרים, כאשר ידוע כי ישנו מרכיב גנטי משמעותי בסיכוי לחלות במחלה, בעיקר במקרים של אסתמה אלרגית המתחילה בגיל הילדות. המדובר במחלה כרונית שבמרבית המקרים נמשכת עשרות שנים – מילדות ועד פטירה, ולמעשה במשך כל חיי החולה. בשנות ה-70 וה-80 התחוללה בארץ "מגפת אסתמה", ומאז לא הייתה כמותה, אך עדיין בכל שנה יש תמותה מהמחלה, אם כי באחוזים נמוכים יחסית לעומת מקומות אחרים בעולם – כ-1 למאה אלף איש בשנה, כאשר עד גיל 34 המספרים עומדים על מחצית מזה.

בשנת 2004 פורסמו תוצאותיו של מחקר בינלאומי שנערך ב-9 מדינות, בקרב כ-11 אלף חולי אסתמה, ביניהם 3,000 ילדים. המחקר העלה, כי ישנם פערים עצומים בין ההנחיות הרפואיות לאיזון וטיפול באסתמה, לבין רמת וחומרת האסתמה בפועל בחולים שהשתכפו בסקר.

נמצא, כי בכל דרגת חומרה של האסתמה, גם בזו החמורה ביותר, עד 20% מהחולים בלבד נטלו משאפי קורטיקוסטרואידים – הטיפול המונע המיטבי בדרגות

חומרה גבוהות של המחלה, בעוד שרוב הנבדקים השתמשו בפתרונות קצרי טווח, כדוגמת משאף ונטולין. ואם לא די בכך, בקרב החולים שלקו באסתמה ברמתה החמורה ביותר, כשנשאלו האם האסתמה מאוזנת אצלם, דיווחו 30%-50% כי האסתמה מאוזנת וברמה הבינונית של המחלה, 40%-70% דיווחו כי היא מאוזנת, אולם בבדיקה שנערכה לפי קריטריונים רפואיים שונים (שכיחות הסימפטומים יום ולילה, מידת צריכת מרחיבי הסימפונות), הם עדיין הוגדרו כחולים קשים או בינוניים. עולה מכך, כי ישנו פער גדול בין האופן שבו החולה תופס את האסתמה שלו, לבין הצורה שבה הרפואה תופסת אותה. כדי לגשר על פערים אלה, יש להחיל חינוך לטיפול באסתמה.

בהקשר זה, יש להפריד בין חינוך החולה ובני משפחתו, בעיקר בילדים אבל גם במבוגרים, כאשר לבני הזוג חלק לא פחות חשוב בשמירה על בריאות בן הזוג האחר, לבין חינוך המטפלים – הרופאים והאחיות בקהילה והרוקחים בבתי המרקחת.

טיפול מונע ואנטי דלקתי

חשיבות החינוך תופסת ממדים גדולים יותר, ככל שמתוודעים לפערים העצומים בין הטיפול המומלץ, לבין מה שמתקיים בפועל.



להשתמש נכון במשאפים שלו; לוודא שהחולה יודע שאסור לו להשתמש בתרופות מסוימות שעלולות להחמיר את האסתמה שלו, אומר ד"ר ורסנו ומוסיף, כי יש לוודא שהחולה יודע ממה עליו להמנע, באופן הספציפי לגביו, בכדי לא להחמיר את תסמיני המחלה: כימיקלים, קרדית האבק, חיות מחמד בבית, עיסוקים ותחביבים כדוגמת ריתוך, נגרות, אפיה וכדומה. זאת ועוד, חשוב שאנשים יידעו, כי אם הם סובלים לעיתים ממה שנראה כמו צינון וכולל גם נזלת והתעטשויות ברצף, יתכן שבכלל מדובר בנזלת אלרגית ולא בצינון וכשהנזלת האלרגית מטופלת, גם האסתמה מתאזנת. פרוף' כץ מוסיף את חשיבות התאמת הטיפול לעונת השנה: "העונה הבעייתית באסתמה ברוב החולים היא בדרך-כלל ספטמבר-נובמבר, אבל באופן קלאסי, מטופלים רבים מפסיקים את הטיפול דווקא באוגוסט, אז הם חשים בטוב. לחולים אחרים יש עונה בעייתית אחרת – אותה ניתן לנבא לפי מפת האלרגיה שלהם. ברגע שחשיבות העניין תוסבר לחולה והוא יבין את ההגיון שמאחורי הדבר, יהיה לו יותר קל להתמיד בטיפול", הוא אומר.

ככלל, מדגישים השניים את חשיבות יידוע החולה אודות הממצאים הספציפיים הנוגעים למצב האסתמה שלו ולגורמים המביאים להרעתה. רק אז, טוענים השניים,

כיוון שחלה הקלה 'קוסמטית', אבל התהליך הדלקתי למעשה אינו מטופל כלל", מסביר ד"ר ורסנו. לדבריו, אם החולה יבין שהטיפול במרחיבי סימפונות הוא טיפול קוסמטי בלבד, ושאינו זה הטיפול המיטבי, הדבר יוכל להביא לשינוי משמעותי בגישת החולה.

עוד הוא מוסיף, כי כיום ישנם משאפים משולבים, המכילים גם סטרואידים וגם מרחיבי סימפונות בעלי פעילות ארוכת טווח, אשר הסיכוי שהחולה יקבל גם טיפול מונע בעזרתם, הוא גדול יותר: "כך הוא גם יחוש הקלה וגם יקבל טיפול אנטי דלקתי", הוא מסביר.

גם פרוף' כץ מסכים כי לטיפול מניעתי קבוע, חשיבות רבה: "כדאי למנוע את ההתקף יותר מאשר לטפל בו. לשם כך יש לבדוק תפקוד ריאות, שגם משמש למעקב, וכן לערוך בירור אלרגיה. באשר לטיפול, הרופא אמור להציע לחולה, בעצה אחת עימו, אופן טיפול אשר איתו יהיה לו קל יותר להתמודד ואשר ייתן לו מוטיבציה", הוא אומר.

הדרכה נכונה לחולה

להדרכה נכונה של החולה חשיבות רבה בכל הקשור לשמירה על איזון המחלה. "בכל ביקור סדיר של החולה במרפאה, על הרופא 'לטפח' לו עוד ועוד מידע; לוודא כי הוא מבין שמדובר בתהליך דלקתי; שהוא יודע

לדברי פרוף' יצחק כץ, מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה במרכז הרפואי "אסף הרופא", השגיאות מתרחשות בשני הכיוונים – אנשים רבים מקבלים טיפול שהם לא צריכים, ולהיפך: יש שגיאיה של טיפול יתר, במקרים בהם לא מבצעים אבחנה עם מכשור נכון, כגון ספירומטר (מד נשיפה ונפחים ממוחשב) ובדיקות כמו בירור אלרגיה", הוא אומר. בדיקות אלרגיה חשוב, לדבריו, לבצע בכל החולים בגילאים של עד 50, בהם נדיר שהחולה אינו אלרגי. ואז, אם בחולה בגילאי 5-50, מתקבלת תשובה שהחולה אינו אלרגי, כדאי לחשוב גם על אבחנה אחרת.

לדברי ד"ר שבתאי ורסנו, סגן מנהל מחלקת ריאות ומנהל היחידה לחינוך וטיפול באסתמה בביה"ח "מאיר" בכפר סבא, החולה צריך להבין קודם כל, שאסתמה היא דלקת כרונית של הסימפונות, אשר גם בימים בהם הוא חש יחסית בטוב – בעיקר באסתמה קלה מתמדת, בינונית וחמורה בוודאי – מתרחש תהליך דלקתי בסימפונות, שרק מחכה לטריגר כלשהו שיצית אותו. "אם מדובר במחלה דלקתית כרונית, צריך לתת טיפול אנטי דלקתי קבוע, כדי לדכא את הדלקת הכרונית. לכל המשאפים – ארוכי או קצרי הטווח – אין השפעה אנטי דלקתית. מי שלוקח אותם רווח לו אמנם לכמה שעות, אבל התהליך הדלקתי הכרוני נמשך ואף מתגבר,

יטה החולה לקבל את דברי הרופא וייתכס בתשומת לב יתרה להמלצותיו לטיפול.

על דבר נוסף מסכימים שני הרופאים בפה מלא: אדם עם אסתמה – ב-99% מהמקרים – הוא אדם שצריך לנהל אורח חיים כשל אדם בריא ולא כשל חולה. אין צורך לבקש עבורו שחרורים מטיולי בית הספר או מפעילות גופנית. עם זאת, חשוב להסביר לחולה מה לעשות במקרים של החמרת האסתמה ויציאה מאיזון, כמו למשל להכפיל את מינון הסטרואידים בשיאן, להוסיף אינוהלציות, לעבור לטיפול בכדורי סטרואידים לנמה ימים וכדומה. באשר לשאלה אודות הנזק שגורמים הסטרואידים לטווח הארוך, עונה ד"ר ורסנו כי "הניסיון המצטבר של עשרות שנים עם טיפולים סטרואידלים בשיאן (לעומת מתן בטבליטות או בזריקות), מצביע על כך כי יתרונם באיזון אסתמה ומניעת נזק מצטבר לריאות, הוא גדול בהרבה לעומת תופעות הלוואי. תופעות הלוואי עלולות להיות פטרת בחלל הפה, צרידות וקטרקט בגיל מעט מוקדם יותר מהצפוי, אך הן מתגמדות לעומת נזקי האסתמה והפגיעה באיכות החיים".

חשיבות בדיקות המעקב

בדיקה נכונה של חולה הסובל מאסתמה, כוללת קודם כל תחקור אודות כל הסימפטומים הנשימתיים מהם הוא סובל: האם הוא סובל מנזלת מימית והתעטשויות ברצף? האם הנזלת מופיעה בעיקר בבוקר? האם הוא מרגיש טוב, לא חולה, אבל מסתובב עם טישיו כל היום? האם ישנו סיפור נוסף של אלרגיה במשפחה?

בחדש לאלרגיה ניתן לבצע בדיקה הנקראת "תבחני עור לאלרגנים נשאפים". המדובר בבדיקה האורכת כעשרים דקות עד חצי שעה, עם אבחנה מיידית.

בדיקה נוספת שחובה לבצע בחולי אסתמה, היא בדיקת תפקודי ריאות (ספירומטריה). לטענתו של ד"ר ורסנו, כיום מבצעים מעט מדי בדיקות שכאלו: "למעלה מ-50% מחולי האסתמה מעולם לא ביצעו את הבדיקה הזו, הכוללת נשיפה למכשיר, וקבלת ערכים שונים של זרימת האוויר בסימפונות, המדורגים לפי רמת החסימה, ברמת פירוט גבוהה יחסית", הוא אומר. לדבריו, הבדיקה אינה יקרה ומשתלמת לקופת החולים מבחינת עלות-תועלת. "לא יתכן שחולה יוגדר כאסתמטי, מבלי שביצע אי-פעם בדיקת תפקודי ריאה", הוא אומר. "החולים

ד"ר ורסנו: "בכל ביקור סדיר של החולה במרפאה, על הרופא 'לטפטף' לו עוד ועוד מידע; לוודא כי הוא מבין שמדובר בתהליך דלקתי; שהוא יודע להשתמש נכון במשאפים שלו; לוודא שהחולה יודע שאסור לו להשתמש בתרופות מסוימות שעלולות להחמיר את האסתמה שלו"

שלי יודעים, שכאשר הם במצב יציב, הם צריכים לבצע בדיקה זו לפחות פעם בשנה, וכשהם במצב לא יציב, עליהם לבצע בכל ביקור אצלי", הוא מוסיף.

קיימת קבוצת חולים אשר במהלך ביקוריהם במרפאה, האסתמה שלהם מרשימה את הרופא כמאוזנת יפה על-פי תפקודי ריאה עוקבים ובדיקה גופנית, אך החולים עצמם טוענים כי ביום-יום הם חשים במגבלה נשימתית במצבים שונים. לחולים אלה, ממליץ ד"ר ורסנו להצטייד ב"מד שיא נשיפה" – שפופרת שעלולתה כ-80 שקלים, המודדת את היכולת להזרים אוויר דרך הסימפונות ומהווה מדד אובייקטיבי לדרגת החסימה של הסימפונות. "חולה כזה יכול לנטר את עצמו ולהתקשר לרופא לבקש הנחיות", הוא מסביר.

כך מוסיף, כי קיימת חשיבות גדולה למתן הוראות ומטלות שהחולה יכול לחיות איתן – לקחת תרופות באופן מסודר; לבוא לביקורת פעם בשלושה חודשים; ומדי פעם לשלוח את החולה לבדיקת תפקוד ריאות אצל רופא מומחה בתחום.

אחריות הרופא

גם לרופאים יש מה ללמוד. בתור התחלה, לא בטוח שכולם יודעים שמדובר במחלה כרונית.

כיום, רופאי המשפחה הם אלו שמטפלים ברוב חולי האסתמה, כאשר רק החולים המסובבים יותר, שמתקשים לאזן את מחלתם, מגיעים לרופא מומחה. "הרופא צריך לדעת שהחולים האסתמטיים, מתחלקים ל-2 קבוצות: אלה שמתייחסים למחלה בצורה רציונלית, מקפידים על הטיפול ומתמודדים עם הבעיה, ואלה שמתייחסים בצורה רגשית –

מכחישים את המחלה ולא נוטים להשתמש בטיפול הקבוע במשאפי הסטרואידים, כדי לא להיות תלויים בתרופות. לא פעם התנהגותם של אלה מלווה בחרדה ובכעס על המחלה", מאבחן ד"ר ורסנו. "התוצאה הסופית היא שהקבוצה השנייה למעשה אינה מטופלת; חולים אלה מגיעים יותר לחדר מיון; חווים התקפים מסכני חיים ולעיתים אף נפטרים כתוצאה מהתקף חמו. החולים הללו מסכנים את עצמם בכך שהם צורכים כמויות אדירות של משאפים כמו ונטולין, שמרחיב את הסימפונות ומביא להקלה זמנית אמנם, אך אין לו השפעה אנטי-דלקתית, וזאת במקום לקבל טיפול מונע", הוא אומר.

לדבריו, על הרופא להבין שהחולה שופט את המחלה על-פי קריטריונים של יכולת לבצע מטלות יומיומיות, כאשר פעמים רבות הוא מתרגל לסגנון חיים המותאם לחומרת המחלה. "לכן", הוא אומר, "הרופא לא יכול לשאול את החולה באופן פשטני 'איך אתה מרגיש?', אלא עליו לשאול שאלות ספציפיות של איכות חיים: 'מה אתה מסוגל לבצע?', 'האם אתה הולך לחדר כושר?', 'האם קורה שאתה מתעורר בלילה וזקוק לתרופה?', 'כמה פעמים אתה משתמש בוונטולין?', 'כמה זמן לוקח לך לגמור משאף ונטולין?' וכדומה. פעמים רבות, מהתשובות לשאלות בסגנון זה, עולה כי החולה נמצא במצב מאוד לא טוב, וזה אך מעיד על הצורך בשאלת שאלות איכותיות ולא סתמיות.

פרט נוסף שעל הרופא לדעת, קשור בסובייקטיביות של תחושות המטופלים. "קיימים הבדלים גדולים בתחושת קוצר הנשימה בין החולים האסתמטיים. יש חולים אסתמטיים שדרכי הנשימה שלהם מאוד חסומות, אך לא יחושו קוצר נשימה. חולים אחרים עם דרגת חסימה קלה, עלולים לעומתם להרגיש רע מאוד", אומר ד"ר ורסנו. "הפרדוקס הוא שדווקא החולים החסומים יותר, פחות חשים בשינוי של דרגת החסימה – אם היא יורדת מ-40% ל-30%, הם לא ירגישו, אבל חולה אחר, שיש לו זרימה של 80%, שיורדת ל-70%, עלול להרגיש רע מאוד", הוא מוסיף. לדבריו, הרפואה לא ממש יודעת להסביר פרדוקס זה, אבל הנגזרת של זה היא דווקא שהחולים הקשים והחסומים, עלולים שלא להרגיש בהרעה בחסימה, ולא פונים לטיפול. לכן, על הרופא להיות מודע לפרדוקס זה ומכאן נגזר גם שחשוב לבצע את בדיקת תפקוד הריאות התקופתית, כדי לגלות מי

קונגרסים מסביב לעולם

2-5 במאי, קהיר, מצרים
15th TRANSMED: 15th European
/ Mediterranean Congress about
Mother & Child Health
kamel@medicom-international.com

3-5 במאי, פרישטינה, יוגוסלביה
Regional Meeting of the International
Society of Dermatology / 2nd
International Symposium of
Dermatology in Kosova
allmakocinaj@yahoo.com

7-9 במאי, פילדלפיה, ארה"ב
Seventh Disease Management
Colloquium At Jefferson
Medical College
registration@hcconferences.com

10-13 במאי, סירקוזה, סיציליה, איטליה
VII ADI (Ionic Dermatological
Association) Congress
fachi@tiscali.it

19-23 במאי, ארלינגטון, וירג'יניה, ארה"ב
ISPOR 12th Annual
International Meeting
info@ispor.org

6-7 ביוני, בריסל, בלגיה
International Pharmaceutical Regulatory
and Compliance Congress
registration@hcconferences.com

7-11 ביוני, סן דייגו, קליפורניה, ארה"ב
Federation of Clinical Immunology
Societies 2007 Annual Meeting
FOCIS2005@focisnet.org

17-22 ביוני, ריו דה ז'ניירו, ברזיל
3rd International Conference on Birth
Diseases and Disabilities
monica@jz.com.br

**פרופ' כץ: "העונה הבעייתית
באסתמה ברחב החולים היא בדרך-
כלל ספטמבר-נובמבר, אבל באופן
קלאסי, מטופלים רבים מפסיקים
את הטיפול דווקא באוגוסט, אז
הם חשים בטוב. לחולים אחרים
יש עונה בעייתית אחרת - אותה
ניתן לנבא לפי מפת האלרגיה
שלם. ברגע שחשיבות העניין
תוסבר לחולה והוא יבין את ההגיון
שמאחורי הדבר, יהיה לו יותר קל
להתמיד בטיפול"**

עשוי להוות פתרון לאותם חולים הסובלים מאסתמה
אלרגית קשה ובלתי מגיבה. הקריטריונים למתן
התרופה עדיין נוקשים, אך "בחולים שלהם הוא ניתן
נראה כי ההשפעה טובה", מדווח ד"ר ורסנו.

לסיכום: למרות שישנם כיום טיפולים יעילים מאוד
למחלה, ולמרות שקיימות הנחיות קליניות לטיפול
במחלה מזה למעלה מ-15 שנה (שמתעדכנות כל
שנה), וקיים הידע לטיפול יעיל בכ-90% מהחולים,
עדיין קיימים פערים גדולים בין הטיפול הרצוי לזה
המצי, רובם ככולם כתוצאה מחוסר ידע וחיון.
הפוטנציאל לשפר את המצב בחולים אלה קיים,
אפילו מבלי להמציא תרופות חדשות, אלא רק
באמצעות חינוך החולה והצוות המטפל להתנהגות
נכונה לאורך עשרות השנים של המחלה.

ואי אפשר בלי נקודת אור אחת, או שתיים: פרופ' כץ
מצביע על שני נתונים חיוביים בהקשר של ישראל
והחולה האלרגי. ראשית, הוא מספר כי מעקב שערך
בבית החולים שלו לאורך חמש שנים העלה, כי רופאי
המחלקה הצליחו להחזיק 85% מהחולים תחת
מעקב ובמצב טוב. שנית, הוא מדווח כי בישראל הדרך
אל רופא המתמחה באלרגיות או במחלות ריאות היא
קלה יחסית, ואינה רצופה מהמורות. לדבריו, בישראל
ניתן לקבל תור לרופא מומחה לאסתמה בתוך שבוע
בממוצע, לעומת משך זמן המתנה של כחצי שנה
באירופה. אכן, נתונים מעודדים.

חסום וכמה.

פרופ' כץ מוסיף פרמטר נוסף המקשה על החולים
להתמודד עם מחלתם: גובה מינון התרופות. "בחולים
שנוטלים סטרואידים, חשוב לנסות להגיע למינון
מינימאלי ששומר על המחלה מאוזנת ולדעתי רוב
הרופאים רושמים מינון גבוה מדי, מתוך הרגל", הוא
אומר. "בתחילה הרופאים חששו מתופעות הלוואי,
אבל כשראו שהן אינן משמעותיות, הם התחילו
לתת מינון גבוה. החולה צריך לעקוב ולוודא שהרופא
מתאים את המינון למצבו, בהתאם לתגובת הגוף
לתרופה, ולא סתם רושם את אותו המינון כל הזמן.
ככל, חולה אמור להגיע לרופא לביקורת בטווח
זמן של בין חודש לשישה חודשים - תלוי בדרגת
חומרת המחלה. גם החולה היציב ביותר, צריך להגיע
כפעמיים בשנה לרופא ולהיבדק לפחות באמצעות
מד שיא-נשיפה. אם מדובר בחולה קשה או חסום
יותר - יש לתת טווחי ביקורת קצרים יותר, של
חודש-שלושה חודשים".

תחפוז יעילות (ויקרות)

אם לא די בכל הצרות שנמנו לעיל, בעיה נוספת
שקיימת ומעיבה על היכולת לחנך את חולי
האסתמה לשלוט במצבם, קשורה בזמינות התרופות
לחולים אלה.

המשאפים המשולבים שהזכיר ד"ר ורסנו אינם
נמצאים כלל בסל הבריאות. הקופות משתתפות
אמנם במימון, אך עדיין מדובר בעלות של עשרות
שקלים בחודש לחולה. לא פלא, איפוא, שהאסתמה
מקושרת פעמים רבות עם מצב סוציואקונומי נמוך.
"חולים רבים באים אלי לא פעם, ואומרים שהתרופות
יקרות מדי. אפילו כשכבר היתה בארץ תרופה טובה
וזולה - משאף בקלפורטה, הפסיקו לייבא אותה,
כנראה בגלל שהיא זולה ופחות כדאית ליבוא", אומר
ד"ר ורסנו, ומצהיר כי יש אחוז מסוים מהחולים שלא
מקבל טיפול במשאפים היקרים, מכיוון שאינם יכול
לממן אותם.

אין כיום נתונים על אחוזי המתאשפזים כתוצאה
מהמחלה, אך ידוע כי סדר גודל של בין 3%-5%
מחולי האסתמה אינם מגיבים כראוי לשום טיפול
מאלו הקיימים. תכשיר חדש המשווק כיום, וניתן
באמצעות זריקה פעם עד פעמיים בחודש (Xolair),

תרופות חדישות ותרופות "בצנרת": הביוטכנולוגיה מתגייסת לפיתוח תרופות למחלות אלרגיות

חלקן כבר כאן, אחרות מאושרות או שיאושר בקרוב לטיפול, ויש כאלה שאפשר רק לחלום עליהן – אלו הן התרופות לטיפול באלרגיות בקרוב נגיע רחוק?

פרופ' יצחק כץ וד"ר מרטין שיפר קרביץ

של תרופות אלו על ידי חברות התרופות, הממנות מחקרים ומפצות מידע, וזמינות התרופות לכלל הרופאים ולא רק למומחי אלרגיה. אולם, במקביל לכניסתן של תרופות נוגדות אלרגיה לשימוש רחב, קיימת ההכרה כי תרופות אלה לא פותרות את הבעיה. המהלך הטבעי של מחלות כמו אסתמה אינו משתנה, ואין שינוי משמעותי במסלולים הפתופיזיולוגיים שבבסיס המחלה. מאידך, לתרופות יש בכל זאת תופעות לוואי, וכן מחיר כלכלי לא קטן. לכן יש פעילות מחקרית ענפה לפיתוח תרופות מדור חדש. בסקירה שלפנינו נמנה את התרופות שכבר מאושרות או מצויות בשלבים מתקדמים לאישור לטיפול במחלות אלרגיות, וכן תכשירים שהם עדיין בגדר "פנטזיה".

1. טיפול מסווג כנגד IgE - Omalizumab - Xolair®

הנוגדן מסוג IgE מהווה ציר מרכזי בתגובה האלרגית, ולכן גם יעד מועדף לניטרול בטיפול. נוגדן ה-IgE מתקשר לתאי כיטום (mast cells) בעזרת הקצה ה-Fc שלו, ומצד שני קושר אלרגן בעזרת קצה ה-Fab. בעת חשיפה לאלרגן, זה האחרון מתקשר לנוגדן ה-IgE (בקצה Fab). קישור זה מפעיל את תא הכיטום (דרך קצה Fc), וגורם לשחרור של חומרים פעילים מתוך התא, הגורמים לתגובה האלרגית, ולגרום תאים נוספים הממשיכים את תהליך הדלקת האלרגית. בנוסף, IgE מגביר את הריגוש לאלרגן ע"י תאים דנדריטים, וכן מגביר את הייצור של עצמו, ע"י

בסיס המחלות האלרגיות נמצאת תשתית אימונולוגית עשירה של תאי דלקת ייחודיים, נוגדנים בעיקר (IgE), ציטוקינים, ומתווכי דלקת שונים. האירוע המרכזי הגורם להתפרצות תופעה אלרגית הינו מפגש אלרגן (אנטיגן) חיצוני עם נוגדן מסוג IgE. קישור זה גורם לשפעול של תאי דלקת והפרשה של ציטוקינים ומתווכי דלקת, הגורמים לתגובה האלרגית. האיבר המעורב בתגובה שונה מאדם לאדם וכנראה שהוא נתון גנטי. לא ייפלא, איפוא, כי מחלות אלרגיות הן בראש מעייניהם של אנשי מדע וחברות הביוטכנולוגיה.

ההסטוריה של הטיפול האימונולוגי במחלות אלרגיות החלה למעשה כבר בתחילת המאה העשרים. נון ופרימן (L. Noon, J. Freeman) החלו כבר בשנת 1911, כל אחד בנפרד, לטפל בנזלת אלרגית באימונותרפיה, הדומה מאוד לאימונותרפיה הנתנת היום. קרוב למאה השנים שחלפו מאז הוכיחו, כי טיפולים ע"י חיסונים משפרים את המחלות האלרגיות. מאז חלו למעשה רק שיפורים בטיב התמציות ובאמצעי הזהירות, אולם ללא קפיצת דרך משמית. הפופולריות של טיפולים אלו שונה ממדינה למדינה ומדיסיפלינה רפואית אחת למשנייה. מספר גורמים מפחיתים את הפופולריות של שימוש באימונותרפיה עבור חולים אלרגיים, כשהגורמים העיקריים הם: פיתוח תרופות נוגדות אלרגיה יעילות ובעלות תופעות לוואי יחסית נסבלות, קידום אגרסיבי

של נוגדן זה הביא לירידה של 40% ברמות IgE. ניסויים נוספים הנערכים כעת, יבהירו את היעילות הקלינית של נוגדן חדש זה באסתמה ובמחלות אלרגיות נוספות.

3. טיפול מכון כנגד ציטוקינים

Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)

TNF- α היו מתווך דלקת בעל תפקיד מרכזי במחלות דלקתיות, כגון דלקת פרקים שגרנית (arthritis), מחלת קרוהן (Crohn's disease), ופסוריאזיס. בעשור האחרון פותחו שני תכשירים המכוונים כנגד TNF- α , אשר הוכיחו יעילות רבה בטיפול בחולים עם מחלות אלה. האחד, etanercept (Enbrel), והאחר Infliximab היו נוגדן כימרי המכוון כנגד TNF- α (Remicade).

TNF- α מיוצר ע"י תאי דלקת רבים, ביניהם תאי פיטום. ציטוקין זה מגביר את התגובה הדלקתית ומעלה את הביטוי של מולקולות הצמדה (adhesion molecules), המאפשרות את הנדידה של נאטרופילים ואאוזינופילים לדרכי האויר. כמו כן, חוקרים הראו שיש ל-TNF- α תפקיד ב-remodeling של דרכי האויר, כולל שיגשוג פיברובלסטים, והיפרפלזיה של בלוטות ריר. בשל תכונות אלה, נוסו התכשירים נוגדי TNF- α בקרב חולי אסתמה. בעבודות נפרדות נמצא כי גם ל-etanercept וגם ל-Infliximab השפעות מטיבות בקרב חולים עם אסתמה קשה, כולל שיפור תסמינים, שיפור בתפקודי הריאה, ושיפור בתגובתיות היתר של דרכי האויר. השיפור נצפה בקרב חולים עם מחלה קשה או עמידה לטיפול כבד לאחר 10 שבועות טיפול.

אמנם התוצאות חלקיות, אולם הואיל ומדובר בתרופות מאושרות למחלות אחרות, הסיכוי שבעתיד הנראה לעין אלה יטופרו לארסל התרופות כנגד אסתמה, אינו מבטל.

IL-4

לציטוקין IL-4 תפקיד מרכזי ב-isotype switch של האימונוגלובולינים ל-IgE. בניסיון לחסום את פעילותו ניסו חוקרים לתת בתרסיס קולטן מסיס של IL-4 לחולים עם אסתמה בינונית בחומרתה. בניסויים ראשוניים, מינונים גבוהים של הקולטן המסיס ל-IL-4 מנעו ירידה ב-FEV1, ותסמינים של המחלה בעת הפסקת טיפול בסטרואידים. בגישה שונה נהגו חוקרים אחרים, אשר פיתחו נוגדן ל-IL-4 ה-keliximab או anti-IL-4, מתן הנוגדן לחולים עם אסתמה קשה, הביא להטבה קלינית חלקית.

anti-IL-5

IL-5 היו ציטוקין האחראי להתפתחות, גיוס, שפעול והישרדות של אאוזינופילים. בהתאם לכך, ניטול של ציטוקין זה עשוי לחסום את נדידת האאוזינופילים לאתרי דלקת ולקצר את הישרדותם, ובכך להיטיב עם חולי אסתמה ומחלות אלרגיות נוספות. נוגדן חדש של mepolizumab, נוסה במספר עבודות בקרב חולי אסתמה. אמנם נצפתה ירידה במספר האאוזינופילים

הפנית לימפוציטים מסוג B להתמיינות לתאי פלסמה מייצרי IgE.

חברת Genentech, מהמובילות בחברות הביוטכנולוגיה, הצליחה לייצר נוגדן חדש של מסוג IgG1, המכוון כנגד IgE ה-omalizumab או Xolair. הנוגדן נקשר ל-IgE בקצה ה-Fc, בדיוק באותו אתר הנקשר לקולטן ה-FcεR1, שעל גבי תאי פיטום ובזופילים. בכך, מפריע הנוגדן ל-IgE לשפועל את תאי הפיטום ובזופילים, ומנטרל בכך את שחרור מתווכי התגובה האלרגית. אחד הניסיונות הראשונים בשימוש הקליני עם Xolair נעשה דווקא באלרגיה למזון, וביתר דיוק באלרגיה לבוטנים, הגובה את חייהם של כ-50-100 אנשים לשנה בארה"ב. חולים, שקבלו זריקה חודשית של Xolair יכלו לסבול אכילה של כ-9 בוטנים ללא תגובה. נראה אם כן, שטיפול זה יכול להגן מפני חשיפה בלתי מכוונת לבוטנים. בהמשך הוכח, כי Xolair מטיב עם חולים עם אסתמה בינונית עד קשה, ומשפר פרמטרים רבים של המחלה, כולל ירידה בהתלקחויות של אסתמה ושיפור במדדים של תפקודי ריאות, ומביא להפחתה עד הפסקה בשימוש בסטרואידים.

נכון להיום, הטיפול ב-Xolair לחולי אסתמה עבר אישור של שלטונות הבריאות במדינות רבות כולל בישראל. יתר על כן, בשנת 2006 הוכלל הטיפול ע"י Xolair בסל הבריאות לחולים עם אסתמה אלרגית, אשר טיפול במשפטים אינו מביא לשליטה טובה שלהם במחלה. הטיפול מותנה בהוכחת קיום אלרגיה, רמות מוגברות של IgE (30-700 יחידות ל"ל) וקריטריונים קליניים נוספים, אשר מטרתם להגביל את צריכת המוצר בשל מחירי הגבוה. למעשה, נראה שתכשיר ה-Xolair יכול להיות יעיל לא פחות, ואולי אף יותר, עבור חולים עם אסתמה קלה יותר.

לאחרונה התפרסמו ממצאים סותרים הנוגעים לבטיחות התרופה: מחז, בכנס האחרון של האיגוד האמריקאי לאלרגיה ואימונולוגיה אשר נערך בסן דייגו, ארה"ב ב-23-28 לפברואר 2007, הוצגו עבודות שהראו כי בטוח לתת טיפול זה גם בבית המטופל. מאידך, ממש באותו השבוע, פרסם ה-FDA אזהרה הודות מקרים (בודדים אמנם), של תגובה אלרגית מאוחרת לתכשיר זה, כלומר אנשים פיתחו תגובה דמוית אנאפילקסיס גם לאחר 10 שעות מתחת התרופה. נושא זה נמצא עדיין בבדיקה.

2. טיפול מכון כנגד הקולטן ל-IgE

קיים קולטן נוסף ל-IgE, בעל אופייניות נמוכה (FcεRII) או CD23, המבוסס על פני תאי דלקת שונים כגון מונוציטים, מקרופגים אלבולרים, ולימפוציטים מסוג B אצל אנשים אטופיים. קולטן זה משתתף בויסות התגובה הדלקתית המתווכת על ידי IgE. שפעול קולטן זה ע"ג לימפוציטים מסוג B מגביר סייטזה של IgE, ומגביר הצגה של אנטגן. בשל תפקידו, סונט נוגדן חדש של כימרי, מסוג IgG1 כנגד קולטן זה, ה-Lumiliximab או anti-CD23. בניסוי קליני פאזה I בקרב חולים עם אסתמה אלרגית, מתן מנה בודדת

בדם ובכח, וירידה בריכוז $\text{TNF-}\beta 1$ בשטיפה הברוכו-אלבאלורית, אולם לא היתה הטבה משמעותית בתגובות היתר של דרכי האויר, ובמדדים קליניים נוספים. נראה אם כן, שלמרות שיש לציטוקין זה תפקיד חשוב בתגובה האלרגית, לחסימתו הבלעדית אין השפעה מרעית על המחלה האלרגית.

4. טיפול מכוון כנגד תאי T

השפעה של לימפוציטים מסוג T תלוי בשני סיגנלים. הראשון היו האנטיגן, הנקשר לקולטן של תא ה-T, והסיגנל השני ניתן על ידי מולקולות גירוי (costimulatory signals), הנקשרות לקולטנים ייחודיים ע"ג תא ה-T. ללא גירוי מקביל של הקולטן של תא ה-T יחד עם קולטן משנה, לא יתרחש שיפוע מיטבי של התא. תוארו מספר קולטני משנה על גבי תא ה-T ביניהם CD28 , ומולקולת CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen). Abatacept היו חלבון-איחוי (fusion protein), הבנוי מחלקו החיצוני של ה- CTLA-4 , וחלק מהשרשרת הכבדה של IgG1 . חלבון זה נוסה בהצלחה בקרב חולים עם דלקת פרקים שגרונת, ואושר לפני כשנה לשימוש ע"י רשות המזון התרופות האמריקאית. תכשיר זה טרם נוסה אצל חולים עם מחלות אלרגיות, אולם יש לו פוטנציאל להיטיב עם חולים אלה.

5. טיפול מכוון כנגד נדידת תאי דלקת

הנדידה של תאי דלקת לרקמות מתווכת ומוסעת ע"י גיוס מסודר ומתוזמן של מולקולות הצמדה (adhesion molecules), על גבי לאוקוציטים ותאים אנדויתליאלים. בשנים האחרונות אושרו לשימוש מספר תכשירים המווסתים מולקולות אלה. הידוע מכולם חוסם הצמדה של טסיות הדם ע"י חסימת החלבון Ibllla , ונכנס לשימוש במחלת לב איסכמית. חלבון אחר, ה- LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1), משתתף בהצמדה של לאוקוציטים לתאי האנדוטל. נוגדן המכוון כנגד חלק מחלבון ה- LFA-1 efaluzimab , פותח לטיפול במקרים קשים של פסוריאזיס. בעבודה ראשונה עם תכשיר זה בקרב חולים עם אסתמה אלרגית, נראתה ירידה בתאי הדלקת בכח, אולם לא נצפו שינויים משמעותיים בתפקודי היראות.

6. אימונותרפיה בעזרת רצפי DNA

בחודש אוקטובר 2006 פורסם ב-New England Journal of Medicine מאמר, אשר עורר הדים רבים בתקשורת הכללית. "מספר זריקות ונגמרת האלרגיה" היו הכותרות בעיתונים הכלליים. מדובר בתוצאות ניסוי אשר נערך במרכז הרפואי ב-Johns Hopkins

טבלה מס' 1 - נוגדנים חד שבטיים בטיפול באסתמה

השם	מולקולת המטרה	סטטוס
Omalizumab	IgE	אושר ע"י ה-FDA
Lumiliximab	FcεRII (CD23)	Phase II
Infliximab	TNF-α	Phase II
Etanercept	TNF-α	Phase II
Soluble IL-4 receptor	IL-4	Phase II
Keliximab	IL-4	Phase II
Mepolizumab	IL-5	Phase II
Efaluzimab	CD11a on LFA-1	Phase II

מ- Fc אנושי ולארגן החתול Fel d1 . חלבון זה נבנה כך שיקשר $\text{Fc}\epsilon\text{RII}$ עם IgE הקשור ל- IgE . התוצאה הינה עיכוב של שחרור מתווכי התגובה האלרגית. ב"ניסוי קליני" בעכברים טרנסגניים המרוגשים לאלרגן החתול, הוספת חלבון כימרי זה מנעה תגובות כלליות, ריאתיות ועוריות בעכברים אלו. גישה זו, אם תוכיח את עצמה, היא מבטיחה ביותר.

תגובות לא צפויות

כאשר דנים בתרופות ביולוגיות אי אפשר שלא להתייחס לאירוע שקרה באמצע 2006. חברה פיתחה נוגדן ל- CD28 שהנו קולטן חשוב על פני תאי T, ותפקידו בשפועל התאים. בשלב ראשון של המחקר בדבר בטיחות הטיפול, הוא ניתן לשה מתנדבים בריאים, אשר כולם פיתחו כשל רב מערכתי בתוך 12-16 שעות. לאחר אשפוז בטיפול נמרץ אשר כלל גם תמיכה קרדיוסקולארית ודיאליזה החלימו כולם. מה שמראה כמה תכשירים אלו עלולים להיות רבי עוצמה וכמה לא קל לחזות את התוצאה.

סיכום: לפני למעלה מעשרים שנה פותח ואושר לשימוש הנוגדן החד שבטי הראשון לטיפול כנגד דחיית שתל, ה- OKT3 , שהיה אז חלבון ממקור עכבר. מאז, דרך ארוכה ומרתקת הובילה לפיתוחם של יותר מ-100 נוגדנים חד שבטיים, וכולם בנויים לפחות בחלק ממקור הומני (ראה טבלה מס' 1).

הדלקת האלרגית, ובתוכה גם האסתמה, הם תוצאה של הפעלת מסלולים אימונולוגיים שונים, בתזמון ומורכבות רבה. פיתוחם של תכשירים חדשים המכוונים כנגד "שחקני מפתח" במסלולים אלה, עשויים להביא לתפנית בטיפול בחולים, והאור כבר נראה בקצה המנהרה.

ד"ר מרטין שיפר-קריבץ, פנימית ב' והמרכז למחלות אוטואימוניות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר, והפקולטה לרפואה באוניברסיטת תל-אביב פרופ' יצחק כץ, מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין
הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

בבולטימור, ארה"ב, בו אנטיגן של צמח אלרגי ביותר בשם ragweed נקשר לרצף DNA בעל תכונות אימונוטימוולטוריות, (AIC phosphorothionate) (oligodeoxynucleotide) והוזרק לחולים הסובלים מאלרגיה לצמח זה. החולים, אשר סבלו מנזלת אלרגית עונתית המתאימה לעונה, קיבלו שש זריקות שבועיות. במהלך שנתיים של מעקב, החולים חוו שיפור משמעותי בתסמינים, הגם שהשינוי בסימנים מעבדתיים היה פחות מרשים. ממצאי ניסוי הצביעו על פוטנציאל משמעותי לטיפול חיסוני, שיהיה קצר יותר מהאימונותרפיה המקובלת זאת, ללא סכנה לתגובות אלרגיות מהזרקה. בחלק האימונוסומולטורי של ה-DNA ישנם רצפים מכילי CpG הנקשרים לקולטן $\text{Toll-like receptor}$ (TLR9), המבוסס ע"ג תאים נדריים. ניסויים מוקדמים בעכברים הראו שלחיסון מסוג זה יכולת לדכא תגובות אלרגיות. עתה, בניסוי ראשון בבני אדם, נוכחו החוקרים לדעת שיש לאפקט זה סיכוי להפוך למכשיר קליני טיפולי.

למרות התוצאות המעודדות, יש לציין שיחלפו שנים לא מועטות עד שתכשירים אלו יהיו זמינים לשימוש קליני.

למנוע אלרגיה לחתולים אצל עכברים....

הכותרת נראית מבדחת אולם לא מדובר במדע בדיוני, אלא בגישה מהפכנית היכולה להתפתח לכלי טיפולי ממדרגה ראשונה. כולנו מודעים לעובדה כי תגובות אלרגיות מתרחשות ע"י הפרשת מתווכים מתאי פיתום וזופילים. דבר זה מתרחש באמצעות קישור אלרגן ל- IgE ספציפי, הקשור לתא פיתום דרך קולטן $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$. לשפועל תא הפיתום יש צורך בהפעלת שני קולטנים בו זמנית, אשר בהמשך, בעזרת הזנב הציסופלזמטי של הקולטנים, מפעילים את חלבון Syk . לתאים אלו קולטן נוסף, $\text{Fc}\gamma\text{RIIb}$, השפועל בו זמנית של שני קולטני $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$, אולם פעילותו משתקת את ההפעלה דרך קולטני $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$. מדענים מהקבוצה של Andro Saxon יצרו חלבון כימרי המורכב



אתגרים באבחון אסתמה אצל ילדים לפני גיל בית הספר

צפצוף נשימתי הוא אחד המאפיינים העיקריים של אסתמה ברונכיאלית והוא נפוץ ביותר בקרב ילדים לפני גיל בית הספר. מאפיינים בולטים אחרים של אסתמה הם התקפים המסתיימים לרוב בהחלמה מלאה, או שה'צפצופים' הופכים לתופעה אפיזודית עם הפוגות ללא תסמינים. מדוע, אם כן, קיים קושי לאבחן מחלות הגורמות ל'צפצופים' בקרב ילדים לפני גיל בית הספר?

פרופ' שמעון גודפרי

האתגר הראשון – ילדים רבים 'מצפצפים' לפני גיל בית הספר

כ-27% מכלל העלויות הרפואיות הנדרשות לטיפול באסתמה אצל ילדים, מוקדשות לטיפול בבעיות צפצוף נשימתי בקרב ילדים בקבוצת הגילאים 0 – 4 (1). סקרים מסוימים דיווחו על 'צפצופים' המופיעים כמעט אצל 50% מכלל הילדים לפני גיל בית הספר. בקרב תינוקות בגיל 3-6 חודשים, נפוצה הופעת ברונכיוליטיס עונתי, המלווה בצפצוף כתוצאה מווירוס הפוגע בדרכי הנשימה (Respiratory syncytial Virus - RSV), ותינוקות רבים ממשיכים לצפצף מדי פעם ללא הוכחה לזיהום חוזר. מדיווחים שונים מתברר, כי כ-30% מהילדים המצפצפים לפני גיל 3 לוקים בצפצוף חוזר בגיל 6 (2).

האתגר השני – לא כל הצפצופים החוזרים שייכים לאותו סוג

מספר מחקרים מצאו כי 'צפצופים' חוזרים אצל ילדים לפני גיל בית הספר, הינם מצב הטרוגני (רב סוגי), על אף הייצוג הקליני הדומה. Martinez ואחרים (2) ערכו בארה"ב מחקר עוקבה פרספקטיבי בקרב ילדים עד גיל 6, ומצאו כי כ-20% מכלל התינוקות צפצפו לפני גיל 3 בלבד (צפצוף מוקדם חולף), 14% נוספים המשיכו לצפצף עד גיל 6 (מצפצפים מתמידים), וכ-15%

החלו לצפצף לאחר גיל 3 והמשיכו עד גיל 6 (התחלה מאוחרת של צפצוף). Morgan ואחרים (3) ערכו מעקב נוסף בקרב ילדים אלה עד גיל 16 והראו, כי מעל 75% מבעלי צפצוף מוקדם חולף (כמו אלה שמעולם לא צפצפו) לא סבלו מתופעת צפצוף בין הגילאים 8-16. אצל בעלי צפצוף מוקדם חולף, נמצאו רמות נמוכות של תפקודי ריאה לפני שהתחילו לצפצף (4,5), מצב שנמשך לאורך הילדות, וייתכן שזיהומים ויראליים עוררו את הצפצוף בדרכי הנשימה הצרים יחסית. מצד שני, כ-50% מבעלי צפצוף מתמיד והתחלה מאוחרת צפצפו עדיין בגיל 16, וילדים אלה עשויים להיות אטופיים (בעלי רקע אלרגי) יותר מאלה הלוקים בצפצוף מוקדם חולף. Castro-Rodriguez ואחרים (6) ניסו לנבא אילו ילדים, מתוך הסובלים מ'צפצוף' לפני גיל בית הספר, עשויים להמשיך לצפצף. הם בדקו זאת באמצעות ספירת תדירות הצפצופים, אבחון הפרעות אטופיות, אאזינופיליה (eosinophilia) וצפצוף שאינו קשור להצטננויות. לפי שיטת הניקוד שלהם, נמצא כי 59% מהתינוקות בעלי מדד פחות בטוח ו-76% מבעלי מדד יותר בטוח, פיתחו אסתמה במהלך המעקב. אף על פי כן, ישנם ילדים רבים לפני גיל בית הספר, שמראים מהלך קליני דומה ללא הרקע האטופי, והתקפי הצפצופים נגרמים אצלם בעיקר מזיהומים ויראליים.



לעיתים קרובות יש צורך בבדיקות מיוחדות כגון ברונוסקופיה, הדמיה ומחקרים גנטיים כדי להבחין בין 'מצפצפים' טיפוסיים ולא טיפוסיים, כאשר מהלך מחלה לא רגיל מעלה חשד לאטיולוגיה לא טיפוסית. ניתן לבצע בקלות מבחני תגר ברונוכיאליים (challenges) באמצעות האזנה לקולות הנשימה, במקום לערוך מבדקי תפקוד ריאה בקרב ילדים לפני גיל בית הספר

האתגר השלישי – תגובה או חוסר תגובה לטיפול

אחת הבעיות העיקריות היא קביעת דרך הטיפול הטובה ביותר בילדים מצפצפים לפני גיל בית הספר. באופן טבעי יש נטייה להניח, שילדים בעלי רקע אטופי יגיבו לתרופות נגד אסתמה באופן זהה לילדים אסתמטיים בוגרים יותר, ואילו ילדים עם צפצוף כתוצאה מווירוס יגיבו פחות טוב, או לא יגיבו כלל. לא קל להחליט לאיזו קבוצה שייך הילד, ונוסף לכך אין מחקרים חד משמעיים המספקים הנחיות ברורות. Guilbert ואחרים (7) מצאו כי ילדים אטופיים הגיבו היטב לקורטיקוסטירואידים בשאיפה במהלך התקפים, אך הטיפול לא הניב יתרונות לטווח ארוך, ו-Bisgaard ואחרים (8) לא מצאו יתרון ל"קורסים" קצרים של קורטיקוסטירואידים בשאיפה אצל ילדים כאלה. McKean ו-Ducharme (9) סיכמו בסקירת קוכריין (Cochrane) על צפצוף הנובע מווירוס אצל ילדים (לא רק לפני גיל בית הספר), כי מינון גבוה של קורטיקוסטירואידים בשאיפה מדי פעם סיפק הקלה מסוימת, אך מינון נמוך של קורטיקוסטירואידים בשאיפה לא נמצא יעיל במניעת חזרת הצפצוף הנובע מווירוס.

האתגר הרביעי – מחלות רציניות אחרות מופיעות בצורה דומה

גורם מורכב נוסף של הבעיה הינו מיעוט ניכר של תינוקות וילדים לפני גיל בית הספר, שהם מצפצפים 'לא טיפוסיים' ומחלתם לא התפתחה כתוצאה

צפצוף לא טיפוס	צפצוף טיפוס	
מופיע בכל הגילים	התחלה מוקדמת שכיחה	היסטוריה
בדרך כלל נמשכים	התקפים אפיזודיים	
שכיחות נמוכה להפוגות ללא תסמינים	הפוגות ללא תסמינים	
אין קשר לאטופיה	ניתן אטופיה אישית	
אין קשר לאטופיה משפחתית	ניתן אטופיה משפחתית	
אין קשר לזיהום	זיהום ויראלי אפשרי	
ייתכן קשר לתזונה	אין קשר לתזונה	
ייתכן קושי לשגשג	התפתחות נורמלית	בדיקה
ייתכן דפורמציה	ללא דפורמציה בחזה	
ייתכנו שינויים בקצות האצבעות (התאלות, clubbing)	ללא שינויים בקצות האצבעות כתוצאה מחוסר חמצן (התאלות, clubbing)	
ייתכן מחלה חמורה בדרכי הנשימה העליונות (URT)	ללא מחלה בדרכי הנשימה העליונות (URT)	
ייתכנו צפצופים ממוקדים	צפצופים מפורזים	
ייתכנו קולות נשימה מוחלשים ממוקדים	קולות נשימה מוחלשים מפורזים	
ייתכן צפצוף צרוד או מוטופוני	צפצוף מחיקלי פוליפוני	
צילום החזה יכול להראות היפראינפלציה ממוקדת	צילום חזה נורמלי או היפראינפלציה מפוזרת	בירורים רפואיים
ייתכנו תסנינים רחבים בצילום חזה	אין תסנינים בצילום חזה או שינויים מקומיים בלבד	
אין קשר ל-IgE	עלייה אפשרית ב-IgE	
אין קשר לאאזינופיליה	ייתכן אאזינופיליה	



גורם מורכב נוסף של הבעיה היא מיעוט ניכר של תינוקות וילדים לפני גיל בית הספר, שהם מצפצפים ולא טיפוסיים ומחלתם לא התפתחה כתוצאה מהתפתחות דרכי הנשימה, אטופיה או זיהומים ויראליים, בגלל פתולוגיה ספציפית כגון סיסטיק פיברוזיס, ריפלוקס קיבתי-ושטי, חוסר תפקוד של הריסים בדרכי הנשימה ואנומליות מולדות בלב או בריאות

כמחצית מתוך 60% 'מצפצפים' מתמידים או בעלי התחלה מאוחרת שעדיין 'מצפצפים' בגיל 6, עדיין 'יצפצפו' בגיל 16, ורובם יהיו ילדים אטופיים הסובלים מאסתמה ברונכיאלית. לסיכום, רק כ-30% מהילדים ה'מצפצפים' לפני גיל בית הספר עלולים עדיין 'לצפצף' בגיל 16.

הטיפול הקיים לבעיה זו

הנתונים הטובים ביותר הקיימים כיום, אינם מאפשרים לנו להציע הנחיות חד משמעיות לטיפול בילד 'מצפצף' לפני גיל בית הספר. במקום אחר (13) מצוין, כי הגישה הנכונה ביותר היא כנראה ניסוי קליני פשוט לבדיקת יעילות הטיפול, בעיקר משום שהוא מגביל את השימוש הרצוף בטיפולים לא יעילים. רוב החוקרים מסכימים שילדים לפני גיל בית הספר, הסובלים מ'צפצף' חוזר ונשנה, יחוו הקלה מטיפול במרחיבי סימפונות ובקורטיקוסטירואידים בשאיפה במהלך התקפים, אך ספק אם הטיפול יכול לשנות את הפרוגנוזה לטווח ארוך. במיוחד מתן קורטיקוסטירואידים בשאיפה. לילדים לפני גיל בית הספר עם 'צפצף' חוזר ונשנה, אנו מציעים ניסוי בטיפול מונע. מפקיקים את הטיפול הזה כאשר אינו יעיל או כאשר הילד אינו מפתח סימפטומים במשך חודש או חודשיים. לגבי ילדים שאינם מגיבים היטב לטיפול וילדים עם מאפיינים לא רגילים, כגון אי יכולת לשגשג או שינויים ממוקדים מתמידים בצילום חזה, יש לשקול אבחון לא טיפוסי ולא להסתפק באבחון 'צפצף' אטופי או ייחוס קשר לזיהום ויראלי.

פרופ' שמעון גודפרי, מכון הריאה,
בית חולים אוניברסיטאי הדסה ירושלים
הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

מהתפתחות דרכי הנשימה, אטופיה או זיהומים ויראליים, אלא בגלל פתולוגיה ספציפית כגון סיסטיק פיברוזיס, ריפלוקס קיבתי-ושטי (gastroesophageal reflux), חוסר תפקוד של הריסים בדרכי הנשימה (primary ciliary dyskinesia) ואנומליות מולדות בלב או בריאות. מבחינה קלינית קיים דמיון בין הצפצוף הלא טיפוסי הזה ובין הצפצוף של ילד לפני גיל בית הספר, הלוקה בטכיפניאה (נשימה מהירה), מצוקה, היפראינפלציה (ניפוח יתר ריאתי) וצפצוף. אבחון מוטעה ואיחור במתן הטיפול, עלולים לגרום לתוצאות חמורות. הטבלה הבאה מציגה מספר רמזים מההיסטוריה של הילד, בדיקה ובירורים רפואיים, המציינים האם הצפצוף של הילד הוא 'טיפוסי' או 'לא טיפוסי'.

לעיתים קרובות יש צורך בבדיקות מיוחדות כגון ברונוסקופיה, הדמיה ומחקרים גטיים כדי להבחין בין 'מצפצפים' טיפוסיים ולא טיפוסיים, כאשר מהלך מחלה לא רגיל מעלה חשד לאטיולוגיה לא טיפוסית. ניתן לבצע בקלות מבחני תגר ברונוכאליים (challenges) באמצעות האזנה לקולות הנשימה, במקום לערוך מבדקי תפקוד ריאה בקרב ילדים לפני גיל בית הספר בגילאי 4 ומעלה (10,11). מבחני תגר אלה, מסייעים להבחין בין אסתמה ובין סיבות אחרות לצפצוף, במיוחד כאשר מבחן התגר מבוצע בשאיפת אדנוזין 5' חד פוספט (adenosine 5' monophosphate) (12).

האתגר החמישי – מה לומר להורים על תינוק 'מצפצף' טיפוסי או על ילד לפני גיל בית הספר

הורים של ילדים לפני גיל בית הספר, מעוניינים לדעת האם ילדם חולה ב'אסתמה', האם הילד יתגבר על המחלה או לא, ומהו הטיפול הקיים להתמודדות עם הבעיה. הרופא חייב להיות כן עימם. יש לומר להורים לא רק את מה שאנו יודעים, אלא לא פחות חשוב מכך, לומר להם מה איננו יודעים. האמת היא שאיננו יכולים להיות בטוחים, כי לא קיימת דרך

חלק מהילדים יהיו אסתמטיים אמיתיים שפיתחו סוג של דלקת בדרכי הנשימה הגורמת לתגובתיות יתר ברונוכאלית. ילדים אלה עשויים להיות בעלי היסטוריה אישית או משפחתית של אסתמה או של אלרגיות, הסובלים מהתקפים בודדים שלא תמיד קשורים לסימני זיהום ויראלי, וכנראה מגיבים היטב למרחיבי סימפונות או לקורטיקוסטירואידים



טיפול מונע בתינוק עם נטייה להתקפי שיעול וצפצופים: שתי דעות

הטיפול המונע בתינוק עם נטייה לצפצופים מהווה את הבעיה השכיחה ביותר למשפחה, לרופא הילדים ואף לרופא המומחה לאסתמה – בין אם הוא רופא מומחה למחלות ריאות בילדים או מומחה במחלות אלרגיות. מזה שנים רבות, מייצגים כרופ' בנימין וולוביץ ופרופ' יצחק כץ, את שתי הגישות הקוטביות. הגישה של פרופ' וולוביץ היתה גישה סוחפת לתת טיפול מונע בכל התינוקות ואילו פרופ' כץ טען, כי רובם לא זקוקים לטיפול מונע רוב הזמן. מי כן זקוק לטיפול מונע, ולאיזה טיפול – אלו השאלות הקשות יותר

פרופ' בנימין וולוביץ: מדוע יש לטפל בילדים קטנים עם שיעול וצפצופים

התקפי קוצר נשימה, שיעול וצפצופים גורמים לסבל רב לילדים הקטנים ולהוריהם. מאחר ויש ברשותנו כיום טיפול יעיל ובטוח, חובה עלינו לטפל בילדים אלו ולאפשר להם לחיות חיים רגילים כמו כל הילדים בני גילם.

בתקופות בהן הילד משתעל ימים רבים, צריך לתת לו טיפול מונע, ועם הופעת הסימנים הראשונים של ההתקף, צריך לטפל בו בצורך של מרחיבי סימפונות + תרופות מונעות. הטיפול העיקרי במחלה הם הסטרואידים הנשאפים, הניתנים גם כטיפול מונע וגם בזמן החמורות. סינגוליר היא תרופה מונעת נוספת המשמשת כטיפול מונע בגיל זה.

הסקירה הנוכחית לא כוללת את הטיפול בברונכיוליטיס של חודשי החיים הראשונים (שגם הוא כיום נושא המצוי בויכוח) אלא בהתקפי שיעול וצפצופים חוזרים, הנמשכים מעבר לחודשי החיים הראשונים. כמו כן לא נדון בסקירה הנוכחית בשימוש במרחיבי סימפונות בזמן התקפים (באינהליציה או באמצעות ספייסרים). הדיון יתרכז בעיקר בתפקיד הקורטיקוסטרואידים הנשאפים גם כטיפול מונע וגם כטיפול בהתקפים.

אין כיום גישה מקובלת אחידה לטיפול בהתקפי שיעול וצפצופים בילדים קטנים. אחת הסיבות העיקריות למצב זה, היא העובדה שאין מספיק עבודות מחקר טובות ומקיפות שבחנו את הנושא בצורה המקובלת על כולם. אין גם הסכמה על הטיפול הנכון במחלה, ולכן גם המסקנות של המחקרים הקיימים לא תמיד מקובלות על ידי כולם. אין הסכמה אפילו לגבי השם שצריך לקרוא למחלה. האם לקרוא לה בשם ברונכיוליטיס, ברונכיט ספסטית, רגישות יתר של דרכי הנשימה, צפצופים בעקבות זיהומים ויראליים, אסתמה של ילדים או כל שם אחר. לשם עצמו אין חשיבות, הואיל ומדובר בשמות שונים המתארים למעשה את אותה המחלה, מנקודות מבט שונות. הגישה הטיפולית למחלה, אם כן, תלויה בידע האישי ובניסיונו של הרופא הראשוני או הרופא המומחה.

כדי להצליח בטיפול לא מספיק לתת להורים את התרופה, צריך להביא את ההורים לידי כך שיאמינו שהטיפול חשוב ויכול לעזור לילדם, זאת על ידי מתן הסבר והדרכה על המחלה והטיפול בה. כמו כן, יש לוודא שההורים מסוגלים לתת לילדם את הטיפול

פרופ' וולוביץ: "התקפי השיעול והצפצופים מהם סובלים הילדים הקטנים, עוברים ברובם לקראת סוף גיל הילדות, ורק חלק קטן מהילדים ימשיך לסבול מאסתמה בהמשך. אין גם הוכחות חד-משמעיות לכך שטיפול טוב בהתקפים אלו יקצר את משך המחלה או יגרום ליותר ילדים להבריא ממנה, למרות שהדבר נראה מאוד הגיוני"

הנכון מבחינה טכנית, על ידי הדגמה ותרגול כיצד להשתמש נכון במשאפים ובספייסרים. טיפול נכון יביא להפסקה מוחלטת של תסמיני המחלה ולהשתלטות מהירה על כל התקף.

הקשר בין זיהומים ויראליים לבין התקפי שיעול וצפצופים בילדים

מאמרים רבים הראו שיש קשר ברור בין התקפי שיעול, צפצופים וקוצר נשימה בילדים קטנים ובין אסתמה בגיל מאוחר יותר (1,2). בגיל הילדות המוקדמת RSV (Respiratory syncytial Virus) הוא הגורם העיקרי להתקפי שיעול וצפצופים (3). בהמשך ה-RV (Rhino virus) הוא הווירוס העיקרי הגורם להתקפים אלו בילדים (4). עד גיל שנתיים, כ-90% מהילדים כבר נדבקו ב-RSV (3), אך רק לכ-40% מהם יהיה התקף של ברונכיוליטיס, ולשאר תהיה הצטננות קלה חולפת בלבד (5). אסתמה המופיעה בעקבות הזיהומים הוויראליים בגיל הילדות המוקדמת, חולפת בדרך כלל לקראת גיל בית הספר או מאוחר יותר בגיל הילדות (6-9). ילדים שיש להם אלרגיות נוספות, כמו נזלת אלרגית או אקזמה, רגישים יותר וסובלים יותר מהתקפי שיעול וצפצופים בעקבות זיהומים ויראליים (10). נמצא שלכ-80% מהילדים שאושפזו במחלקת מיון בגלל התקפי אסתמה, יש עדות לקיום אלרגיה (אטופיה) (11). לילדים שאושפזו במחלקות האשפוז עקב ברונכיוליטיס עם RSV בגיל צעיר, יש פי 10 יותר סיכוי לסבול מאסתמה בגיל מאוחר יותר, בהשוואה לאלו שעברו ברונכיוליטיס ולא אושפזו (12). במחקר שנמשך שנים רבות באוסטרליה הגיעו החוקרים למסקנה, שצפצופים ושיעול בגיל הילדות ואסתמה הם שני קצוות של אותה מחלה (13).

הטיפול בהתקפי שיעול וצפצופים בילדים

יש כיום טיפול יעיל ובטוח להתקפי השיעול וצפצופים בילדים, בעיקר סטרואידים נשאפים אך גם כדורי סינגוליר. יעילות הסטרואידים הוכחה בעבודות מחקר רבות: בסקירה של Cochrane על 5 מאמרים מבוקרים בילדים נמצא, שמתן מנות גבוהות של סטרואידים יעיל מאד בטיפול בילדים עם צפצופים הנגרמים על ידי זיהומים ויראליים (14). הגדלת מיוון הסטרואידים בזמן התקפי אסתמה אצל ילדים המקבלים כבר טיפול מונע בסטרואידים-נשאפים, הביאה להשתלטות מהירה יותר על התקפי האסתמה (15). בסקר נרחב שנערך על ידי Garrett וחבריו בניו-זילנד, נמצא שרופאי-ילדים ורופאי-משפחה רבים מגדילים את מיוון הקורטיקוסטרואידים שהם נותנים כטיפול לילדים בזמן החמורות של אסתמה (4). Wilson הראה ששימוש ביתי במשאפי קורטיקוסטרואידים יעיל בהתגברות על התקפים (16). בעבודת מחקר שבה בדקו 150 ילדים מצאנו, שניתן להתגבר על 94% מההתקפי השיעול והצפצופים של הילדים בבית על ידי מתן סטרואידים נשאפים (17). במחקר אחר שערנו על 100 ילדים קטנים, מצאנו שגם בודיקורט 200 וגם פליקסוטייד 125 הצליחו להשתלט על התקפי אסתמה ב-84% מההתקפים (18). בשתי סקירות ספרות חדשות שפורסמו לאחרונה, שאחות מהן נערכה על ידינו, נמצא שמתן מנות מוגברות של סטרואידים נשאפים מאפשר לשלוט טוב מאד בהתקפי השיעול והצפצופים בילדים. (19,20).

התרופה סינגוליר מקבוצת התרופות האנטי-ליקוטריאניות נמצאה יעילה אך היא בטיפול ובמניעת התקפי שיעול וצפצופים בילדים. בעבודות מחקר שבצענו בילדים עם ברונכיוליטיס, הראינו שבזמן ברונכיוליטיס חריפה יש הפרשה של כמויות גדולות של ליקוטריאנים לתוך דרכי הנשימה (21,22), כמו כן הראינו שטיפול בתרופות אנטי-ליקוטריאניות (סינגוליר) מוריד את רמת הליקוטריאנים בדרכי הנשימה (23). בעבודות מבוקרות שבצענו על ידי חוקרים רבים ובעיקר בעבודות של Bisgaard וחבריו נמצא, שסינגוליר מקטין את מספר התקפי השיעול והצפצופים בילדים קטנים (24) ואת תסמיני האסתמה שמופיעים לאחר התקף של ברונכיוליטיס (25).

האם צריך לטפל במחלה שלרוב עוברת עם הגיל

התקפי השיעול והצפצופים מהם סובלים הילדים הקטנים, עוברים ברובם לקראת סוף גיל הילדות, ורק חלק קטן מהילדים ימשיך לסבול מאסתמה בהמשך. אין גם הוכחות חד-משמעיות לכך שטיפול טוב בהתקפים אלו יקצר את משך המחלה או יגרום ליותר ילדים להבריא ממנה, למרות שהדבר נראה מאד הגיוני. עבודות מחקר חדשות, שבהן השתמשו בשיטות טיפול שונות, הראו לאחרונה שאין קשר ברור בין טיפול זה או אחר בהתקפי שיעול וצפצופים בילדים קטנים ובין קיומה של אסתמה בגיל מאוחר יותר (26-31). Schuh אמנם הראתה שסטרואידים נשאפים יעילים פחות בטיפול בהתקפים מסטרואידים בכדורים, אך היא בדקה רק ילדים גדולים שהיתה להם חסימה קשה ביותר בדרכי הנשימה (29, 30). Bisgaard טען שמתן סטרואידים נשאפים לילדים קטנים, לא משנה את מהלך המחלה שלהם בגיל מבוגר יותר. בעבודות ניתן הטיפול בסטרואידים הנשאפים במנות רגילות ורק החל מהיום השלישי של הברונכיוליטיס ולא במנות מוגברות החל מהיום הראשון למחלה, כפי שמומלץ (25). Theresa מהקבוצה של Martinez הראה שטיפול מונע בסטרואידים נשאפים במשך שנתיים לא שינה בצורה משמעותית את מצב האסתמה של הילדים בשנה השלישית. אך גם כאן הראו החוקרים שהילדים שקיבלו טיפול מונע בסטרואידים נשאפים הרגישו הרבה יותר טוב מאלו שלא קיבלו טיפול (31).

במשך שנים רבות מקבלים הילדים הקטנים עם התקפי שיעול וצפצופים הנמצאים בטיפול בהצלחה, טיפול במשאפי-סטרואידים באמצעות ספייסר, גם כטיפול מונע וגם כטיפול בהתקפים. במהלך תקופת חיים זו הייתי מעורב בעבודות מחקר רבות שבדקו את הנושא (17-19, 21-22, 24). עבודות מחקר רבות מצביעות על כך שהטיפול במשאפים יעיל ובטוח מאד. יש לזכור שמדובר במחלה קשה שמפריעה לילדים לתפקד, לגדול, לאכול, לישון ולהתפתח. מחלה, שגרומת סבל רב להורים, העומדים חסרי אונים מול הרופא שאומר להם שלא צריך לטפל במחלה כיוון שבין כה וכה כשהילד יגדל הוא יבריא. אך מה, אם כן, צריך לעשות עד שהילדים יגדלו ויבראו? בהיעדר טיפול טוב, הילד חשוף למצבים קיצוניים של קוצר נשימה, ביקורים בחדרי מיון, אשפוזים ונטילת כדורי סטרואידים, שיכולים לגרום לתופעות לוואי קשות. מכל האמור לעיל, ברור שיש לטפל בילדים הקטנים

פרופ' וולוביץ: "במשך שנים רבות מקבלים הילדים הקטנים עם התקפי שיעול וצפצופים הנמצאים בטיפול בהצלחה, טיפול במשאפי-סטרואידים באמצעות ספייסר, גם כטיפול מונע וגם כטיפול בהתקפים. במהלך תקופת חיים זו הייתי מעורב בעבודות מחקר רבות שבדקו את הנושא. עבודות מחקר רבות מצביעות על כך שהטיפול במשאפים יעיל ובטוח מאד"

הסובלים מהתקפי שיעול וצפצופים, גם אם מדובר בטיפול שיאפשר להם לעבור את התקופה הקשה עד שיגדלו ויבראו.

כיצד ניתן להגיע להצלחה בטיפול בילדים הקטנים הסובלים מהתקפי שיעול וצפצופים

כדי להצליח בטיפול בילדים קטנים, צריך לתת לילד את הטיפול התרופתי הטוב ביותר הקיים. יש להקפיד על הדברים הבאים:

* לתת את התרופות הנכונות במנות הנכונות ובסדר הנכון.
* להחזיר את התרופה לריאות של הילד בטכניקה נכונה.

* לתת את הסטרואידים הנשאפים במנות גבוהות (לפחות פי 4-5 מהמנות המקובלות) (19-20).

* להתחיל לטפל כבר עם הופעת הסימנים הראשונים של התקף.

* לתת מנות חוזרות של סטרואידים נשאפים עם ירידה מהירה במיון במשך 3-6 ימים, עד להבראה מלאה מההתקף.

* לספק להורים מידע מעודכן על התרופות, כולל למה מיועדת כל תרופה ומתי ובאיזה מיון להשתמש בכל אחת מהן.

בנוסף לטיפול התרופתי הנכון, הטיפול בילדים קטנים צריך לכלול את כל הדברים הבאים:

* להקשיב בקשב רב להורים, להבין את היקף הבעיה ולהעריך נכון את חומרת המחלה, ולהבין מה מטריד אותם כהורים.

* לתת להורים מידע על מהות המחלה, כיצד למנוע

אותה, מהם הסימנים הראשונים להופעת התקף וכיצד לנהוג בזמן התקף (ראה שיחת הדרכה באתר www.volovitz.co.il).

* לתת להורים הסבר אישי ולהדגים על הילד כיצד לתת את התרופה באמצעות משאף וספייסר המתאים לילד.

* לתת להורים תכנית טיפול מסודרת בכתב, הכוללת מידע על הטיפול שעל הילד ליטול יום יום (טיפול מונע) ואילו תרופות ובאיזה סדר עליו ליטול בזמן החמרות (טיפול בהתקף).

* לוודא שההורה מאמין שהוא יכול להשתלט על המחלה ושהוא מוכן לתת את הטיפול כפי שנתבקש.

* להזמין את ההורים לביקורת כדי לבדוק ולוודא שהטיפול אמנם ניתן בצורה ובטכניקה נכונות.

* לתת להורה אפשרות להתקשר לרופא המטפל או המומחה, עם כל בעיה שתיווצר.

הקפדה על כל הדברים הללו תבטיח את הצלחת הטיפול במשאפי סטרואידים בילדים קטנים הסובלים מהתקפי שיעול וצפצופים.

פרופ' יצחק כץ: "לטיפול או לא? מבט אחר"

ראשית, הבהרת מושגים. 'טיפול' – הכוונה לטיפול בעת שהחולה סימפטומטי. 'טיפול מונע' הכוונה לטיפול כאשר החולה אינו סימפטומטי. הדוגמה הבולטת ביותר הינה 'מחלת ההיריון', 'מחלה' מאד רצויה לעיתים ומאד בעייתית בפעמים אחרות, כאשר אינה רצויה. גלולות למניעת ההיריון ניתנות אך ורק כאשר האישה אינה בהריון ואינה מעוניינת להיות בהריון... התקף אסתמטי, לצורך העניין, דומה להיריון לא רצוי ולכן ניתן טיפול מונע כדי למנוע את ההתקף.

לאחר שצלחנו את שלב ההגדרות אגש לשלב הרציונל של הטיפול המונע באסתמה

בשנות ה-70 וה-80 של המאה העשרים, נצפתה עליה גדולה בתחלואת אסתמה, הנמשכת עד היום, ובתמותה מאסתמה בכל העולם המודרני. העניין העצום שהתעורר בנושא תרם לגילויים של מנגנונים חשובים במחלת האסתמה, ובעיקר הרקע הדלקתי של אסתמה. כיום, כבר כולנו מכירים כי למירב החולים האסתמטיים יש רקע אלרגי והאסתמה נגרמת ע"י "דלקת אלרגית". מניעת הדלקת האלרגית הבטיחה/הציעה פתרון בשלשה תחומים:

1. מניעת תמותה מאסתמה.

2. מניעת תחלואה מאסתמה.

3. מניעת נזקים כרוניים ובלתי הפיכים לסמפונות עקב דלקת כרונית, תהליך הקרוי remodeling.

בעקבות גילויים אלו ובמקביל להם, פותחו חומרים סטרואידליים בשיאוף (ICS), המשפיעים בעיקר ברמה מקומית עם ספיגה מועטה ולכן השפעה סיסטמית נמוכה. ההנחיות לטיפול באסתמה, אשר פורסמו ע"י NIH, ע"י איגודים מקצועיים לאומיים וע"י ועדות בינלאומיות כגון ה-GINA, קראו לרופאים והמריצו אותם לעודד טיפול מונע לכל חולי האסתמה, כל הזמן. ואכן, התוצאות לא אחרו להגיע. התמותה מאסתמה שניתה כיוון מעליה לעצירה ואף לירידה. יצא לנו, למדינת ישראל, ולקבוצה שאני נמנה עליה, להיות הראשונים לדווח על ירידה בתמותה מאסתמה, ירידה שהייתה בקורלציה עם הגברת השימוש ב- ICS (1).

אולם, יש לציין שאין תמותה מאסתמה בקרב תינוקות. התמותה מאסתמה מתחילה במחצית השנייה של העשור השני לחיים ואילך, ולא כאן המקום לנתח את התופעה. העובדה כי טיפול מונע ב- ICS מפחית תמותה, כלל אינה רלבנטית לדיון של טיפול מונע בתינוקות.

עבודות רבות גם הוכיחו כי חולים, כולל תינוקות, אשר טופלו ב- ICS, חלו פחות והחטירו פחות ימי בית ספר, כפי שכבר פירט בהרחבה פרופ' וולוביץ.

אולם, בנושא השלישי של מניעת remodeling כלומר, שימור תפקודי הריאות, נכונות אכזבת. אציין רק 3 עבודות, שתיים מהן עצמאיות ללא תמיכת חברות תרופות אשר נקבעו ועוצבו ע"י ה-NIH והשלישית נתמכה ע"י מספר חברות תרופות, ביניהן חברת Astra-Zeneca (יצרנית Budesonide = Budicort).

הראשונה מכונה CAMP (2).

בעבודה זו נבדקה השפעת מתן ICS במשך 4 שנים, לילדים אסתמטיים בגילאים 4-6. להפתעת המחברים נמצא כי תפקודי הריאות, המימצא שאותו הגדירו מלכתחילה כאבן הבוחן (primary outcome) היו זהים בסוף התקופה בין קבוצת הילדים אשר קבלה חומר פעיל, דהיינו Budesonide, לאלו אשר קבלו פלצבו. זאת אומרת, שלא נמצאה עדות לעיכוב ה- remodeling. בין ההסברים לאכזבה זו הייתה הסברה כי "הטיפול החל מאוחר מדי". אולי על מנת למנוע נזק עתידי, יש לנסות לטפל במחלה מוקדם

פרופ' כץ: ייש להציע טיפול מונע רק לאלו שיש להם אסתמה. תינוקות עם אסתמה מהווים רק 10%-20% מהתינוקות המצפצפים, אולם כולם אטופיים/אלרגיים. גישה זו התקבלה כבר וגם Bisgaard וכן העבודה של ה-NIH, ניסו לאפיין את הילדים האלרגיים בקבוצה. בעבודתו של Bisgaard רק כ-10% היו עם תבחיני עור חיוביים ובעבודה של ה-NIH, כ-60%. יתכן שאם נבדוק רק תינוקות אלרגיים מצפצפים, נוכל להראות יותר יעילות לטיפול מונע"

יותר. על מנת לענות על שאלה זו עוצבו שני מחקרים, האחד ע"י ה-NIH ובו נבדקו ילדים בני שנתיים עד ארבע שנים עם רקע אטופי והתקפי צפצופים חוזרים. ילדים אלו קבלו טיפול קבוע ע"י משאף דרך ספייסר של Fluticasone=Flixotide במינון של כ-200 מק"ג ליום במשך שנתיים. את התוצאות תכננו להעריך אחרי 3 שנים – זאת אומרת שנה אחרי הפסקת הטיפול הקבוע. בשנה זו קיבל כל ילד טיפול כפי שרופאו קבע. בתום שנה זו, השלישית כאמור, לא נמצא הבדל בקליניקה של הילדים מבחינת התקפי אסתמה והזדקקות לטיפולים וגם לא בתפקודי הריאות של הילדים אשר קיבלו טיפול קבוע במשך השנתיים הקודמות, לקבוצת הביקורת אשר לא קיבלה טיפול. ממש כמו במחקר ה-CAMP, היו עוד שני ממצאים. האחד, המטופלים בתכשיר הפעיל הרגישו יותר טוב במהלך הטיפול, חוו פחות התלקחויות במהלך הטיפול ונזקקו לפחות תרופות נוספות, אם כי מספר האשפוזים בזמן הטיפול לא היה שונה סטטיסטית. השני, פחות משמח: לילדים המטופלים הייתה האטה בגדילה, 1.1 ס"מ פחות בגובה הכללי בתום שנתיים ו-0.7 ס"מ בתום השנה השלישית. ההאטה אינה קיצונית ואף היו, כאמור, עדויות לכך שלפחות חלק מהחסר בצמיחה משלימים עם הפסקת הטיפול הקבוע (3).

אולי בכל זאת גם גיל שנתיים-שלוש הינו גיל מאוחר להתחיל בטיפול מונע על מנת למנוע קיבוע של האסתמה ונזק עתידי? בדנמרק, הכלילה קבוצתו של Bisgaard במחקר פרוספקטיבי 411 ילדים אשר נולדו לנשים אסתמטיות (4). בהתקף הראשון של קושי נשימה חולקו הילדים לטיפול פעיל – Budesonide 400 מק"ג ליום בתרסיס דרך מכשיר דמוי "אירוצמבר" או פלצבו, בכל התקף ולמשך שבועיים. טיפול זה דומה לבודיקורט דרך אירוצמבר, טיפול אשר מאד מקובל בישראל. לפי החלטת הרופא המטפל יכלו להוסיף עוד 400 מיקרוגרם של בודוניד לחולים, אשר הרופא החליט כי הם זקוקים לכך. יש לזכור כי הרופאים לא ידעו מי מקבל פלצבו ומי מקבל תרופה פעילה. בנוסף, ניתן לפי הצורך בריקלין. כל ההורים קיבלו הרצאות וחיונון והתייחסות ומה לא... החולים הקשים ביותר הוצאו מהמחקר. לגבי ההגדרות לגבי חומרה, נא לעיין במאמר המקורי (4) מפאת קוצר היריעה. נמצא, כי גישה אגרסיבית זו לא הטיבה עם החולים – לא במשך הטיפול ולא בשנה השלישית לחיים, אשר נבחרה להיות השנה להערכת הטיפול לגבי התפתחות אסתמה.

מה, אם כן, למדנו? שלפחות לגבי שינוי מהלך מחלת האסתמה אין לנו כנראה נוסחה מנצחת

עם זאת, מטרות ברות השגה בטיפול מונע בתינוקות (גילאי 0-4) נשארו מניעת תמותה והרגשה יותר טובה בעת הטיפול. תמותה מאסתמה מהווה בעיה החל מאמצע העשור השני לחיים, מוות מאסתמה בעשור הראשון לחיים אינו אירוע נפוץ ולמעשה לא ידוע לי מהספרות על אירועים כאלה במחצית הראשונה של העשור הראשון. גם מניעת מוות מאסתמה אינה סיבה לטיפול בגילאים אלו. נשארו הלבטים האם להציע טיפול מונע קבוע לתינוקות אסתמטיים בשנים הראשונות לחיים, כדי שיהיו חולים פחות. זו אכן שאלה נכבדה. יש לזכור, כי בעבודות הנזכרות לעיל נמצא, כי התינוקות החולים היו חופשיים מתסמינים במשך למעלה מ-80% מהימים! כן, אותן האמהות המתלוננות כי "הילד חולה כל הזמן", כשהוא למעשה אסימפטומטי 80% מהימים. בעבודה שבה הודגם שיפור במהלך הטיפול עם ילדים בני 2-4 שנים – התינוקות המטופלים נזקקו למרחיבי סימפונות



פרופ' כץ: "טיפול מונע יעיל יהיה תמיסת סטרואידים באינהלציה, או תרופה דרך הפה, אשר אנו בטוחים בכך שהיא נספגת. בקרב התרופות האוראליות, קיימת היום בישראל רק ה-Singulair, אשר הוכחה כיעילה בחלק מהמקרים. במקרים יותר קשים תמיסת סטרואידים באינהלציה היא התשובה הנכונה"

באינהלציה, או תרופה דרך הפה, אשר אנו בטוחים בכך שהיא נספגת. בקרב התרופות האוראליות, קיימת היום בישראל רק ה-Singulair, אשר הוכחה כיעילה בחלק מהמקרים. במקרים יותר קשים תמיסת סטרואידים באינהלציה היא התשובה הנכונה.

ועתה לשאלת השאלות: למי להציע טיפול מונע?

כאן אין תשובה חד משמעית. ודאי שיש להציע טיפול מונע רק לאלו שיש להם אסתמה. תינוקות עם אסתמה מהווים רק 10%-20% מהתינוקות המצפצפים, אולם כולם אטופיים/אלרגיים. גישה זו התקבלה כבר וגם Bisgaard וכן העבודה של ה-NIH, ניסו לאפיין את הילדים האלרגיים בקבוצה. בעבודתו של Bisgaard (4) רק כ-10% היו עם תבחיני עור חיוביים ובעבודה של ה-NIH, כ-60% יתכן ואם נבדוק רק תינוקות אלרגיים המצפצפים, נוכל להראות יותר יעילות לטיפול מונע.

לסיכום: לרוב המכריע של התינוקות עם צפצופים לא מגיע 'טיפול מונע' אך טיפול בעת מחלה, מגיע גם מגיע. לתינוקות עם צפצופים אשר ניתן להניח בברור כי יש אלרגיה – לפי תבחיני עור חיוביים, מחלת עור אטופית או קיום אלרגיה אצל ההורים, ניתן לשקול מתן 'טיפול מונע'. זאת, כמובן, פרט לטיפול ממושך באינדיקציה של מחלה/סימפטומטולוגיה קשה. דבר נוסף, ההמלצה של הכפלת מנת ה-ICS בעת החמרה הייתה תמיד שנויה במחלוקת ובהנחיות החדשות של ה-NIH (5) היא כבר לא מוצעת כלל כאופציה.

פרופ' בנימין וולוביץ, מנהל מחקר והדרכה באסתמה, מרפאת אסתמה, מרכז שניידר לרפואת ילדים, פ"ת

פרופ' יצחק כץ, מנהל מכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

הרשימות הביבליוגרפיות שמורות במערכת

ב-14.4% מהימים לעומת תינוקות הפלצבו, שנזקקו למרחיבי סימפונות ב-18% מהימים (טבלה מס' 2 עבודה מס 3). מספר זה דומה למספר הימים ללא סימפטומים בעבודה שבה החלו לטפל בילדים החל מההתקף הראשון בחיים (טבלה מס' 2 עבודה מס' 3).

טיפול מונע קבוע מוריד, אם כן, את מספר הימים שהתינוק סימפטומטי: מ-18% ל-14%-15% מסך הימים. המחיר, של התוויית טיפול מונע קבוע, מוכר לכל רופא ילדים. מדובר במאבק אינסופי, הרגשת תסכול של ההורים, פגיעה בצמיחה ועוד.

ומה הטיפול היעיל, לאותם הילדים בהם נחליט לטפל? ארשה לעצמי להיות מעט חריג. נראה לי כי בגילאים אלו, לטיפול דרך משאף תרסיסי – בעזרת אירוצבר או מתון (ספייסר) דומה, יש יעילות נמוכה. סברתי כך מהתבוננות בתינוקות המקבלים טיפול זה. החומר מגיע לשפתיים, ללחיים וליתר חלל הפה. שם, האבקה "נדבקת" לרייית ונספגת בלי להגיע לריאות. בשנה האחרונה קיבלה גישה זו אישור לטעמי. עבודתו של Bisgaard ייחודית במספר מאפיינים. ראשית, זו העבודה היחידה שלא הראתה שיפור אף בעת הטיפול. שנית, זו העבודה היחידה אשר לא הראתה פגיעה בקצב הצמיחה ושלישית, זו העבודה היחידה בה תינוקות כה צעירים קיבלו טיפול עם משאף אירוסולי. אני מצליח להדחיק את המחשבה שהטיפול היה פשוט לא יעיל בגלל שכלל לא הגיע לריאות!

ועתה לתשובה על השאלה מהו, לדעתי, טיפול מונע יעיל. טיפול מונע יעיל יהיה תמיסת סטרואידים



דלקת לחמית אלרגית - בגבעת קסטאנט אקנמנט - דור חדש של תרופות

**הטיפול התרופתי בדלקת לחמית אלרגית, נועד להתערב
בשרשרת התהליך הדלקתי, להפסיק את הדלקת ולמנוע
נזק לחמית. הבנת התהליך הדלקתי אפשרה לפתח דור
חדש של תרופות, יעיל יותר מהדור הקודם**

ד"ר דויד צדוק

איכות חייהם, על כן יש לידע את הרופאים על קיומם של טיפולים חדישים. המחקר המקיף בתחום האלרגיה מאפשר לנו להבין טוב יותר את מכלול התהליכים הקשורים בתופעה. הבנת התהליך הדלקתי הכולל את תאי הפיטום (mast cells), IgE, היסטמין, פרוסטאגלנדינים, לאוקוטריינים וציטוקינים, מאפשרת לפתח תרופות יעילות יותר בהשוואה לתרופות מהדור הקודם.

האפשרויות הטיפוליות בדלקת לחמית (Allergic Conjunctivitis) התרבו בשנים האחרונות. ההתמקדות בפיתוח תרופות לאלרגיה בעיניים, קשורה ישירות לעליה בשיעור הסובלים מאלרגיה באוכלוסייה הכללית. האירעות של דלקת לחמית אלרגית בארצות הברית, מוערכת בכ- 16% מהאוכלוסייה (1). החולים בדלקת לחמית אלרגית מבקשים טיפול תרופתי להקלה על סבלם ולשיפור

המשך בעמוד הבא

בדלקת לחמית אלרגית, תרופות אנטיהיסטמיניות במתן מקומי לעין יעילות הרבה יותר מאשר במתן פומי. למרות יעילותן הרבה של הטיפות האנטיהיסטמיניות, השיפור המהיר בתסמינים, השימוש בהן פוחת וזאת עקב השפעתן על הסימפטומים המידיים בלבד, ללא השפעה על מניעת הופעת הסימפטומים והסימנים

תרופות

ישנן קבוצות שונות של תרופות לטיפול בדלקת לחמית אלרגית: מכווצי כלי דם, אנטיהיסטמינים, מייצבי קרום תאי פיתום (mast cell stabilizers), תרופות עם מנגנון פעולה כפול (dual-action agents), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), סטרואידים ותרופות אימונוסופרסיביות כדוגמת הציקלוספורין והטקורולימוס.

התרופות מכווצות כלי דם, כדוגמת ה-Visine וה-Stilla, נפוצות מאוד אך לא מומלצות מאחר ואינן ספציפיות ואינן מתערבות מבחינה פרמקולוגית בשרשרת הארועים המובילים לתגובה האלרגית. התרופות הנ"ל פועלות תוך זמן קצר מאוד להקלה על האודם בעיניים אך פעילותן נמשכת לזמן קצר ובשימוש תכוף אף עלולה להיות החמרה באודם, לאחר חלוף השפעת התרופה.

הטיפול התרופתי נועד להתערב בשלבים השונים של שרשרת התהליך הדלקתי. התהליך הדלקתי מתחיל בהצגת האלרגן ל-IgE שעל תאי הפיתום שבלחמית.

קיימים שני סוגי תאי פיתום: tryptase/chymase secreting (MCTS) (2). האחרון הוא המרכיב העיקרי של תאי הפיתום בלחמית בבראים (95% מתאי הפיתום בלחמית) ועד ל-100% בחולים עם דלקות עיניים אלרגית (3). שפעול ה-IgE גורם לתאי הפיתום לשחרר היסטמין, הנקשר לקולטני היסטמין הגורמים לאודם, גרד ונפיחות בעיניים. בשלב זה, התרופות יכולות לפעול על מספר מטרות: תאי הפיתום, היסטמין וקולטנים להיסטמין. במקביל לשחרור ההיסטמין מתאי הפיתום יש גם שחרור של פרוסטאגלנדינים ולאוקוטריינים הגורמים להפרשה, בצקת בלחמית ועליה בחירות כלי הדם. טיפול המכוון לייצור ושחרור פרוסטאגלנדינים ולאוקוטריינים, יחסום חלק זה של התגובה האלרגית. תאי הפיתום מפרישים ציטוקינים כדוגמת האינטרלוקין (IL-5, IL-4), tumor necrosis factor (TNF), platelet activating factor (PAF) -1 factor (PAF) הגורמים להתמשכות התגובה האלרגית ע"י גירוי ליצור intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) ו-vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1). ICAM-1 גורם לדלקת בלחמית המערבת אוזינופילים, נאטרופילים ולימפוציטים. טיפול בכל הגורמים הנ"ל עשוי למנוע את התמשכות הדלקת ואת הנזק ללחמית. טבלה 1 מסכמת את הגורמים המעורבים בדלקת הלחמית ואת השפעתם על הדלקת:

טבלה 1: המתווכים בדלקת לחמית אלרגית

Inflammatory mediator	Mediator subtype	Clinical manifestation
Mast cell	MCTS, MCTCS	Environmental allergen sensitization
Histamine		Redness, itching, swelling
Histamine receptors	H1, H2 and H3	Redness, itching, swelling
Prostaglandins	Prostaglandin Dr	Mucus secretion, cellular infiltration, redness, chemosis
Leukotrienes	LTC4, LTD4, LTE4	Vascular permeability
Cytokines	Interleukins: IL-4, IL-5 • TNF • PAF • ICAM-1 • VCAM-1	Ocular injury
Eosinophils	MBP	Epithelial desquamation

ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; MBP, major basic protein; MCTCS, tryptase/chymase secreting human mast cells; MCTS, tryptase secreting human mast cells; PAF, platelet activating factor; TNF, tumor necrosis factor; V-CAM-1, vascular cell adhesion molecule 1



בדלקת לחמית אלרגית, תרופות אנטיהיסטמיניות במתן מקומי לעין יעילות הרבה יותר מאשר במתן פומי. למרות יעילותן הרבה של הטיפות האנטיהיסטמיניות והשיפור המהיר בתסמינים, השימוש בהן פחות וזאת עקב השפעתן על הסימפטומים המיידיים בלבד, ללא השפעה על מניעת הופעת הסימפטומים והסימנים.

השפעת התרופות המייצבות את תאי פיטום (mast cell stabilizers) איטית בהשוואה לאנטיהיסטמינים, אך הן תרופת הבחירה באלרגיות מסוימות. התרופה מונעת את הדגרנולציה מתאי הפיטום ובכך נמנעת שרשרת האירועים המובילה לתסמינים ולסימנים של האלרגיה. התרופות בקבוצה זו יעילות בעיקר בחולים עם דלקת אביבית (vernal keratoconjunctivitis) ובדלקות על רקע של הרכבת עדשות מגע.

לתרופות בעלות מנגנון פעילות כפול השפעה מיידיית על הסימפטומים ועל מניעת הופעתם. התרופות הן פועלות כאנטיהיסטמינים על ידי מניעת קשירת היסטמין לקולטנים להיסטמין ובנוסף מונעות דגרנולציית תאי הפיטום. כאנטיהיסטמינים, הם מביאים להקלה מיידיית בתסמינים וכמייצבי תאי פיטום הם מגינים מהתגובה האלרגית המאוחרת. על כן התרופות בעלות מנגנון פעילות כפול יעילות במניעה וטיפול בדלקת לחמית עונתית, דלקת לחמית רב-שנתית, דלקת לחמית אטופית, דלקת אביבית ודלקת לחמית מעדשות מגע.

ה- NSAID המעקבים פרוסטאגלנדינים משפיעים על הפרשת ריק, תסנין תאי, אודם ובצקת לחמית. במבחנים השוואתיים, טיפוח עיניים ממשפחת ה- NSAID הדגימו יעילות נמוכה בהשוואה לתרופות עם מנגנון פעילות כפול (4). כמו בכל המחלות האלרגיות, מגיעים לתכשירים הסטרואידים היעילים בכל המחלות והתופעות האלרגיות. הסטרואידים מעכבים יצור תוצרי תאי הפיטום. למרות יעילותם הרבה, הסטרואידים משמשים כקו האחרון לטיפול מאחר והשפעתם מוגבלת לפרק הזמן בו הם ניתנים ויש להימנע משימוש ממושך עקב תופעות לוואי כגון ירוד (קטרקט) וברקית (גלאוקומה) (5,6). במקרים קשים במיוחד, ניתן לטפל בהזרקה מקומית של סטרואידים ארוכי טווח לעפעף, אך לטיפול זה שתי מגבלות. מגבלה אחת היא יעילות פחותה של הזרקות כאשר נדרשות הזרקות חוזרות ומגבלה אחרת נעוצה בתופעות הלוואי, ללא אפשרות לעצור את ההשפעה של החומר המוזרק.

בשנים אחרונות נכנסו לשימוש תכשירים אנטי דלקתיים שלא על בסיס סטרואידלי. המדובר בציקלופורין ובניגזרת שלו הטקרולימוס, שניהם תכשירים רבי עוצמה, המדכאים את המערכת החיסונית אולם ללא תופעות לוואי של סטרואידים

בשנים אחרונות נכנסו לשימוש תכשירים אנטי דלקתיים שלא על בסיס סטרואידלי. המדובר בציקלופורין ובניגזרת שלו הטקרולימוס, שניהם תכשירים רבי עוצמה, המדכאים את המערכת החיסונית אולם ללא תופעות לוואי של

טבלה 2: תרופות לטיפול מקומי בדלקת לחמית אלרגית

Class of medication	Specific agent	Commercial name	Immune mediator targeted
Topical antihistamines	Levocabastine	Livostin	H1 receptors, ICAM-1
Mast cell stabilizers	Cromolyn sodium	Opticrom	Mast cells
	Nedocromil sodium	Tilavist	Mast cells eosinophils
	Lodoxamide	Alomide	Mast cells, eosinophils
Dual-action agents	Olopatadine	Patanol	Histamine release from mast cells, ICAM-1, cellular infiltration, eosinophils and chemotaxis, neutrophils lymphocytes, TNFα
	Ketotifen	Zaditen	H1 receptors, mast cells, PAF, eosinophils
	Azelastine	Optilast	Histamine release from mast cells, H1, receptors, ICAM-1, IL-6 and IL-8, TNFα, tryptase
	Emedastine	Emadine	H1 & H2 receptors, mast cells
	Epinastine	Relestat	H1 receptors, mast cells, LTB4, LTC4, PGD2, Eosinophils, PAF
NSAIDs	Diclofenac sodium Indomethacin	Voltaren Indocollyre	Prostaglandin D2
Corticosteroids	Dexamethason	Sterodex, Dexamycin	Mast cell production via IL-3, IL-4, ICAM-1
	Prednisolone	Pred Forte	
	acetate Fluorometholone	FML Lotemax	
	Lotoprednol etabonate		

ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs; PAF, platelet activating factor; TNF, tumor necrosis factor

סטרואידים. הציקלופורין מומס בממסים שונים וגורם לצריבה קשה בהזלפה לעין, על כן השימוש בתרופה זו מוגבל מאוד. כאמור, הטקרולימוס הוא נגזרת של ציקלופורין ופוטנטי ממנו במאות מונים. לאחרונה סיימנו במחלקת העיניים בבית החולים אסף הרופא מחקר, בו טיפלנו בחולים עם דלקת אביבית קשה במשחת עור טקרולימוס (Protopic 0.03%) במתן מקומי ללחמית העין, עם שיפור ניכר הן בתסמינים והן בסימנים, עם מעט מאוד תלונות על צריבה וללא נזק קליני לרקמות החיצוניות של העין.

ד"ר דוד צדוק, מרפאת קרנית, מחלקת עיניים, בית חולים אסף הרופא
הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

אסתמה בקשישים-

לעולם לא
מאוחר מדי...

ד"ר שבתאי ורסנו

כלל, כבר בשינויים קשים בסימפונות. תגובתה לטיפול עלולה להיות מוגבלת מאד ומהלכה אז דומה יותר לזה של COPD. לעיתים, האיחור באבחנה נובע בשל היות החולה מעשן/ת בהווה או בעבר ותלונותיו על שיעול וקוצר נשימה יוחסו במשך השנים לעישון סיגריות ומשום כך מחלת האסתמה לא טופלה כראוי. במקרים אחרים, האסתמה הייתה קיימת שנים רבות באופן תת-קליני או גרמה לסימפטומים קלים בלבד ורק עם הופעת מחלות כרוניות אחרות בגיל המתקדם, כגון מחלת לב, יתר לחץ דם או גלאוקומה המחייבות טיפול בתרופות ממשפחת חוסמי-בטא (המחריפות אסתמה קיימת), היא מחריפה באופן שלא ניתן להתעלם ממנו. מסיבה זו יש צורך חיוני בבדיקה קפדנית של כל התרופות שהחולה הקשיש משתמש בהן ומומלץ מאד לבקש מהקשיש ומבני משפחתו להביא לביקור שקית עם כל התרופות שבשימוש.

לצידה של האסתמה שהחלה בגיל הצעיר ונמשכת אל הגיל הקשיש, קיימת גם האסתמה שהחלה לראשונה בגיל הקשיש. מרבית המקרים הללו אינם מאובחנים כלל או מאובחנים באיחור רב. הסיבות לתת-אבחון הן לרוב קיומן או החשד לקיומן של מחלות כרוניות

אסתמה יכולה להופיע לראשונה גם בגיל 70 או 80 והיא מהווה סיבה שכיחה וברת טיפול לסימפטומים נשימתיים בקשיש. מחקרים מוכיחים, כי אסתמה היא מחלה שכיחה גם מעל גיל 65, ושכיחותה גבוהה לפחות כמו זו שבגילאים נמוכים יותר, אך למרות זאת שיעור תת-האבחון בגיל המבוגר והקשיש הוא גבוה במיוחד.

אסתמה בגיל הקשיש, יכולה להוות את המשכה של אותה מחלה שהחלה כבר בגיל צעיר הרבה יותר, או לחילופין, להופיע כמחלה שמתבטאת לראשונה בגיל הקשיש. בישראל היתה שכיחות האסתמה בקבוצת הגיל של 70 ומעלה בשנת 1996 בשיעור של 7%, שכיחות הדומה לזו של ילדי כיתות ח' ואילו ממוצע השכיחות בכל קבוצות הגיל היה 3.7%. בעולם המערבי, במדינות כמו בריטניה, צרפת וארה"ב השכיחות של אסתמה פעילה בגילאים מעל 65 נעה בין 2.5%-10.5% ובממוצע כ-6%-7%. באנגליה נמצא, כי מרבית מקרי המוות עקב אסתמה מתרחשים מעל גיל 70 ובנשים יותר מגברים.

אסתמה שהחלה בגיל צעיר עלולה להיות מאובחנת לראשונה רק בגיל הקשיש ואז היא מאופיינת, בדרך

**טעות
רווחת בציבור
היא כי אסתמה
הינה מחלה של
ילדים וצעירים, וכאשר
למטופל בן למעלה מגיל 60
נודע כי הוא חולה באסתמה,
מורמת יותר מגבה אחת.
אחת הסיבות לכך היא
המודעות הנמוכה של רופאי
הקהילה עצמם לאירעות
של אסתמה בקשישים.
גם הספרות הרפואית
ענייה יחסית במחקרים על
אסתמה בקשישים ומחקרים
תרופתיים לרוב אינם כוללים
חולי אסתמה מעל גיל 70**

התאמת טיפול אישי

עם מסכת פנים. בהקשר זה, יש להזכיר את הקושי הקיים בהשגת אישור מקופות החולים לקבלת קורטיקוסטרואידים בתמיסות לאינהלציה בכלל ולתקופה ממושכת בפרט, בשל מחירן הגבוה יחסית. הטיפול בקשיש האסתמטי מחייב גם מתן תוכנית טיפול כתובה וברורה, גם למצבי החמרה צפויים, בכדי להתגבר על קשיי הזיכרון השכיחים בגיל הזה. תמיד רצוי לתת את ההדרכה בנוכחות בן בית או בן משפחה צעיר יותר, שיוכל לנטר מדי פעם את המשכיות הטיפול ולסייע בהטמעת השימוש הנוכון והעקבי במשאפים.

כטיפול נילווה באסתמה בקשיש יש להקפיד במיוחד על מתן חיסונים תקופתיים כנגד שפעת וכנגד דלקת ריאות פנומוקוקלית, להימנע מחשיפה לגורמים סביבתיים מגרים ולתרופות ממשפחת חוסמי-בטא למיניהן, כולל בטיפות עיניים, ולעיתים גם ממשפחת ה-NSAID.

מבחינת תופעות לוואי אפשריות האופייניות לטיפול התרופותי בחולה האסתמטי הקשיש, יש לשים לב לאפשרויות של החמרת גלאוקומה בשל שימוש בסטרואידים סיסטמיים או בשל שימוש במשאפים או באינהלציות של אנטוכולינרגיים (בחולים כאלו יש להגן על העיניים ממגע עם האבקה או התרסיס). סטרואידים סיסטמיים, ולעיתים גם אלו הניתנים במינונים גבוהים בשיואף ולזמן ממושך, עלולים להחמיר מאד את האוסטאופורוזיס הפיזיולוגית האופיינית לגיל הקשיש והדבר מחייב טיפול מונע בתוספות סידן עם ויטמין די או אף תוספת ביפוספונטים, בהתאם למקרה.

לסיכום: אסתמה איננה מחלה רק של צעירים ושכיחותה אף עולה בגילאים הגבוהים. האסתמטי בגיל השביה הוא בדרך כלל אסתמטי קשה יותר, ולמרות זאת לעיתים קרובות הוא לא מאובחן או לא מטופל כראוי. יש לזכור, כי אסתמה בגילאים האלו ניתנת לאבחון בתנאי שהרופא המטפל יהיה מספיק ערני לאפשרויות קיומה והיא ניתנת לטיפול העשוי להקל מאד על הסימפטומים הנשימתיים של החולה ואף להאריך את חייו.

הטיפול התרופותי בחולה הקשיש האסתמטי דומה לטיפול באסתמה בכל גיל אחר, אך מחייב זהירות גדולה יותר ושימת לב לתופעות לוואי ולמחלות כרוניות אחרות, האופייניות לקבוצת גיל זו. הטיפול הבסיסי באסתמה מתמדת ניתן במשאפים והוא עדיף תמיד על טיפול פומי. הטיפול המקל המידי ניתן במשאפים של מרחיבי סימפונות קצרי טווח. הטיפול המונע הקבוע ניתן לרוב במשאפים המכילים קורטיקוסטרואידים ולעיתים קרובות, אם האסתמה קשה דיה, גם בשילוב מרחיבי סימפונות ארוכי טווח, במשאף אחד או במשאפים נפרדים. מרחיבי הסמפונות המועדפים באסתמה הם ממשפחת הבטא-אגוניסטים והם גורמים בדרך כלל להאצת דופק הלב. בחולה הקשיש הסובל מאי סדירות דופק הלב עם קצבי לב גבוהים, רצוי בדרך כלל להימנע מסוג זה של מרחיבי סימפונות. במקרים אלו ניתן להסתפק במרחיבי סמפונות מהסוג האנטיכולינרגי.

הטיפול בקשיש האסתמטי מחייב גם שימת לב גדולה במיוחד למתן ההדרכה קפדנית בשימוש במשאפים ובחירת סוג המשאף הנוח ביותר לתפעול על ידי הקשיש הספציפי. משאפים מהסוג של תרסיסי גז לרוב קשים לתפעול בידי הקשישים, מכון שהם דורשים קואורדינציה אופטימלית בין הלחיצה ושחרור התרסיס, לבין שאיפתו בו זמנית. לעומת זאת, משאפי אבקה אינם דורשים קואורדינציה כזו מכיוון שלאחר טעינתם, האבקה משתחררת מהמשאף על ידי השאיפה עצמה. גם בין משאפי האבקה קיימים דגמים שונים של משאפים, כאלו שנוחים יותר או פחות לתפעול בידי הקשיש הספציפי, ודורשים הפעלת לחץ שאיפתי גדול יותר או פחות. ללא הדגמה, הדרכה ובדיקה לא ניתן להתאים את סוג המשאף האופטימלי לקשיש הספציפי. משאף שאינו נוח לשימוש או שהקשיש מתקשה בהפעלתו בגלל רעד בידים או בשל מחלת פרקים ניוונית של האצבעות, לא ישיג את מטרת הטיפול. בשוק קיים מגוון גדול של דגמי משאפים המכילים את אותו סוג תרופה (טורבו, דיסקוס, קפסולות הנדיהלר או תרסיסים) ובאותו חולה יש להימנע משימוש בו זמני במשאפים מדגמים שונים, העלולים להציג קושי טכני בתפעולם. במקרים של קושי בלתי פתיר בהפעלת המשאף, יש לעבור למשאפי תרסיס בתוספת מיכל-שאיפה (ספייסר) שאדם נוסף הנמצא עם הקשיש יתפעל עבורו.

במקרים של קושי בהשגת הבנה ושיתוף פעולה מצד הקשיש, יש לעבור לשימוש במכשיר אינהלציה

אחרות או של מוגבלויות פיזיות האופייניות לגיל הקשיש ושאינן קיימות בגילאים הצעירים יותר, ולפיכך ממסכות ומקשות על יכולת אבחון האסתמה בקשיש. למשל, סימפטומים של קוצר נשימה במאמץ, שיעול לילי, יקיצות משינה עקב קוצר נשימה המלווה לעיתים בצפצופים, אופייניים לאסתמה אך באותה מידה הם אופייניים גם לאי-ספיקת לב השכיחה בגיל הקשיש ומכאן עלולים לנבוע טעות או איחור באבחון הנכון. לעיתים, שיעול ממושך בקשיש מיוחס לשימוש בתרופות המיעדות לטיפול ביתר לחץ דם (מעכבי אנגיוטנסין), בעוד שהסיבה האמיתית היא אסתמה. סיבה נוספת לקשיי אבחון בגיל הקשיש היא חשד או קיום בו זמנית של מחלת ריאות חסימתית הקשורה לעישון (COPD), שגם הסימפטומים שלה עלולים להידמות לאלו של אסתמה. האבחנה בין שתי מחלות אלו מחייבת לעיתים קורס קצר של סטרואידים סיסטמיים או בשיואף. מוגבלותו הפיזית של הקשיש בשל סיבות מגוונות כגון מחלת פרקי הגפיים, שברי אוסטאופורוזיס, מחלת לב או ירידה טבעית בכושר הגופני, עלולה גם היא לגרום לאיחור באבחנת האסתמה גם אם זו בחומרה בינונית/קשה, מכיוון שהחולה חווה פחות סימפטומים הקשורים למאמץ והאופייניים כל כך לאסתמה של הגילאים הצעירים יותר. ציפיותיו מעצמו מבחינת יכולותיו הפיזיות נמוכות גם הן, ולפיכך הוא אינו פונה בזמן לרופא.

בשל קשיי האבחון האופייניים לגיל הקשיש, קיים צורך חיוני להיעזר בכלי האבחוני הקרוי בדיקת תפקודי ריאה. תרומתם של תפקודי ריאה לאבחון אסתמה היא קריטית בכל גיל אך בקשיש, בשל האבחנה המבדלת הרחבה יותר לשיעול וקוצר נשימה, תרומה זו חשובה במיוחד. קיימת דעה מוטעית כי הקשיש לא מסוגל לבצע ביעילות את בדיקת תפקודי הריאה אך מחקרים מוכיחים חד-משמעית כי בהעדר דמנציה ושינויים קוגניטיביים משמעותיים, מרבית הקשישים מסוגלים לשאת פעולה ולבצע תפקודי ריאה אמינים שערכם האבחוני רב ביותר. מעט מאד קשישים המתלוננים על קוצר נשימה בפעילותם היום יומית מופנים לתפקודי ריאה ועוד פחות מכך מופנים לתפקודי ריאה עם בקשה לבדיקה עם מרחיבי סמפונות להערכת חסימה הפיכה. תלונותיהם מיוחסות לרוב לשינויים פיזיולוגיים הנובעים מגילם. אנמנה מדוקדקת כולל תרופות, בדיקה פיזיקאלית ושימוש בבדיקות עזר בסיסיות כגון תרשים א.ק.ג, צילום חזה ותפקוד ריאה בקשיש קצר הנשימה יכולות לתרום רבות, ובעלות נמוכה, לאבחון הסיבה לקוצר נשימה ושיעול מתמשכים.

ד"ר שבתאי ורסנו, מנהל יחידה לחינוך וטיפול באסתמה, סגן מנהל המחלקה לרפואת ריאות, ב"ח מאיר כפר סבא והפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב

ד"ר אילן דלאל

מו מחלות אטופיות אחרות, ישנה עליה בשכיחות מחלה זו במדינות המערביות. הסיבה לכך נעוצה, כנראה, בהפרת האיזון בין זרועות המערכת האומונית. לפי תאוריית ההיגיינה, הילדים בעולם המערבי גדלים בסביבה "סטריילית" מדי ולכן יש הפעלה של תאי TH2 והשתקה יחסית של תאי TH1. תאי TH2 מסיטים את המערכת האומונית לכיוון אלרגיה על ידי הפרשת הציטוקינים האופייניים לתגובה אלרגית – IL-4, IL-5. הסטה זו גורמת לממצאים הקלאסיים בדם של חולים אלה, דהיינו רמות גבוהות של אימונוגלובלין IGE. כמובן שכמו כל מחלה אטופית אחרת, גם כאן למרכיב הגנטי תפקיד חשוב, במיוחד אם האם היא הסובלת מאלרגיות שונות כמו זלת אלרגית או אסתמה.

תסמינים של המחלה

גיל – באופן קלאסי מדובר במחלה המופיעה בגיל התינוקות. כמעט 50% יפתחו את המחלה בשנה הראשונה לחייהם ועוד 30% מאובחנים בגיל 1-3 שנים.

גדר – גדר משמעותי הוא מאפיין בולט ולמעשה הכרחי באבחנת המחלה. במחלת עור שאינה מלווה בגרד, יש להטיל ספק רב אם אכן מדובר באטופיק דרמטיטיס. הגרד מוחמר בלילות ולעיתים גורם לאי שקט ניכר אצל התינוקות ולגירוד עד זוב דם.

פריחה – לנעמים של אטופיק דרמטיטיס יש פיזור אופייני אך מיקומו משתנה בהתאם לגיל. בתינוקות הפריחה האופיינית היא בלחיים, בצוואר, בקרקפת וכן בחלקים האקסטנטורים של המרפקים והרגליים. הפריחה יכולה להופיע באזורי גוף נרחבים כולל בטן וגב, למעט אזור המפשעות. בגיל הילדות המוקדמת הפריחה נוטה לקבל אופי כרוני יותר (נגעים של ליכניפיקציה – עור מחוספס ויבש) והפיזור משתנה. המיקום הקלאסי הוא בחלקים הפלקטורים של מרפקים וברכיים. אזורים אחרים כוללים את שורשי כף היד, הקרסוליים והצוואר.

מהלך – אטופיק דרמטיטיס מאופיינת במהלך של הפוגות והתלקחויות. חשוב לדעת שגם בזמנים שקטים העור יבש ורגיש ולכן יש צורך בטיפול שוטף המיועד למנוע את "מעגל הקסמים" של המחלה: יובש העור – גרד – פריחה – גרד.

אטופיה – רקע אטופי אישי או משפחתי קיים כמעט בכל המקרים של אטופיק דרמטיטיס.

גורמי ההתלקחות

חשוב לדעת שהגרד הוא גורם משמעותי בהתפתחות הנגעים האקזמטוטיים. יש להכיר ולמנוע במידת האפשר את הגורמים העלולים להחמיר את הגרד ולגרום להתפרצות המחלה. גורמים אלה כוללים: ירידה בלחות העור, הזעת יתר, זיהום בקטריאלי, מזונות שונים, חומרים המגרים את העור כמו צמר, סבונים ודטרגנים, אלרגנים נשאפים.

זיהומי עור – אחת הסיבות העיקריות להתלקחות של המחלה היא זיהום בקטריאלי של העור, בעיקר סטפילוקוקוס זהוב (Staphylococcus Aureus). אבחון מהיר וטיפול אנטיביוטי מתאים, מקומי וסיסטמי, יכול למנוע סבל רב מהילד ומשפחתו. זיהומים נוספים כוללים זיהום עם וירוס ההרפס, או פטריות.

אלרגיה למזון – מקובל של-30% מקרב הילדים הסובלים מאטופיק דרמטיטיס, יש גם אלרגיה למזונות שונים. אלרגיה זאת עלולה לגרום להתפרצות או להחמרה במחלה, ולכן יש לזהות אלרגנים אלה ולהדריך את ההורים כיצד להימנע מהם. ניתן לאבחן זאת על ידי ביצוע תבחני אלרגיה בעור או בדיקת דם לנוכחות נוגדי IgE ספציפיים (RAST). חשוב לדעת, שילדים עם אטופיק דרמטיטיס נוטים לייצר נוגדי IgE בקלות יחסית ויש צורך בהתייחסות ספציפית לכל תוצאה חיובית, כדי להגדיר האם אכן מדובר בתגובה אלרגית אמיתית, או שמדובר בתשובה חיובית כוזבת, שהיא בדרך כלל חסרת משמעות קלינית.

אלרגיה לנשאים – בילדים גדולים יותר יש חשיבות רבה לזיהוי אלרגנים נשאים, העלולים לגרום להתפרצויות קשות של המחלה. אלרגנים אלה כוללים קרדית אבק הבית, בעלי חיים, דשא ועוד. כמובן שבמקרים אלה, הפיקוח הסביבתי לא תמיד יעיל, מכיוון שמדובר באלרגנים נפוצים שקשה להיפטר מהם, והדבר כרוך בעבודה סייפית.

אבחנה מבדלת

חשוב לדעת, שפריחה דמוית אטופיק דרמטיטיס עלולה להופיע במחלות קשות מסכנות חיים כמו מחלות חסר חיסוני ראשוני, מחלה גידולית כמו היסטיציטוזיס X, או מחלה מטבולית כמו פנילקטונוריה ולכן יש צורך בבדיקה מדוקדקת, במיוחד אם לילד יש גם תסמינים נוספים של חוסר שגשוג, שלשול כרוני, זיהומים חוזרים,



אטופיק דרמטיטיס, הידועה בקרב הציבור הרחב כ"אסתמה של העור" או אקזמה של תינוקות, היא מחלה עור מגרדת השכיחה בקרב תינוקות וילדים. מעריכים שכ-10% מהילדים סובלים מהמחלה במהלך ילדותם, עם ירידה בשכיחות המחלה בקרב מבוגרים לאחוזים בודדים

או חוסר תגובה לטיפול.

מחלות אחרות של גיל הילדות הגורמות לטעויות נפוצות באבחון הן סבוראיק דרמטיטיס (פיזור אופייני של קשקשת שומנית בקרקפת ומפשעות) וסקביאס. דרמטיטיס ממגע או מגירי – ישנם תינוקות רבים עם אקזמה סביב הפה, הנגרמת ממגע עם רוק, פרי הדר, עגבניות, תות שדה וכדומה, המאובחנים בטעות כחולי אטופיק דרמטיטיס.

עקרונות הטיפול

חשוב לדעת, שכיום אין טיפול שיכול לרפא את המחלה. כל הטיפולים נועדו לדכא את התופעות העוריות, להקל על הסבל, למנוע גרד ולמנוע התלקחויות חוזרות.

1. שמירה על לחות העור – הטיפול בעור היבש הוא החשוב ביותר, מכיוון שהוא עוזר למניעת גרד והופעת פצעים ומפחית את הצורך בשימוש בתכשירים תרופתיים. יש להקפיד על רחצה כללית יומית, עדיף באמבטיה, עם שמן אמבט למשך 10-15 דקות (בלנאום הרמל, אמול, א-דרמה). לאחר האמבטיה, מומלץ לנגב

יש להימנע בכל מחיר משימוש בסטרואידים באופן סיסטמי, בשל העובדה שבמקרים אלה הסכנה של תופעות לוואי קיימת בהחלט. סיבה נוספת היא תופעת ה"ריבאונד", שמופיעה לאחר הפסקת הטיפול וגורמת להחרפה ניכרת במצב החולה.

משחות חדשות

לאחרונה הוכנסו לשימוש 2 תכשירים (Tacrolimus-) סטרואידים. 2 התכשירים מבוססים על התרופה Cyclosporine A, שידוע הינה מעכבת ספציפית של אקטיביציית תאי T ונמצאת בשימוש נרחב כתרופה אימונוסופרסיבית במחלות אוטואימוניות והשתלות איברים. התכשירים יצאו לשוק בקול תרועה רמה, בשל העובדה שניתן להשתמש בהם ללא תופעות הלוואי המיוחסות למשחות סטרואידיות. לרוע המזל, בעבודות שנעשו על עכברים נתגלה שבמקרים של שימוש ממושך במשחות אלה ומריחת חלקים ניכרים של הגוף, ישנה עליה בשכיחות לימפומות. לפני כשנה הוציא ה-FDA הנחיה, שיש להוסיף אזהרה זאת על כל שפופרת של תכשירים אלה. למרות זאת, כל האיגודים הנוגעים בדבר הוציאו הנחיות שלא מונעות את השימוש בתכשירים אלה. מריחת אזורים בעייתיים כמו פנים וצוואר למשך מספר ימים, לא אמורה להוות בעיה.

טיפולם אחרים:

שימוש במשחות על בסיס זפת הוכיח יעילות אך נזנח מסיבות "ירחניות". מינופולציות תזונתיות של האם בזמן הריון או בזמן הנקה, לא הוכיחו יעילות.

הנקה בלעדית למשך 4-6 חודשים לפחות, הוכיחה יעילות בהפחתה של אקזמה בילדים.

נבדקת היעילות של חיידקים פרוביוטיים על הפחתת שכיחות האלרגיה בכלל ואטופיק דרמטיטיס בפרט.

סיכום: אטופיק דרמטיטיס היא מחלה שכיחה בתינוקות ובילדים, הגורמת סבל רב לחולים ובני משפחותיהם.

אבחון נכון והדרכה לטיפול מתאים, הם אבני הפינה של כל תוכנית טיפולית והדבר נכון שבעתים במחלה זו, המאופיינת במהלך כרוני עם הפוגות והתפרצויות. חשוב להדגיש בפני ההורים, שכיום אין לנו שום אפשרות לתת טיפול שיכול לרפא את המחלה, וכי מטרת הטיפול היא להקל על הסימנים של המחלה ולמנוע החמרות וסיבוכים. יש לעודד את ההורים בשל העובדה שמדובר במחלה עם פרוגנוזה טובה ובסופו של יום, אצל רוב הילדים המחלה תיעלם.

ד"ר אילן דלאל, היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית בילדים, מחלקת ילדים, מרכז רפואי ע"ש אדית וולפסון, חולון
הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב



אטופיק דרמטיטיס

לטפל במחלה לפי העקרונות הבאים:

גד - כאמור, הגרד הוא "האויב" מספר אחד של החולים ולכן יש לטפל בו באופן מכוון. תרופות אנטי-היסטמיניות יכולות לעזור. חשוב להשתמש בתרופות מהדור הראשון שגורמות גם לישנוניות ומרגיעות, כמו פניסטיל, אהיסטון, סידלין, אטרקס. יש לתת אותן בעיקר לפני השינה. הפחתת הגרד ושיפור איכות השינה, יעזרו רבות בטיפול.

תכשירים סטרואידים - למרות ה"פוביה" שיש לאנשים רבים מהשימוש בסטרואידים, הרי שאין ספור מחקרים הראו שבשימוש מושכל ניתן למנוע כמעט לחלוטין את תופעות הלוואי: העקרונות המנחים בבחירת התכשיר המתאים צריכים לכלול: העדפה של תכשיר בעל פוטנציאל נמוך כמו הידרוקורטיזון ובטאקורטן, העדפת משחה על קרם, הימנעות ככל האפשר מתכשירים בסיס ג'ל או תכשירים נוזליים, הימנעות מתכשירים משולבים אלא אם יש חשד לזיהום, הימנעות מלמרוח את התכשירים על שטחי גוף גדולים או באזורים עדינים כמו פנים וצוואר והתרחקות רק באזורים הנגועים.

את העור בעדינות וללא שפשוף כדי למנוע את ספיחת המים מהעור. לאחר מכן יש למרוח את כל הגוף בקרם לחות על בסיס שומני. ניתן להשתמש בתכשירים כמו: ציטומג, דרמקול, יו-לקטין, א-דרמה, אקוזום, קלמוריד, משחות על בסיס זלין. בעזרת פעולות אלה אנו שומרים את הלחות בעור לאורך זמן.

2. מומלץ להימנע ממגע עם חומרים הגורמים לגירוי העור כמו חומרי חיטוי, סבונים, דטרגנטים, חומר מרכז, אבקת כביסה, חומרי בישום או בגדי צמר.

3. יש להשתמש בבגדי כותנה בלבד.

4. יש להקפיד על טמפרטורה ולחות מתאימים (קירור בקיץ והוספת לחות לאויר בחורף).

5. מניעה של אלרגנים - עד שליש מהחולים סובלים גם מאלרגיה למזון כלשהו. אבחון מדויק ומניעת המזון האלרגני יכולים לעזור רבות בשליטה על המחלה.

טיפול תרופתי

במידה והטיפול המונע נכשל או שמופיעה התלקחות של המחלה והופעת הנגעים הדלקתיים האופייניים, יש

הגישה האבחונית לאלרגיה

ד"ר מנחם רתם

האלרגנים נעשית לאחר אנמנזה מפורטת, כדי לבחור את האלרגנים הרלוונטיים. בגורמי הסביבה נבדקים בדרך כלל אלרגנים שכיחים בבית – קרדיות האבק, בעלי חיים (כגון חתול), תיקנים ועובשים. בגורמים שמחוץ לבית נבדקת רגישות לאבקני עשבים, דשאים ועצים. אם יש חשד לרגישות למזון נבדקים גורמי מזון שכיחים ובהם חלב, סויה, ביצים, בוטנים, אגוזים, שומשום ודגים ולפי הצורך גורמים רבים נוספים. יש לוודא, שהחולה לא נטל תכשיר אנטי-היסטמיני 3 ימים לפני הבדיקה. לאחר כרבע שעה נמדד קוטר התגובה בעור, המתבטאת בתפיחות מרכזית (wheal) ובאודם

בדיקות אבחון במרפאה לאלרגיה תבחיני עור לרגישות-יתר מיידית

לזיהוי גורמי האלרגיה נעשים תבחיני עור או בדיקת רמת נוגדי IgE ספציפיים בנסיוב. תבחיני העור היא הגישה הנוחה, המהירה והזולה יותר. הבסיס החיסוני לבדיקה הוא קישור האלרגן על ידי נוגדי IgE שעל תאי פיטום (mast cells) בעור. קישור, שגורם לשחרור מיידית של היסטמין מתאים ולתגובה דלקתית מקומית. בתבחיני העור מטפטפים אלרגנים ספציפיים על פני עור החולה ומחדירים אותם בדקירה עדינה במרכז כל טיפה בהרמה קלה של העור ובלא דימום. בחירת

אלרגיה מאופיינת בתגובה של רגישות יתר לגורמים סביבתיים ולפעמים למזון, הגורמים להופעת תסמינים וביטויים קליניים מטרידים ולעתים מסכנים חיים. לפיכך, נדרש כל מאמץ כדי לזהות את גורמי הסיכון ולהמליץ לחולה להמעיט להיחשף להם ואם אפשר להימנע מהם, ובמקרים רבים להפחית את הרגישות על ידי טיפול חיסוני. סילוק גורמי הסיכון והטיפול החיסוני, עשויים להפחית מאוד את סבלו של החולה ואת הצורך בתרופות שיש להן השפעות לוואי. הבדיקות לאלרגיה נעשות בנבדק עצמו (in vivo) או בבדיקות נוגדי IgE ספציפיים בדמו (in vitro).

אלרגיה. לדוגמה, אפשר שאצל תינוק תהיה רמת סך IgE נמוכה, בעוד שרוב נוגדי ה-IgE הם נוגדן ספציפי, שרמתו מעל לתקין לגורם מזון מסוים כגון חלב או ביצים. רמת סך IgE גבוהה עשויה להיות גם במצבים שאינם אלרגיה, כגון זיהום בטפילים או בחסר חיסוני מסוג תסמונת Hyper IgE. לבדיקת סך IgE יש, על כן, ערך מוגבל.

בדיקת רמות IgE סגולי (IgE ספציפי, specific IgE)

בדיקה זו מזהה נוגדנים המכוונים באופן ספציפי כלפי אלרגנים מסוימים מכלל נוגדי ה-IgE. לפנים, נעשתה בדיקה זו בשיטת RAST (Radio-Aallergo-Ssorbent-Ttest) ולכן, יש כאלה שמכנים אותה עדיין בשם זה. ואולם אין מקום לכנותה כך, שכן שיטה זו אינה משמשת כיום אפילו בבדיקות שאינן קשורות באלרגיה. לאחרונה נעשית הבדיקה בשיטת ELISA (Enzyme-Linked-Sorbent-Assay), שיטה נוחה בהרבה, אשר יתרונה הגדול הוא בכך שאין מזריקים בה חומר רדיואקטיבי. יש התאמה בין בדיקה זו לבדיקות תבחני העור. עם זאת, הבדיקה יקרה מאוד ותוצאותיה אינן מיידיות כתבחני העור. לפיכך, היא מוגבלת למקרים שלא ניתן לבצע תבחני עור או שתוצאת תבחני העור אינה חד-משמעית. ביצוע הבדיקה מוצדק בכמה מקרים: תופעות גרד בעור ומצב רגיש של העור, אשר אינו מאפשר תבחני עור (לדוגמה, אקזמה נרחבת של העור בגיל הילדות, atopic dermatitis); נטילת תכשיר אנטי-היסטמיני שאי אפשר להפסיקו לכמה ימים (עקב תופעות גרד לא נסבלות); התגובות בתבחני העור אינן ברורות דיו; מצבים נדירים של בדיקה לאלרגן שאין לו בשלב זה תבחין עורי; ולפני התחלת טיפול חיסוני. קיימות מספר בדיקות מעבדה, שהן ביתיים בגדר בדיקות למטרות מחקר של תאים המשתתפים בתהליך האלרגי (לימפוציטים, בזופילים ואאוזינופילים) ושל תוצריהם.

לאחרונה, רבו הפרסומים בעיתונות על בדיקות מעבדה יקרות מאוד הנשלחות לחו"ל. יש להדגיש שכל בדיקות האלרגיה נעשות בארץ ברמה הגבוהה ביותר, ומומלץ להימנע מבדיקות שטיבן, במקרה הטוב, מוטל בספק, ובמקרים אחרים אין להן כל ערך. במיוחד יש לציין שלבדיקות IgG כמנבא אלרגיה למזון ולבדיקות שחרור אינטרפרון בתגובה לחשיפת תאי החולה לתרופות כמנבא אלרגיה לתרופות, אין כל ערך קליני מוכח.

לסיכום: אבחנת הגורמים לאלרגיה כרוכה בגישה כוללת (הוליסטית), המביאה בחשבון את תלונות החולה ואת הגורמים בסביבתו, ונתמכת בתבחני עור שתוצאתם מהירה ואמינה. במקרים מיוחדים, יש צורך בבדיקות נוספות במרפאה לאלרגיה או במעבדה האימונולוגית.

חיובי, מעיד על כך שהחולה עשוי להגיב תגובה אלרגית לאותו גורם. עצם התגובה או גודלה אינם מעידים בהכרח על חומרת התסמינים של הנבדק מחשיפה לאלרגן. לשם קביעת האבחנה נדרשת התאמה בין תלונות החולה לתגובות בעור. תבחני האלרגיה צריכים לתמוך באבחנה ואינם עומדים לעצמם בלי בדיקת החולה ובלי בחינת האופי המדויק של תלונותיו. כך יוכל האלרגולוג לקבוע את משמעות התוצאות לנבדק ואת דרך הטיפול. תבחני העור בטוחים וחוזן מתגובה מקומית וגרד קל חולף, אין להם בדרך כלל השפעות לוואי. עם זאת, במקרים נדירים ובחולה רגיש מאוד לגורם כלשהו, תתפתח תגובה אלרגית כללית כגון חלת, קוצר נשימה ותפוחות בעור (אורטיקריה), המחייבים טיפול מיידי. במרפאה לאלרגיה, ערוך הצוות לזהות תופעות אלה ולטפל בהן מיד.



תבחני עור לאלרגיה

תבחני עור לרגישות-יתר מושהית

במצבי רגישות עורית למגע עם חומרים שונים (contact dermatitis) נעשה תבחין עורי לרגישות-יתר מושהית. התבחין נעשה בהדבקת מדבקות ספוגות באלרגנים (תבחין מטלית, patch test) על עור הגב ובדיקות התגובה לאחר 48 שעות. בדרך זו מאבחנים, למשל, רגישות לניקל המתבטאת בתגובה עורית לרצועת מתכת של שעון, או רגישות לחומרים קוסמטיים שמתבטאת בתגובה בעור הפנים.

מבחני תגר למזון (food challenge)

אם קיים חשד לרגישות למזון, לאחר תבחני העור נעשים לעתים מבחני תגר. גורם המזון החשוד ניתן לנבדק במנות קטנות ובמינון עולה, כדי לקבוע אם קיימת רגישות משמעותית מבחינה קלינית. חלק גדול מהרגישויות למזון שבגיל הילדות חולפות עם הזמן. במקביל, פוחתת או נעלמת התגובה בתבחני העור לאותו גורם אליו היה התינוק רגיש. במצב זה, ולאחר שיקול רפואי, יבוצעו מבחני תגר כדי לקבוע אם רגישות מסוימת חלפה או עודנה קיימת. יש להימנע מהכנסת מזון אליו היה החולה רגיש ללא בירור אלרגי וללא השגחה קפדנית, וניסיון כזה עלול להיות מלווה בתגובה אנפילקטית מסכנת חיים.

בדיקות מעבדה לאלרגיה

בדיקת רמת סך IgE (total IgE)

מצב אלרגי מאופיין בדרך כלל בנוגדנים רבים מסוג IgE. עם זה, רמה תקינה של סך IgE אינה שוללת

תלונות החולה בנוגע לאלרגיה, נתמכות בבדיקות אבחון בעדק, ובבדיקות נוגדנים ספציפיים בדמו. הבדיקות מתבצעות ברמה גבוהה ואמינות, ותוצאותיהן עשויות לשפר מאד את איכות חיי החולה, ולהפחית סיכון חיים

היקפי (erythema). הבדיקה מבוצעת בהשוואה לבקרה חיובית עם היסטמין ובקרה שלילית עם תערובת הדילול. אם קוטר התגובה בעור לאלרגן גדול ב-3 מ"מ לפחות מקוטר התגובה לביקורת השלילית, הבדיקה מפורשת חיובית. תבחין שלילי בהיעדר תגובה להיסטמין אינו קביל. היעדר תגובה להיסטמין, קורה בדרך כלל כתוצאה מכך שהחולה נטל תכשיר אנטי היסטמיני בימים שלפני הבדיקה.

משמעות תוצאת תבחין העור: תבחין שמפורש שלילי, כלומר היעדר תגובה לגורם שנבדק, שולל בוודאות רבה ביותר אלרגיה לגורם הנבדק. ואילו תבחין שמפורש

ד"ר מנחם רתם, מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית, מנהל השירות לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי העמק, עפולה
י"ר האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית

הטיפול בנזלת האלרגיה



נזלת אלרגית היא מחלה
כרונית נפוצה ביותר, אשר
פוגעת בבריאות, כמו גם
באיכות החיים של החולה.
הטיפול בה מתבסס
על אבחון הגורמים ועל
הימנעות סביבתית מהם,
על טיפול תרופתי ועל
חיסון כנגד האלרגיה

ד"ר קובי שדה

בעשרים השנה האחרונות, אנו נוכחים בעלייה מהירה בשכיחות המחלות האלרגיות. בעולם המערבי הגיעה התופעה למדדי מגפה והנזלת האלרגית הפכה לאחת המחלות הכרוניות הנפוצות ביותר. בארה"ב, למשל, מעריכים שמעל ל-15% מהאוכלוסייה סובלים מנזלת אלרגית. ההשפעה של הנזלת האלרגית על הבריאות ועל איכות החיים של החולים היא רבה מאד, ומשאבים רבים מופנים לטיפול בבעיה. המונח "נזלת אלרגית" הוא מטעה, שכן התסמונת לא כלולת רק את הנזלת עצמה אלא בעיות רבות אחרות הקשורות בדלקת וברגישות יתר, כמו דלקת לחמיות העיניים, סינוסיטיס, אטימות אף, שיעול אלרגי ואסתמה.

למעשה, אנו מבינים היום שמעורות הפנים, האף, הסימפונות והריאות הן אותה מערכת ואותו נתיב אויר ושטיפול באסתמה, למשל, חייב להתחיל בטיפול בנזלת האלרגית המתלווה אליו.

הנזלת האלרגית מתרחשת למעשה כאשר אלרגן חודר דרך האוויר הנשאף לאף, שם הוא נקשר לנוגדן מסוג IgE הנמצא על תאי דרכי הנשימה, מה שגורם לשפועל תאי מערכת החיסון ולתגובות מיידיות המתווכות על ידי היסטמין, לויקוטריאנים ומתווכים אחרים ולתגובות דלקתיות המתווכות על ידי לימפוציטים מסוג T.

תסמיני הנזלת האלרגית

התופעות האלרגיות עשויות להתבטא בצורות שונות ובדרגות חומרה שונות, בהתאם לגורם האלרגיה, כמותו ומידת רגישות של החולה.

הגורמים העיקריים לנזלת האלרגית ולאסתמה הם חומרים המרחפים באוויר כמו, למשל, אבקני פרחים, נבגי עובשים, פרוות בעלי חיים, נוצות, מקקים וקרדית אבק הבית. היחשפותו של החולה האלרגי לגורמים אלו גורמת לתגובה מיידית של עיטושים, נזלת מרובה, גרד ואודם בעיניים, שיעול טורדני והיצרות דרכי הנשימה, עד כדי התקף אסתמה.

כאשר החשיפה לגורם האלרגיה היא מתמדת ובאופן יומיומי (כמו למשל באלרגיה למרכיבי האבק שבבית), עשויים להתפתח תסמינים כרוניים ממושכים כמו אף סתום, פוליפים, סינוסיטיס, או אסתמה כרונית.

האבחנה

למרות ההתקדמות הרבה בהבנה והטיפול במחלות האלרגיות, עדיין קיימת חוסר מודעות מפתיעה מצד

רופאי המשפחה או רופאי הילדים לעצם קיומה של האלרגיה ולחשיבות הטיפול בה. רבים מהחולים עדיין מסתובבים עם נזלת מתמדת, עיניים אדומות, גרד ושיעול טורדני, מבלי לקבל טיפול נאות. רבים אחרים עשויים לקבל שוב ושוב אנטיביוטיקות בשל "התקררויות" או "דלקות", שאינן למעשה אלא התקפי אלרגיה.

לפיכך, הצעד הראשון בטיפול נאות בבעיה הוא ההבנה שמדובר באלרגיה והאבחון של הגורם לה. האבחון במרפאת האלרגיה נעשה בעיקר באמצעות תבחני עור. בתבחנים אלו חושף רופא האלרגיה את עורו של הנבדק לכמויות מזעריות של האלרגן החשוד ובהתאם לתגובה העורית נקבעת קיומה של האלרגיה.

ההימנעות מגורמי האלרגיה היא ללא ספק הצעד הראשון בטיפול, אלא שהיא לא תמיד קלה או אפשרית, ולכן הטיפול בתרופות מהווה עדיין את דרך הטיפול העיקרית.

עד השנים האחרונות, התמקד הטיפול באלרגיה בתסמינים המידיים: נזלת, קוצר הנשימה והעיניים הדומעות. אך כיום אנו מבינים יותר ויותר, שחשוב שנטפל לא רק בתסמינים הגלויים והבולטים אלא גם באלו הסמויים לעיתים מהעין.

למרות שאלרגיה נקשרת בתודעתנו עם התקפים חמורים העלולים לגרום למחנק ולסכנת חיים, הרי שרוב המחלות האלרגיות למעשה אינן מסוכנות והשפעתן העיקרית היא על איכות החיים. בניגוד למחלות כרוניות רבות אחרות כמו סוכרת או מחלות לב, שהטיפול בהן נועד בראש ובראשונה למנוע מוות ונכות, הרי שהטיפול בנזלת האלרגית מיועד קודם כל לגרום לנו להרגיש טוב יותר ולשפר את איכות החיים שלנו.

האף המנוזל והסתום, העיניים הדומעות, השימוש הבלתי פוסק במטליות לקינוח האף, קוצר הנשימה, קשיי הנשימה בלילה והשימוש בתרופות לא מתאימות – עשויים להשפיע לרעה על איכות השנה, לגרום לעייפות מצטברת, לחוסר ריכוז, להיעדרות מהלימודים ומהעבודה, לפגיעה בהישגים, למבוכה חברתית, לפגיעה בחוש הטעם והריח, לחוסר תאבון ועוד...

הטיפול בנזלת האלרגית מתבסס, אם כך, על אבחון הגורמים והימנעות סביבתית מהם, טיפול תרופתי נכון בהתאם לסוג ולחומרה וחיסון כנגד האלרגיה (אימונותרפיה).

הימנעות סביבתית

הימנעות סביבתית מפני הגורמים האלרגיים, חשובה הן במצבים של נזלת אלרגית עונתית כתוצאה

מאבקני צמחים והן בחשיפה ביתית רב עונתית. במיוחד חשובה ההימנעות הסביבתית כאשר מדובר באלרגיה לפרוות חתול או כלב, אלרגיה לקרדית אבק הבית או אלרגיה להפרשות תיקנים. הרחקת הגורם האלרגי או שינויים בניקיון ותחזוקת הבית או המשרד, עשויים להביא לשיפור ניכר. אמצעים רבים נוסו ונבדקו כעשויים לצמצם את החשיפה לגורמי האלרגיה הביתיים, והאמצעים העיקריים שיעילותם הוכחה הם מסנני אויר מסוג HEPA, קוטלי קרדית כן ושימוש בכביסה, ניקיון וכיסויים מתאימים של ריפודים ומזרונים (1).

הטיפול התרופתי האנטיהיסטמינים

היסטמין הוא החומר העיקרי המופרש לאחר החשיפה לאלרגן והוא הגורם לחלק גדול מהתסמינים המידיים. אין ספק שהאנטיהיסטמינים, אותן תרופות הבולמות את ההיסטמין, מהווים עדיין את הנשק העיקרי.

התרופות האנטיהיסטמיניות הראשונות (שחלקן נמצא בשימוש גם כיום) היו משופעות בתופעות לוואי (בעיקר אנטיכולינרגיות), שהפכו את השימוש בהן לעיתים בלתי נסבל, בעיקר עקב תופעות של ירידה בערנות ונמנום. כיום, הפיתוחים התרופתיים החדשים (האנטיהיסטמינים מהדור השני) הם יעילים באותה מידה, אך ללא תופעות הלוואי האנטיכולינרגיות שאפיינו את האנטיהיסטמינים מהדור הראשון.

השפעת האנטיהיסטמינים הם בעיקר על הגרד, העיטושים והנזלת המימית ואין הם יעילים בטיפול בדלקת או בגודש האפי.

חלק מהתרופות נמכר כיום בארץ ללא צורך במרשם רופא, אך דווקא התרופות החדשות והבטוחות יותר עדיין דורשות מרשם.

האנטיהיסטמינים עשויים להינתן לא רק פומית כטבילות או סירופ אלא גם באופן מקומי, כטיפות עיניים או כתרסיס לאף.

השימוש העיקרי באנטיהיסטמינים הוא לנזלת אלרגית קלה יחסית, בעוד שלנזלת האלרגית הקשה והכרונית לא ניתן להסתפק רק בעיכוב השפעת ההיסטמין, אלא מומלץ להיעזר בנוגדי דלקת (2).

הקורטיקוסטוראידים הנזליים

חשיפה מתמשכת של רירית האף לאלרגן יוצרת תהליך דלקתי, שהנחת הטיפול בו עשויה ליצור גודש, עיבוי הריריות ושינויים תפקודיים ומבניים.

מחקרים ומטה-אנליזות הוכיחו שהקורטיקוסטרואידים הנזליים יעילים יותר מהאנטיהיסטמינים בטיפול בדלקת, בגודש הנזלי ובעיטושים והם מהווים כיום את טיפול הבחירה הראשוני בנזלת אלרגית כרונית. תופעות הלוואי של תרסיסים אלו הן נדירות, וכוללות תסמינים של יובש או דמם מרירית האף. קטרקט ועלייה בלחץ התוך עיני, דווחו באופן נדיר. הטיפול בתרסיסים אלו עשוי להימשך על פני חודשים ארוכים, אך המינון הנמוך יחסית והספיגה הסיסטמית הנמוכה של תרסיסים אלו, מונעים שינויים הורמונליים או הפרעה בצמיחה בילדים והטיפול נחשב לבטוח מאד גם בילדים קטנים וגם בנשים בהריון. קיימים תכשירים רבים השונים הן בהרכב הפרמקולוגי והן בדרך המותן, אך ההבדלים ביניהם אינם גדולים ולא הוכחה עדיפות של ממש לתכשיר אחד על פני השני (3).

מעכבי הלוקוריאנים

הלוקוריאנים הם מתווכים האחראים לחלק משמעותי מהפתופיזיולוגיה של אסתמה ונזלת אלרגית ועיכוב פעילותם מהווה נדבך חשוב בטיפול באסתמה.

בשנים האחרונות הוכח, שמעכבי הלוקוריאנים ובראשם המונטלוקסט, יעילים גם בטיפול בנזלת אלרגית והם רשומים לאינדיקציה זו בארץ ובעולם. יעילותם אינה גבוהה כטיפול יחיד ובדרך כלל הם מצורפים לטיפול בקורטיקוסטרואידים ו/או אנטיהיסטמינים, כאשר יעילותם אינה מספקת. אין לטיפול במונטלוקסט תופעות לוואי משמעותיות גם בשימוש לטווח ארוך, והוא יכול להינתן כטבליות למציצה או כגרגורות להמסה באוכל כבר מגיל שנה (4).

מייצבי תאי הפיטום

השפעות תרופות אלו (לדוגמא: ה- cromolyn או ה- cromoglicate) על נזלת אלרגית היא מתונה מאד ואף הוטלה בספק על ידי חלק מהחוקרים. בכל מקרה, השימוש בהם קל וללא תופעות לוואי וניתן להיעזר בהם גם לאורך תקופות ארוכות כטיפול מונע (5).

האגוניסטים האנדרנרגים

אפדרין, פסאודופדרין, XYLOMETAZOLINE או OXYMETAZOLINE הם תרופות הפועלות על ידי כיווץ כלי דם ובכך גורמות להקטנת הגודש האפי, הפסקת הנזלת ופתיחת נתיבי האוויר. אלא ששימוש

בתרופות המבוססות על מרכיבים אלו כרוך בתופעות לוואי של אי שקט, הפרעות שינה, דופק מהיר ויתר לחץ דם. יש להיזהר בשימוש בהם בחולים מבוגרים, בחולים הסובלים מבעיות לב, יתר לחץ דם, גלאוקומה או מחלות נלוות אחרות. חלק מתרופות אלו נמכר ללא צורך במרשם, כתרסיסים או כטיפות לאף והשימוש בהם מותר ל-3-5 ימים בלבד. אלא שרבים מהחולים הרוכשים תרסיסים אלו, סובלים מגודש כרוני ועוזרים בתכשירים אלו לאורך תקופות ארוכות. שימוש בתכשירים אלו באופן יומיומי במשך יותר ממספר ימים רצופים, גורם לנזק רב לרירית האף ולמעשה להתפתחות נזלת תגובתית ואיבוד חוש הריח. לצערנו, חולים רבים אינם מודעים לסכנה שבשימוש המתמשך בתרופות אלו והם מגיעים לטיפול רפואי כשכבר מאוחר מדי והנזק נעשה (6).

איך לבחור בטיפול התרופתי המתאים

מטרת הטיפול התרופתי בנזלת האלרגית, הוא לשפר את איכות החיים של המטופל, למנוע נזק לריריות האף ולמנוע ירידה בערנות או תופעות לוואי אחרות. בחירת הטיפול הראשוני תלויה במאפייני הנזלת האלרגית, תדירותה וחומרתה. במקרים קלים יחסית ניתן להיעזר באנטיהיסטמינים, במקרים היותר כרוניים בקורטיקוסטרואידים נזליים ובמקרים הקשים יותר אנו נזקקים לשילוב של כמה תרופות, כולל חוסמי הלוקוריאנים.

בתרופות הסימפטומטימיות אנו משתמשים רק לפרקי זמן קצרים יחסית, בעת החרפות למשל. לעיתים, כשמתפתחת סינוסיטיס כרונית או כאשר הנזלת היא קשה ועמידה לטיפול הרגיל, אנו עשויים להיעזר בקורס קצר של סטרואידים סיסטמיים. למרות שנוח לעיתים קרובות להשתמש גם בזריקות סטרואידליות עם שחרור מושהה (DEPO) – יש לזכור שמדובר במינון גבוה של סטרואידים שהשפעתו נמשכת מספר שבועות ושקיימת סכנה גדולה יותר לדיכוי הציר האדרנלי ולסבוכים הקשורים במינון גבוה של סטרואידים סיסטמיים (7).

החיסונים באלרגיה

אחד הטיפולים הייחודיים לנזלת אלרגית הוא החיסון (האימונותרפיה). בשיטה זו מקבל החולה באופן הדרגתי מינונים הולכים וגדלים של החומר אליו הוא

אלרגי, במטרה להביא לעמידות של מערכת החיסון כלפי אותו גורם. הטיפול מבוצע בארץ ובעולם כבר עשרות שנים, והוא נחשב לבטוח וליעיל. החיסון העיקרי של הטיפול הוא בצורך בביקורים תכופים במרפאת האלרגיה ובהתמדה רבה מצד החולה. הטיפול נמצא יעיל במחקרים רבים הן לנזלת אלרגית והן לאסתמה, והוא עוזר בשיפור התסמינים ואיכות החיים ובצמצום השימוש הכרוני בתרופות. הטיפול החיסוני הוא הטיפול היחיד שיכול לשנות את מהלכה הטבעי של המחלה, ולמנוע את החמרתה. יש עדויות לכך שטיפול חיסוני בילדים עם נזלת אלרגית, עשוי למנוע הופעת אסתמה. למרות שעד כה ניתן היה חיסון בזריקות תת עוריות, הוחל בשנים האחרונות גם בכיתוח חיסונים הניתנים בטיפות מתחת ללשון, מה שעשוי לשפר את היענות החולים לטיפול (8).

לסיכום: נזלת אלרגית היא תופעה שכיחה ומטרידה מאד, העשויה להתלוות ולהחמיר בעיות נשימתיות ואלרגיות אחרות. הטיפול מתחיל בזהוי נכון של הבעיה, איתור הגורמים לה והדרכת החולה לגבי מניעה סביבתית. לתסמינים הקלים של הנזלת ניתן להסתפק בשימוש לסירוגין באנטיהיסטמינים אך למצבים הכרוניים יותר, מומלץ השימוש בקורטיקוסטרואידים נזליים, עם או בלי אנטיהיסטמינים מהדור החדש. במצבים שבהם עיקר התסמינים הם דווקא עיניים, ניתן להיעזר בטיפות עיניים אנטיהיסטמיניות. את הטיפול כדאי להתחיל לפני החשיפה הצפויה לאלרגן, ובעזרת מעקב אחר תחזית פיזור האלרגנים המתפרסמת בעיתונות היומית, ניתן לתכנן את תחילת הטיפול המונע. כאשר הטיפול התרופתי אינו יעיל דיו, כאשר צפויים סבוכים נשימתיים או כאשר יש צורך בסטרואידים סיסטמיים, מומלץ להתחיל בטיפול החיסוני (אימונותרפיה).

ד"ר קובי שדה, מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת



חרלת כרונית – הגדרה אחת למגוון מחלות

ד"ר אהרון קסל, פרופ' אליאס טובי

הדם, תסנין של תאים סביב כלי הדם ועליה בכמות תאי הפיטום (mast cell).



חרלת מפורשת

הנגעים האופייניים לחרלת הם בעלי גוון אדמדם שמרכזם לעיתים בהיק, והם מורמים, בצקתיים ומגודים. הנגעים מופיעים בקוטר של מספר מילימטרים עד סנטימטרים, אשר לעיתים מתאחדים ויוצרים רבדים. הנגעים יכולים להופיע בכל מקום על פני העור, כולל קרקפת, כפות ידיים ורגליים. אחד המאפיינים של החרלת הוא שהנגעים מופיעים למשך דקות עד שעות. בבדיקות היסטופתולוגיות ניתן למצוא בצקת בחלק האמצעי והעליון של הדרמיס, הרחבה של כלי-דם, עליה בכמות מולקולות הדבקה על פני אנדוהל כלי

חרלת (Chronic Urticari)
היא ביטוי עורי למגוון רחב של מחלות והפרעות שונות של מערכת החיסון. סקירה זו כוללת פירוט של תתי הקבוצות השונות, דרכי ביטוי ואבחון, וכן טיפולים מוצעים

במחצית מהחולים, מלווה החרלת בבצקת תת עורית (אנגיואדמה), המופיעה בעיקר בשפתיים ובעפעפיים.



אנגיואדמה של השפה העליונה

בבדיקות היסטופתולוגיות ניתן למצוא בצקת בחלק התחתון של העור ובתת עור (subcutis) והרחבה של כלי דם. בניגוד לחרלת, ההיעלמות של האנגיואדמה יכולה להמשך עד 72 שעות. שתי התופעות חולפות מבלי להותיר נזק על פני העור.

המתווך העיקרי הקשור להתהוות החרלת הינו היסטאמין, המופרש מתאי הפיטום בתהליך הדה-גרנולציה. נוסף להיסטאמין מופרשים מתווכים אחרים כדוגמת Bradykinin, leukotrienes, eosinophil cationic protein – 1, IL-13, שגם להם חלק בהתהוות החרלת.

נגע החרלת מתחיל כנגע אדום הנובע מהרחבת כלי דם (flare). התרחבות הנגע נובעת מתגובה עצבית ואילו הבצקת הממוקמת (wheal) נובעת מהגדלת חדירות כלי הדם בעור.

נהוג לסווג את החרלת לשלוש קבוצות עיקריות:

1. חרלת חדה – חרלת אשר נמשכת פחות משישה שבועות. במרבית המקרים הגורמים הינם גורמים זיהומיים (זיהומים ויראליים בדרכי הנשימה העליונות), תרופות ומוצרי מזון.
2. חרלת כרונית (ח"כ) – חרלת, אשר נמשכת מעבר לשישה שבועות.
3. חרלת המופיעה לסירוגין (intermittent). מקובל לסווג את החרלת הכרונית לתת קבוצות, שעל פיהן נדון במחלה.

TYPES OF CHRONIC URTICARIA

Ordinary urticaria

- Allergic (foods, medications etc.)
- Pseudoallergic
- Direct mast-cel releasers (opiates)
- Autoimmune (anti-FcεR1α, anti-IgE)
- Idiopathic

Physical urticaria

Urticarial vasculitis

Contact urticaria (latex, cosmetics)

חרלת פיזיקאלית

תת קבוצה של ח"כ הנגרמת מגירוי פיזיקאלי כגון קור, חום, לחץ, רטט, אור, מים, פעילות גופנית והעלאת טמפרטורת הגוף. שכיחותה נעה בין 15%-20% מח"כ והיא נפוצה יותר בגברים צעירים. נדון בקבוצות השכיחות יותר:

דרמוגרפיזם סימפטומטי

מצב, המאופיין בהופעת נגעים אדומים ומגדלים בעור בעקבות טראומה מינורית או לחץ לעור, כגון שפשוף, גרוד או מכה. יש לציין, שעד 5% מהאוכלוסייה סובלת מדרמוגרפיזם שאינו סימפטומטי, קרי, אינו גורם לגרד. המצב עשוי להופיע בכל גיל ונמשך בממוצע כ-2-3 שנים. הנגעים נוטים להיעלם תוך 30 דקות ללא השארת סימן על פני העור. הגורם למצב אינו ברור, אם כי דווח על העברה פסיבית על ידי הזרקת נסיוב מחולה לעור של אדם בריא. החולים מגיבים היטב לאנטיהיסטאמינים חוסמי H1 וכן לשילובם עם חוסמי H2.



דרמוגרפיזם

חרלת מושהית מלחץ

נגעים המופיעים בעור כשעתיים עד 6 שעות לאחר יצירת לחץ מקומי על העור. בניגוד לשאר סוגי החרלת הפיזיקאלית הנוטים להיעלם לאחר דקות עד מספר שעות, בחרלת מושהית מלחץ הנגעים נשארים לעיתים

מעבר ל-24 שעות. הנגעים מגדלים ולעיתים כואבים, בעיקר כאשר הם מופיעים על כפות הרגליים.

בחלק מהחולים מופיעים סימנים סיסטמיים של חום, כאבי פרקים, עייפות וכאבי ראש.

המנגנון להופעת החרלת אינו ברור, אם כי דווח על עליה ברמת הציטוקין IL-6 באזור הנגעים. חולים אלה אינם מגיבים טוב לאנטיהיסטאמינים ולעיתים קרובות זקוקים למתן קורטיקוסטרואידים.

חרלת כולינרגית

זוהי החרלת הפיזיקאלית השכיחה ביותר, המופיעה בעיקר במתבגרים ובמבוגרים צעירים.

כמחצית החולים הינם אטופיים. הנגעים האופייניים הינם נגעים קטנים, פפולרים או מקולרים, מגדלים המופיעים בתגובה לחום (סביבתי, אמבטיה, מקלחת), פעילות גופנית או לחץ רגשי. הם מופיעים על פני הצוואר, הגן, האמות והירכיים. הפריחה חולפת בדרך כלל עם ירידת טמפרטורת הגוף.

הרושם הינו שהפעלת המערכת העצבית הסימפטטית הכלינרגית של בלוטות הזיעה קשורה ליצירת החרלת. הטיפול במרבית המקרים הינו על ידי אנטיהיסטאמינים, במקרים קשים טופלו חולים בהצלחה עם סטרואידים אנבוליים כמו דנזול.



חרלת כולינרגית

חרלת מקור

שתי הקבוצות העיקריות של חרלת מקור הינן:

1. Primary acquired (essential) cold urticaria

זוהי חרלת פיזיקאלית האופיינית לילדים ומבוגרים צעירים. בעקבות מגע של העור עם נוזל, חומר מוצק, או אוויר קר מופיעים נגעים אדומים ומגדלים הנמשכים כחצי שעה.

חשיפה נרחבת של העור לקור עלולה לגרום לשוק אנפילקטואידי. המנגנון לדה-גרנולציה של תאי הפיטום אינו ברור, אך קיימות עדויות שיתכן ומדובר בנוגדן מסוג IgM או IgG כנגד הנוגדן IgE, שנקשר לתאי הפיטום.

הפרוגנוזה במצבים אלו טובה וקיימת נסיגה ספונטנית תוך 2–3 שנים.

2. Secondary acquired cold urticaria – בחולים אלו ניתן למצוא בנסיוב קריוגלובולינים, קריופירינוגן או cold agglutinin, המצריכים בירור לאפשרות של הפטיטיס B, C או גידול לימפורטיקולרי. מבחינה קלינית הנגעים בעור נמשכים זמן רב יותר ולעיתים מלווים בפרפורת. בביופסיה עורית ניתן לעיתים למצוא וסקוליטיס. ממצאים אלו נמצאים ב-5% מהחולים עם חרלת מקור.

חרלת וסקוליתית (דלקת בכלי דם)

חרלת וסקוליתית מאופיינת בנגעים עוריים המופיעים למשך זמן ארוך (מעבר ל-24 שעות).

בבדיקה היסטופתולוגית ניתן למצוא הסנה של דופן כלי הדם בעור על ידי תאים דלקתיים (leukocytoclastic vasculitis). יש לחשוש במצב זה כאשר משך ההיעלמות של הנגעים בעור הוא מעל 24 שעות. החולים מתלוננים פחות על נגעים מגרדים ויותר על נגעים כואבים או צורבים, המותירים לאחר היעלמותם היפרפגמנטציה על פני העור ולעיתים מלווים בפרפורת. כ-50%–75% מהחולים יתלוננו על דלקת או כאבי פרקים. כאבי בטן, הקאות ושלשולים מופיעים ב-15%–30% מהחולים. כמו כן, בחלקם ניתן למצוא פגיעה כלייתית או ריאתית. בבדיקות המעבדה ניתן למצוא שקיעת דם מוחשית, וירידה במרכיבי מערכת המשלים C3 ו-C4.

מצב זה יכול להופיע בחלק מהחולים במחלות אוטואימוניות, זיהומיות ותגובות לתרופות, אך במרבית המקרים הגורם הנו אידיופטי.

חרלת כרונית אידיופטית (חכ"א)

חכ"א מופיעה ב-0.1% מהאוכלוסייה. המחלה שכיחה פי שתיים בנשים לעומת בגברים ובמיוחד בנשים בגיל העמידה, ולעומת זאת היא נדירה בילדים. הנגעים בעור מופיעים למשך שעות עד יממה ונעלמים ללא השארת סימני פיגמנטציה על פני העור. הנגעים מלווים בגרד טורדני המוחמר בשעות הערב והלילה.

החולים מתלוננים על עייפות בזמן התקפים, אך הופעת סימנים סיסטמיים כגון כאבי פרקים, קשיי נשימה או כאבי בטן, הינם נדירים.

בעבודה שבה עקבו במשך 5 שנים אחרי 139 חולים עם חרלת כרונית נמצא, שלאחר 12 חודשים, 75% מהחולים עדיין סבלו מחרלת כרונית, לאחר כשנתיים 52% מהחולים סבלו מחרלת ולאחר 5 שנים 14% מהחולים עדיין סבלו מחרלת. חשוב לציין, שהחרלת חלפה מהר יותר בחולים שסבלו מחרלת קלה מאשר בקשה. משך מחלה ארוך יותר נמצא

בחולים עם נוגדנים כנגד בלוטת התריס ותבחין AST (Autologous Serum Test) חיובי.

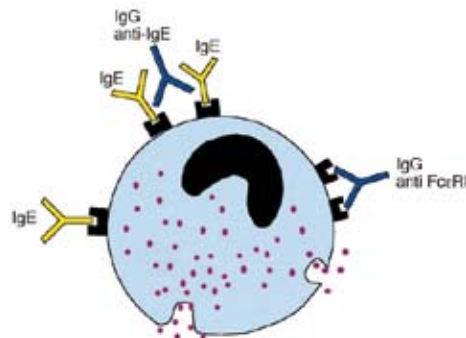
במשך השנים הוצעו גורמים שונים כאחראים להופעת החרלת. מוצרי מזון ותרופות שיכולים לשפועל תאי פיטום באמצעות קישור לנוגדנים מסוג IgE, נחשדים לעיתים קרובות כאחראים לחרלת אך בסקירות שונות נמצא שאלרגיה למזון מהווה רק כ-2% מהמקרים של חרלת כרונית במבוגרים. כמו כן תוספות מזון (כגון סליצילאטים), צבעי מאכל (דוגמת טארטזין), וחומרים המשמשים לשימור מזון שעלולים לשפועל את תאי הפיטום (באופן ישיר במנגנון לא ידוע), מאובחנים במקרים מועטים כגורמים לחרלת כרונית.

במקרים נדירים, עלולה חרלת כרונית ללוות מחלות זיהומיות וממאירות, כשמנגנון השפועל של תאי הפיטום במצבים אלו אינו ברור. דוגמאות לכך הן קנדידיאזיס וזיהום כרוני מוקדי (גתות האף, שיניים, מערכת העיכול ושתן). בשנים האחרונות פורסם רבות על הקשר האפשרי ל-*Helicobacter pylori*, אך מספר מאמרים עדכניים סותרים קשר זה. לכן, יש לשקול בדיקת נוכחות ל-*Helicobacter pylori* רק במקרים בהם החולים מתלוננים על סימפטומים המהשידים לכי פפטי.

התפתית בהבנת הפתופיזיולוגיה של חכ"א הייתה בשנת 1986, כאשר Grattan et al דווחו על קיומו של "פקטור" בנסיוב של החולים, אשר גורם לדה-גרנולציה של תאי הפיטום בעור.

פקטור זה הודגם באמצעות תבחין AST. בתבחין זה מזריקים לעור החולה נסיוב עצמי, וכאשר הנסיוב מכיל את ה"פקטור" מופיעים אודם ובצקת באזור ההזרקה. בשנת 1993 Greaves et al הדגינו שפקטור זה מכיל נוגדנים מסוג IgG כנגד הקולטן בעל הזיקה הגבוהה לנוגדן IgE שעל תאי הפיטום. קישור של נוגדן זה לקולטן גורם לדה-גרנולציה של תאי פיטום ובזופילים והופעת חרלת.

מאוחר יותר נמצא בנסיוב החולים נוגדן נוסף מסוג IgG כנגד הנוגדן IgE, אשר גם הוא יכול לגרום לדה-גרנולציה



נוגדנים עצמוניים המשפעלים את תאי הפיטום

של תאי פיטום. הרגישות של תבחין AST היא כ-70% והספציפיות 80% לגילוי מחלה אוטואימונית.

לסיכום: על פי מספר עבודות נמצא, שנוגדנים אלו קיימים ב-40% מחולי חכ"א, כאשר במרבית המקרים (2/3) נמצא הנוגדן כנגד הקולטן בעל הזיקה הגבוהה לנוגדן IgE.

בשלב זה ניתן לבצע בדיקה לנוכחות נוגדנים אלו בשיטת IMMUNOBLOTTING במעבדות מחקר בלבד, אך ניתן לבצע תבחין AST המחשיד להימצאות הנוגדנים במסגרת מרפאת אלרגיה.

נמצאים נוספים התומכים במנגנון אוטואימוני, הינם שכיחות גבוהה של מחלת בלוטת התריס בחולי חכ"א על רקע אוטואימוני, הימצאות אללים של HLA-DR וכן DQ הקיימים בשכיחות גבוהה במחלות אוטואימוניות שונות. במחקר שבו עקבו אחר 1,308 חולי חרלת נמצא ב-4% מהמקרים הימצאות של חרלת בקרובי משפחה מדרגה ראשונה (הורים, אחים, ילדים) לעומת 0.1% הצפוי באוכלוסייה הכללית. כאשר בדקו AST בחולים שבבני משפחתם נמצאה חרלת – התבחין פורש חיובי ב-96% מהמקרים.

ממצאים אלו מצביעים על כך שבחלק ניכר מהחולים קיים בסיס אוטואימוני וגנטי לחרלת ולכן יש חשיבות רבה לגבי הגישה הטיפולית.

בירור ואבחון

יש להפיק אנמזה רכואית תוך שימת דגש על גורמים אפשריים לחרלת, כגון תרופות, מזון, מחלות זיהומיות, גורמים פיזיקאליים (לחץ, קור, חום סביבתי וכדומה) ומחלות קולגן. יש לברר את אופי הנגעים, משך הופעתם והאם הם מותירים על העור כתמים לאחר היעלמותם. לעיתים, קשה לחולה לציין את משך הופעת הנגעים הואיל וקיימים נגעים רבים במשך כל היממה. במקרים אלה יש לבקש מהחולה להקיף בעיגול נגע שהופיע ולבדוק מדי שעה האם הוא נעלם. כאשר מרכיב העור הוא בצקת תת-עורית ולא חרלת, יש צורך לבדוק את רמת המשלים C4 לשלול חסר של C1 esterase inhibitor. גורמים נוספים הגורמים לאנגיואדמה בלבד הם תרופות מסוג ACE ו-NSAID.

השלב הבא כולל בדיקה גופנית תוך שימת דגש על הנקודות שהועלו באנמזה. אם הבדיקה הגופנית והאנמזה אינן מרמזות על מקור ברור, ניתן להסתפק בשלב ראשון בביצוע ס"ד, תפקודי כבד וכליה, שקיעת-דם, תפקודי בלוטת התריס, נוגדנים כנגד רקמת בלוטת התריס, בדיקת צואה לנוכחות פריזטים ושתן לכללית. כאשר קיים חשד למחלת קולגן יש לבצע בדיקות לנוכחות של נוגדנים עצמוניים בסרום. במידה והבדיקות תקינות, יש להפנות את החולה למרפאת אלרגיה להמשך בירור.



במרבאה האלרגית יבוצע האבחון על פי הפירוט הבא:

חשד לחרלת פיזיקלית: דרמוגרפזיס – שפשוף העור במכשיר קהה גורם מייד לאודם, בצקת או עקצוץ.

חרלת מלחץ – תליית תרמיל גב המכיל מטען שמשקלו כ- 15 ק"ג על הכתפיים למשך 20 דקות תגרום לבצקת באזור הלחץ תוך מספר שעות.

חרלת מקור – הנחת קוביית קרח על החלק הפנימי של האמה ל- 10 דקות, גורמת לבצקת תוך 5 דקות מזמן סילוקה. חרלת כולוירגית – טבילה באמבטיה חמה (42 מ"צ) למשך 15 דקות, תגרום לתפרחת תוך 2-20 דקות שנמשכת 30-60 דקות.

חרלת ממזון: תבחין עור או בדיקת RAST. לאישור הרגישות יש לבצע תבחין תגר כפולי סמיות עם מתן אינבו או הוצאת המזון החשוד מהברות. כאשר הגורם הוא המזון, החרלת תיעלם תוך מספר ימים. **חרלת מתוספות מזון:** ברות דלת תוספות מזון, תבחין תיגר כפולי-סמיות עם מתן אינבו.



תבחין עורי לגילוי אלרגיה למזון

כאשר הגורמים לחרלת הם חומרי שימור או צבעי מאכל, הוצאתם מהברות תגרום להעלמות החרלת רק לאחר כשבועיים שלושה.

חרלת עקב מחלה אוטואימונית: אלקטורפורזה של חלבוני הדם, נוגדים כנגד מרכיבי הגרעין, גורם שיגורנית, רמת מרכיבי משלים C3, C4 וקריוגלובולינים.

חרלת החשודה להיעם מוסקוליטיס: ביופסיה עורית. מניטיונו ומסקירת הספחת עולה, שלאחר עריכת ביור מלקי ניתן למצוא גורם ב-10%-30% מהחולים והיתר מוגדרים

מלקים בחרלת כרונית אידיופטית. במקרים אלו אנו מבצעים מבחן AST המרמז על אפשרות של קיום נוגדים אוטואימוניים כנגד הקולטן של תאי הפיטום או כנגד הנוגד IgE.

טיפול בחרלת כרונית

הטיפול הראשוני בחולים עם חרלת כרונית עם או בלי גורם אוטואימוני, דומה. יש להמליץ לחולים להימנע משתיית אלכוהול בכמות גדולה, משהייה ממושכת בסביבה מחוממת יתר על המידה ומהימנעות מתרופות העלולות להחמיר את המצב כגון NSAID, ACE, אופיים וחוסמי β. במידה חזרה במהלך הביור גורם כגון מזון, או טריגר פיזיקלי החשוד כגורם לחרלת, יש להימנע מחשיפה לגורם זה.

לגבי רוב החולים, הטיפול באנטיהיסטמינים חוסמי H1 הוא הטיפול המרכזי, הואיל ומרבית הסימפטומים של החולה נובעים מקישור של ההיסטאמין לקולטן שלו על גבי כלי הדם ותאי עצב. הטיפול באנטיהיסטמינים חוסמי H1 מהדור השני הוא הטיפול העיקרי.

תרופות אלו הן מולקולות גדולות יחסית שאינן מסיסות היטב בשומן ולכן אינן משפיעות על מערכת העצבים המרכזית כמו התרופות מהדור הראשון (אהיסטון, אטרקס) הגורמות לנמנום. כמו כן, אין להן תופעות אנטי – כולירגיות (כגון יובש בפה). תרופות מדור זה הנמצאות בישראל הן אריוס (Desloratadine), לורסטין (Loratadine), זילרג'י והיסטזין (Cetirizine), מיזולין (Mizolastine) וטלפאסט (Fexofenadine).

בחולים המתלוננים על גרד קשה המפריע להם לישון, שילוב יעיל הוא מתן בבוקר של אנטיהיסטמינים חוסמי H1 מהדור השני ובערב אנטיהיסטמינים מהדור הראשון (כדוגמת אטרקס). היות ועל כלי הדם בעור יש קולטנים מסוג H1 H2 יש הנוהגים לנסות שילוב של נוגדי היסטאמין חוסמי H1 H2 (כדוגמת סימטידין), שעשוי לגרום לשיפור קליני בחלק קטן מהחולים. יש להקפיד על מתן סדר של התרופות האנטיהיסטמיניות הואיל ופעילותם יותר יעילה כאשר קיים קישור שלהם לקולטנים על פני כלי הדם, מאשר פעילות מתחרה כנגד היסטאמין המשוחרר מתאי הפיטום. קיימות מספר עבודות המדווחות על שימוש בסינגולר (antileukotrienes) בחרלת כרונית. הרושם הוא שיתכן ומתן סינגולר במשולב עם אנטיהיסטמיניקה, יכול לעזור במידה קטנה בלבד.

בחולים בהם החרלת קשורה לחרדה או דיכאון, מתן doxepin שהיא תרופה תלת-ציקלית נוגדת חרדה, בעלת השפעה אנטיהיסטאמינית חזקה (החוסמת קולטנים מסוג H1 ו-H2) במינון של 25 מ"ג עד 50 מ"ג לפני השינה, עשוי לעזור בעת החמרות קשות ניתן לתת קורס קצר של פרדניזון במינון של 0.5-1 מ"ג/ק"ג ליום וירידה הדרגתית תוך 7-10 ימים.

חולים שבהם נמצא גורם אוטואימוני לחרלת, נוטים

לסבול ממחלה קשה יותר שלעיתים אינה מגיבה היטב למתן של אנטיהיסטמיניקה. במקרים אלו, המחלה גורמת לפגיעה קשה באיכות חייו של החולה ומצריכה מתן חוזר של קורטיקוסטרואידים. בחולים עם חרלת קשה המצריכה מתן קורטיקוסטרואידים, לעיתים קרובות הוצע במספר פרסומים מתן של ציקלופורין במינון של 2-4 מ"ג ליום למספר חודשים. ציקלופורין מדא דה-גרנולציה של תאי פיטום וכן מדא שפעול של לימפוציטים מסוג T, אשר במודלים מעבדתיים נמצאו כגורמים לדה-גרנולציה של תאי פיטום. מינון זה לעיתים גורם לשיעור, כאבי בטן, שלשולים ונירופטיה, אשר חולפים עם הפסקת הטיפול. כמו כן יש לעקוב אחר ל"ד ותפקודי כליה. מניטיונו במרבית המקרים, לא מופיעות תופעות לוואי המצריכות הפסקה של הטיפול.

כ-75% מהחולים מגיבים לטיפול זה, כאשר לאחר הפסקתו שליש מהמטופלים ישנה חזרה של החרלת בצורה קלה יותר, שאינה מצריכה מתן קורטיקוסטרואידים. שליש מהחולים, החרלת שבה באותה עוצמה, אך לשאר המטופלים החרלת חולפת. במקרים קשים בהם ישנה חזרה קשה של החרלת, דווח על מתן ממושך של ציקלופורין.

טיפול נוספים המזכירים בספרות, הינם מתן אימונוגלובולינים ופלאזמה פריזיס ו-FK506.

- קו טיפולי ראשוני: אנטיהיסטמיניקה חוסמי H1, NON-SEDATING. לפני שניה לשקול שילוב של חוסמי H1, SEDATING. חוסר תגובה טובה-שילוב של אנטיהיסטמיניקה חוסמי H1 וחוסמי H2 או DOXEPIN.
- קו טיפולי שני: קורסים קצרים של קורטיקוסטרואידים.
- קו טיפולי שלישי, לחרלת קשה בלבד: CYCLOSPORINE A, I.V.I.G, PLASMA PHERESIS, TACROLIMUS-FK506
- הימנעות מגורמים מחמירים – אלכוהול, סביבה מחוממת, מתח, תוספות מזון, אספירין, NSAID. טיפול מקומי לגרד – אמבטיות עם מים פושרים. MENTOL 1% IN AQUEOUS CREAM

לסיכום: במחצית מהחולים בחכ"א ניתן למצוא עדות למחלה אוטואימונית, אך עדיין קיימת קבוצה גדולה של חולים שבהם המנגנון והיווצרות המחלה אינם ברור. המענה הטיפולי לחולים עם חכ"א קשה ועדיין אינו משיב רצון. הבנה טובה יותר של המנגנונים הגורמים למחלה, תשפר בעתיד את היכולת הטיפולית בחולים. ד"ר אהרון קסל, פרופ' אליאס טובי, המכון לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, מרכז רפואי בני-ציון, חיפה

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

צמחים אלרגניים:

האבקה נישאת ברוח

האוויר שאנו נושמים מכיל ערב-רב של אלרגנים ביולוגיים (גרגרי אבקת צמחים, נגיפטריות, חיידקים ווירוסים), אשר רבים מהם גורמים לתגובות אלרגיות. הסקירה שלהלן באה להציג מקצת מהמידע הבוטני הקשור ישירות לנושא האלרגיה, תוך התמקדות בשאלות הבאות: מיהם האלרגנים העיקריים? מהם השינויים העונתיים בתכולת גרגרי האבקה באוויר? כמה מהשונות בתגובות האלרגיות ניתן להסביר בשינויים החלים בזיהום האוויר באבקה? כיצד ניתן למנוע זאת?

פרופ' יואב ויזל, ד"ר כרמי גלר-ברנשטיין, גב' ולנטיה אפשטיין

שלם. אותם אנשים, שהם בעלי נטייה גנטית לכך עלולים, לאחר חשיפה חוזרת ונשנית, לפתח תגובות אלרגיות. גרגרי אבקה אלרגניים הם הגורם העיקרי לקדחת השחת וגורם חשוב בהתפתחות מחלות כמו אסתמה או דלקת אלרגית של לחמית העין. פלח האוכלוסייה של אנשים המגיבים לאבקת צמחים מגיע לכ-15% מתושבי ישראל. כלומר, מאות אלפים מתושבי ישראל מועדים לסבול מאלרגיה לאבקת צמחים.

מידת האלרגיות של הצמחים שמנינו לעיל נחקרה רק מעט ודרושה עוד השקעת עבודה רבה, על מנת לדעת כיצד להתגונן בפני השפעותיהם השליליות. השוואת שכיחות הרגישות לאבקת עצים באזורי הארץ השונים, הראתה כי קיים יחס ישיר בין שיעור הימצאותם של עצים אלו ביישובים שונים, לבין מידת הרגישות לאבקתם באוכלוסייה המקומית. לדוגמה, ביישובים המשופעים בעצי תמר או בעצי פיקאן, התפתחה רגישות לאבקת צמחים אלה אצל תושבים רבים. הדבר בולט במיוחד ביישובים חקלאיים בהם עצים אלה מהווים גידולים מסחריים, או ביישובים עירוניים בהם נטעו הרשויות מספר רב של עצים אלה. תנועות בתכולת אבקה באוויר, בתקופות זמן שונות, היא תופעה ידועה. במחקרים שנערכו בקיבוץ נצר סרני, הוכח ששינויים כאלה בריכוז האבקה באוויר יכולים להסביר כ-70% מהתגובות הקליניות אצל חולי האלרגיה. בתקופת שיא הפריחה (מרץ – אפריל),

צמחים מייצרים גרגרי אבקה ומפיצים אותם לצורך רבייתם המינית. לצמחים המותאמים להאבקה על ידי חרקים יש בדרך כלל גרגרי אבקה גדולים, כבדים, דביקים ובעלי שטח פנים זיפי. מציאותם באוויר של גרגרים כאלה היא מועטה וטווח פיזורם מצומצם. לעומתם, לצמחים המואבקים על ידי הרוח יש גרגרי אבקה קטנים יותר וקלים, המסוגלים להינשא ברוח למרחקים גדולים.

לא כל הצמחים מזהמים את האוויר בכמויות גדולות של אבקה ולא כל אבקת צמחים גורמת לאלרגיה. מתוך כ-3,000 מיני צמחים הגדלים בארץ, רק כ-20 מיני צמחים מהווים את האלרגנים העיקריים. על צמחי התרבות האלרגניים נמנים זית, תמר, ברוש, פיקאן, אילנדה, תות וצמחי מדשאות ממשפחת הדגניים. על צמחי הבר האלרגניים נמנים אלון, אלה, אמברוסיה, לענה, לחך, סרפד, כתלית, דגני בר (כמו למשל יבלית או ציבורת), וכן מינים רבים של צמחים ממשפחות הירבוזיים והסילקיים (כף-אוזן, מילחית, מלוח, או אוכס). בנוסף לצמחים שמנינו לעיל, מצויים בסביבתנו מינים אלרגניים אחדים של צמחים ממשפחת המורכבים (סביון, חרצית, חמנית), ממשפחת ההדסיים (איקליפטוס, קליסטמון), וכן עצי ינבוט ואשל. אבל התגובות האלרגיות לצמחים אלה, הן בדרך כלל מעטות יחסית, למעט ביישובים בהם צמחים אלה הם דומיננטיים.

אנשים המתגוררים בקרבת צמחים אלרגניים או נמצאים שעות ארוכות בקרבתם, נחשפים לגרגרי האבקה



צמחים ממשפחת המורכבים

משפחת המורכבים היא אחת ממשפחות הצמחים הגדולות ביותר וכוללת כ- 1,100 סוגים וכ- 20,000 מינים. מינים רבים של אלרגנים אלימים נמנים על משפחה זו וכוללים את מיני האמברוסיה (Ragweed), הסביון (Senecio) ומיני לענה (Mugwort).

אמברוסיה ימית

צמחים רב-שנתיים עשבוניים ממשפחת המורכבים. אבקת צמחי אמברוסיה ידועה במזרח ארה"ב כאלרגן החמור ביותר. הצמח חדר לאחרונה גם לאירופה (בהתחלה בעיקר למרכז צרפת, אך לאחר מכן גם לאוסטריה ולהונגריה) והפך להיות שם לאלרגן נפוץ. בארץ נבדקה הרגישות לאמברוסיה רק במחקר אחד, בו נמצא שהתגובות האלרגיות בתבחיני עור שנגרמו על ידי מיצוי אבקת צמח זה התבטאו בכ- 20% מהחולים האטופיים שנחקרו.

צמחי האמברוסיה פורחים במשך כל הקיץ. תפוצת האמברוסיה בארץ מצומצמת. עם זאת ראוי לציין, שבשנתיים האחרונות חדר לארץ ממדינת טקסס שבארה"ב מין נוסף של אמברוסיה והתבסס באיזור עמק חפר. באם יניחו לצמחים אלה להתרבות הם עלולים להתפתח, לכסות שטחים גדולים ולהפוך לגורם אלרגיה משמעותי נוסף בישראל.

סביון

הסוג סביון הוא הסוג הגדול ביותר במשפחת המורכבים וכולל כ- 1,200 מינים, הנפוצים בכל רחבי העולם. מיני הסביון כוללים צמחים בעלי צורות חיים שונות (עשבוניים, מטפסים, סוקולנטיים וכד'). צמחי הסוג סביון מראים מגוון גדול של צורות גידול ומימדיהם כוללים צמחים עשבוניים זעירים, אך גם את סביוני הענק של הרי מרכז אפריקה.

מיני סביון אחדים הפכו להיות עשבים רעים במקומות



צמחי סביון אביבי

בשנתיים האחרונות פותחו זנים שונים של אחדים מצמי הנוי או מצמחי המדשאות, שאינם מייצרים גרגרי אבקה. לפיכך, אם אלה יתפסו את מקומם הראוי בגינון בארץ, ניתן יהיה בקרוב להוציא מינים כמו זיפנוצה, קורטדריה ואולי אפילו ברוש מרשימת הצמחים האלרגניים.

להלן מובאת רשימה קצרה של המינים האלרגניים העיקריים בארץ, ופירוט של אותם מינים שהתגלו רק לאחרונה כמינים אלרגניים.

אילנתה בלוטית

עץ נשיר, פליט-תרבות, שמוצאו בסין. העץ מצוי בעיקר בחצרות בתים שבערים הוותיקות (ירושלים, צפת, יפו וכד') או ברחובותיהן. משום כושר התחדשותו יוצא הדופן של עץ זה מניצני שורש, קשה מאד להפטר ממנו והוא מתרבה והולך. הפריחה של האילנתה היא באביב (אפריל - מאי). במועד זה האבקה מתפזרת ברוח. תדירות האלרגיות לאבקת אילנתה לא נחקרה בארץ, אך באיסטנבול שבטורקיה ידוע עץ זה כאלרגן משמעותי.

אלה

ארבעה מיני אלה מצויים בארץ: אלה ארץ ישראלית ואלת המסטיק. באזור הים תיכוני, אלה אטלנטית מופיעה בעיקר בשולי האזור הים תיכוני ובהר הנגב ואת האלה אמיתית מגדלים במטעים בנגב ובגליל התחתון. מינים נוספים מצויים פה ושם, אך תפוצתם מוגבלת ביותר. מיני האלה הם דו-מיניים. עצי הזכר מייצרים ומפזרים כמויות ענקיות של אבקה באוויר, וגורמים בכך לתגובות אלרגיות אצל הנחשפים.

האבקה של כל מיני האלה גורמת לתגובה אלרגית צולבת עם אבקה של מיני צמחים אחרים ממשפחת האלתיים (אבקת אוג, מנגו או פלפלון).

אלון

שלושה מיני אלון מאפיינים את צומח הבר של ישראל: אלון מצוי, אלון התבור ואלון התולע. שלושת המינים פורחים באביב המוקדם (מרס - אפריל) אך קיימת שונות רבה בין מועדי הפריחה של עצים שונים של כל אחד מהמינים, ובין עצים הגדלים בבתי הגידול השונים. פריחת אלון התבור מקדימה בדרך כלל את פריחת שני המינים האחרים.

תדירות התגובות האלרגיות לאבקת אלון ועצמתן כמעט ולא נחקרה בארץ. אבל, באירופה ובארה"ב ידועות תגובות אלרגיות קשות לאבקת מיני האלון המצויים שם.

המתאם בין רמת הזיהום באבקה והתחלואה הסביר 69% מהתגובות לברוש, 66% מהתגובות לדגניים (מרץ - אפריל), 49% מהתגובות לפיקאן (מאי - יוני) ו- 62% מהתגובות ללענה (ספטמבר - נובמבר).

כאמור, גרגרי אבקה של מיני צמחים שונים גורמים לתגובות אלרגיות. אבל, על מנת להבין מהי השפעתו הספציפית של כל מין וכיצד לכתת השפעה זו, יש להגדיר את ריכוז הסף של גרגרי האבקה באוויר, אותה כמות גרגרי אבקה אשר חשיפה אליה גורמת לתגובה הקלינית.

אולם, במרבית המחקרים, צוינה הכמות הכללית של גרגרי האבקה ולא פורטו רמות הסף של גרגרי האבקה הספציפיים. בארץ אנו מזהים במהלך השנה גרגרי אבקה של כ- 50 מיני צמחים שונים. השאלה, האם ניתן להבחין בהשפעה של מינים מסויימים, בתוך ה"גיוגל" הכללי של אבקה שבאוויר, ולקבוע את רמת ה"סיכון האלרגני" של כל מין ומין, נשארה עד כה ללא תשובה ברורה.

את הצמחים האלרגניים שבארץ ניתן לחלק לשלוש קבוצות עיקריות בהתאם למועדי הפריחה, ולאופייה:

צמחים בעלי עונת פריחה קצרה (סרפד, זית, פיקאן, לענה וקזוארינה).

צמחים בעלי עונת פריחה מתמשכת (כתלית, איקליפטוס).

צמחים בהם קיימת אלרגיות צולבת בין המינים השונים. עונת ה"אלרגיות" של אלה היא ממושכת (צמחים שונים ממשפחת הדגניים, צמחים מקבוצת הברושיים וצמחי משפחות הסילקיים והירבוזיים).

רמות השיא בתכולת גרגרי אבקה באוויר הן בדרך כלל בחודשים מרץ - מאי. בתקופה זו, האלרגנים העיקריים באוויר הם גרגרי אבקה של ברוש (וסוגים קרובים לברוש כמו ערער, קליטריס או פודוקרפוס), פיקאן, סרפד וכתלית. שיא קטן אך משמעותי, הנגרם על ידי שחרור אבקה מסיבי של לענה, קזוארינה וצמחים שונים ממשפחת הסילקיים, מופיע בחודשים ספטמבר - אוקטובר.

אלרגיה מותנית במידת החשיפה של החולה לאלרגנים. זו אינה רק תוצאה של הריכוז הכללי של האבקה באוויר, אלא נובעת גם מקרבת החולה לצמח המקור ולמשך שהותו בסביבתו. אדם השוכן על הדשא נחשף לכמות גדולה של אבקת צמחי המדשאות. אבל אם האדם ישב ולא ישכב, הרי שכמות האבקה שאליה הוא ייחשף תהיה כעשירית מכמות האבקה אשר לה נחשף האדם השוכן. אם יעמוד אותו אדם על הדשא ולא ישכב עליו, הוא ייחשף רק לכמאית מכמות האבקה דלעיל.



הוא כ-60 גרגרים במ"ק אוויר וטווח הביטחון מעצים פורחים הוא כ-200 מ"ר.



פיזור אבקה של ברדש אריוני

צמחים משפחת הדגניים

צמחי משפחת הדגניים ידועים כאלרגנים אלימים. למעשה, המחלה שכונתה בשם "קדחת השחת" היא תגובה אלרגית לאבקת דגניים. משפחת הדגניים כוללת מספר גדול של מיני בר ומיני תרבות כאשר לא כולם הם אלרגניים.

אבקת הדגניים היא קלה ונישאת ברוח למרחק רב. עם זאת, מרחק ביטחון של כ-200 מטרים מריכוז של צמחי דגניים פורחים, יפחית מאד את הסיכון לתחלואה. רמת הסף של ריכוז אבקת דגניים באוויר הוא נמוך מאד: אף ריכוז אבקה העולה על 3 גרגרי אבקה במ"ק אוויר, עשוי לגרום לתחלואה אלרגית אצל אנשים רגישים. רמת הסף לאבקת צמחי יבלית היא 2 גרגרים במ"ק אוויר.

מעניין לציין, שדווקא באביב התכולה היחסית של גרגרי אבקת דגניים באוויר היא נמוכה. אולם אלה האחרונים, הופכים במהלך הקיץ להיות הדומיננטיים שבין האלרגנים הצמחיים הנישאים באוויר.

הסכנה העיקרית של צמחי דגניים נובעת מצמחי מדשאות בלתי מכוסחות (מדשאות של יבלית, זיפנוצה, צר-גב, זון, סיסנית ופספלון). מבין צמחי הבר, האלרגנים העיקריים הם ציבורת ההרים, זקן שער, זון אשון ודורת ארס צובא.

זית אירופי

הזית הוא אחד מעצי התרבות העתיקים ביותר. הוא עץ בעל כושר צמיחה טוב ועמידות בפני תנאי קרקע ואקלים קשים. ההאבקה של הזית נעשית גם על ידי חרקים וגם על ידי הרוח. הזית פורח בסוף האביב (מרס ועד יוני) ומשך הפריחה שונה בזנים השונים. פריחת הזית באזורי הארץ החמים מסתיימת בדרך

כנראה כתוצאה מפריחת צמחי לענה שיחנית, שנשתלה כצמח תועלת ונוי.

פרחי לענה חד זרעית מפזרים את אבקתם בשעות הבוקר. לאחר שהצמחים מתייבשים מהטל, האבקה משתחררת ונישאת ברוח. לאור מדידות שערכנו אנו יודעים שאבקת הלענה עשויה להינשא למרחק רב. המעניין הוא שמשום שהבריזה היומית (רוח הים המערבית) נושאת עמה את אבקת הלענה, היא מרחיקה אותה מהיישובים המצויים בלב ריכוזי הלענה שבקרבת הים ומביאה אותה מזרחה עד לירושלים, כ-60 ק"מ מצמחי הלענה החד זרעית הקרובים.

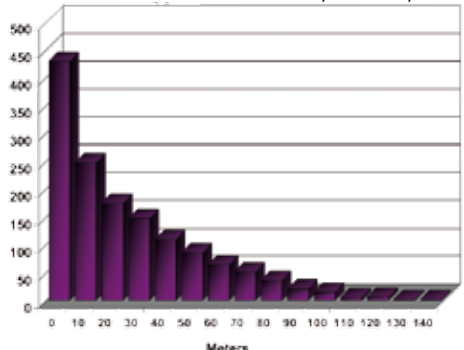
רמת הסף לתגובות אלרגיות לצמחי לענה היא נמוכה למדי ומוערכת בכ-4-5 גרגרים במ"ק אוויר.

ברדש מצוי

הברדש הוא אחד מעצי הבר העתיקים של הארץ. עם זאת, במהלך ההיסטוריה שימשו עצי הברדש מקור לקורות עץ ארוכות וקשיחות. דבר זה הביא לכריתתם וכמעט להכחדתם. רק עצים שצמחו במקומות מקודשים שרדו. במאת השנים האחרונות, ניטעו עצי ברדש רבים כמשברי רוח, כעצי יער וכעצי נוי.

עונת ההאבקה של הברדשים היא ממושכת. היא

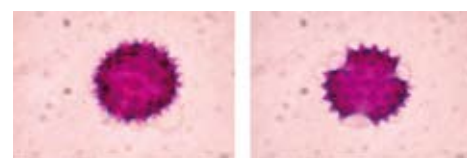
השנייה בתכולת גרגרי אבקה של ברדש באוויר כתלות במרחק מצעי המקור



מתחילה בפברואר ומסתיימת באפריל. לאבקת הברדש המצוי יש אלרגניות צולבת גם עם אבקת עצי ערער. דבר זה הופך את האלרגניות של עץ זה מאלרגניות לאבקת ברדש, לאלרגניות לאבקת ברדשים. המצאותם של מינים קרובים מבחינה אלרגית, מאריכה את עונת החשיפה של החולים הרגישים לאבקת צמחים אלה.

כשני שלישים מהחולים, הרגישים לאבקת ברדש, מגיבים בתגובה אלרגית. כ-30% מהם מגיבים בהתקפי אסתמה וכ-18% מגיבים בדלקות עיניים אלרגיות.

ריכוז הסף של אבקת ברדש לגרימת תגובות אלרגיות



גרגרי אבקה של סביון

יישוב ובשדות מרעה, לאחר שהגיעו לשם בידי אדם. בצפון אמריקה ישנו לפחות מין רעיל אחד של סביון, שמקורו באירופה.

גרגרי האבקה של הסביון האביבי הם בגודל בינוני ($22-26\mu$), בעלי שלושה חריצים בהיקפם ושטח פנים שיכני. טווח התפוצה שלהם על ידי הרוח הוא מטרים בודדים בלבד אבל משום תפוצתם הנרחבת, הם עלולים להגיע לחולים רבים. עם זאת, יש לציין שעונת הפריחה של מיני הבר של הסביון בארץ היא קצרה למדי. מיני סביון תרבותיים או מינים קרובים להם פורחים במהלך כל הקיץ.

מעט מאד ידוע על רגישות באוכלוסיה לאבקת סביון. מחקר שנערך בארץ, העלה שכ-17% מהנבדקים האטופיים היו רגישים לסביון. מחקר דומה שנערך בספרד, בשני מינים אחרים של סביון, הצביע על 13.5% רגישים מבין הנבדקים.

האלרגנים של סביון, בעיקר חלבונים עם משקלים מולקולריים של 31, 42, ו-60 קילו-דלטון, מראים על אלרגניות צולבת עם האלרגנים של צמחים אחרים ממשפחת המורכבים. יש, אפוא, חשיבות רבה בהכרת גורמי האלרגיה של הסביון ובידיעה מיהם הצמחים הקרובים לו מבחינת אלרגיות.

לענה

גרגרי האבקה של לענה ידועים כאחד מגורמי האלרגיה העיקריים בסתיו. באירופה הם פוגעים ב-10% -14% מהחולים הסובלים מפוליניוזיס.

ארבעה מיני לענה התורמים לתחלואה אלרגית מצויים בארץ. שלושה מהמינים הם צמחי בר. לענה חד-זרעית במישור החוף ובנגב הצפוני, לענת המדבר בצפון הנגב ובמדבר יהודה ולענת יהודה בנחלים אחדים המוליכים לערבה. המין הרביעי, לענה שיחנית, הוא שיח שהובא לארץ כצמח מרפא על ידי הצלבנים ומשמש היום בחליטות עלים ("שיבא" בלשון עולי צפון אפריקה).

לענה חד-זרעית היא שיח נפוץ מאד בחולות מישור החוף. מישור החוף הוא מקום בו ריכוז האוכלוסייה גדול במיוחד, לכן גדול גם מספר האנשים הנחשפים לאבקת לענה בעונת פריחתה (מאוגוסט ועד אוקטובר). עליה בריכוז של אבקת לענה נמצא באוויר גם באביב,

כלל לפני הפריחה באזורי ההר הזית הוא אחד מגורמי האלרגיה הראשיים באזור הים-תיכוני.

למרות היותה של אבקת זית אלרגן משמעותי, תכולת האבקה באוויר היא נמוכה, יחסית, למעט בקרבת העצים הפורחים. אבקת הזית נישאת ברוח למרחקים אך תכולתה באוויר פוחתת מאד עם המרחק. ריכוז הסף של אבקת זית הוא כ-5 גרגרים במ"ק אוויר, ומרחק הביטחון מעצים פורחים הוא לא פחות מ-200 מטרים.

מעניין לציין, שהרגישות לאבקת זית גבוהה יותר בקבוצות אוכלוסייה שהמפגש שלהן עם אבקת זית הוא חדש יחסית ונמוכה בקבוצות אתניות מסוימות (למשל דרוזים), למרות חשיפתם הגבוהה של האחרונים לאבקת זית.

צמחים נוספים ממשפחת הזיתיים (כמו מילה, ליגוסטרם או פורסיטיה) אוקלמו בארץ כצמחי נוי. חולים האלרגיים לאבקת זית עלולים להגיב גם לאבקתם של צמחים אלה (אלרגיות צולבת).



יבוב המסקיטו



יבוב בפריחה

יבוב

היבוב הוא סוג של צמחים ממשפחת המימוזיים שלושה מיני יבוב נפוצים בארץ: יבוב השדה, יבוב לבן ויבוב המסקיטו.

יבוב השדה הוא צמח רב שנתי קוצני, שמקורו במלחות שבערבה ובבקעת הירדן. הצמח משיר את איבריו העל-אדמתיים במשך החורף, למעט בבתי גידול חמים במיוחד. באביב מתחדשת צמיחתו ולקראת הקיץ הוא פורח.

יבוב לבן ויבוב המסקיטו הם עצים מיובאים המשמשים בעיקר כעצי יער ועצי נוי. שני הצמחים הללו מתרבים מזרעים ומקומות אחדים הפכו להיות לצמחים פולשים.

אין מידע בדבר האלרגיות של צמחי יבוב השדה. אבל, עצי היבוב מוכרים בארצות רבות בעולם כצמחים אלרגניים. לאחרונה התברר שצמחים אלה הפכו להיות אלרגנים אלימים גם ביישובי הערבה, במקומות בהם ניטעו עצים רבים ממנים אלה. פריחת עצי היבוב נמשכת במהלך הקיץ (מאי – אוגוסט).

ייתכן שהאלרגנים של צמח זה גורמים לתגובה צולבת עם מינים נוספים של משפחת המימוזיים.

לח

הסוג לח כולל מינים רבים של צמחים עשבוניים נמוכים, הנפוצים בכל אזורי הארץ. הפריחה של המינים השונים נמשכת כמעט כל השנה, אך המינים הנפוצים ביותר פורחים בעיקר בחודשים מרס – יוני.

תדירות האלרגיה לאבקת לח בארץ איננה ידועה אך באירופה התגובות ללח נפוצות מאד.



עומד של צמחים ממשפחת הסילקיים בדרום ים המלח

צמחים ממשפחת הסילקיים והירבוזיים

אבקתם של צמחי שתי המשפחות דומה מאד מבחינה אימונו-כימית ומבחינה מורפולוגית ולכן נוטים לחבר

אותן יחד בהקשר לאלרגיות של אבקתן.

צמחי משפחת הסילקיים כוללים מינים רבים של צמחי מדבר וערבה (יפרוק, חמדה, מלוח, נואית, קוכיה ועוד). רבים מבני המשפחה הם צמחי מלחות (בן-מלח, פרקן, מלוח, מלוחית ועוד) אבל אחדים מהמינים הפכו להיות "עשבים רעים" בחצרות בתים ובגינות עירוניות (כך-אווז). האבקת הצמחים נעשית ברובה על ידי הרוח, אבל גם לחרקים יש בה חלק. פריחת צמחי הסילקיים והירבוזיים נמשכת מהאביב ועד לחורף. בעונת הסתיו מהווה אבקת סלקיים גורם אלרגי משמעותי. הבדלים גדולים בתדירות הרגישות לאבקת סילקיים מאפיינת חולים מאזורי הארץ השונים. בעוד שבמישור החוף אחוז הרגישים לאבקה זו הוא כ-30%, הרי שבערבה מרבית החולים האלרגיים (כ-90%) מגיבים לאבקה זו. תפוצתם של צמחי משפחת הירבוזיים מצומצמת בהרבה, אך מאחר והם מצויים בארץ בשפע בקרבת מגורי האדם, יש להם תרומה נוספת לאלרגיה הנגרמת על ידי אבקת הסילקיים.

צמחים ממשפחת הסירפדיים: סירפד וכתלית

צמחים עשבוניים ממשפחת הסרפדיים נפוצים בארץ בעיקר בחצרות מוזנחות ובקרבת מקומות יישוב. מיני הסירפד השונים הם צמחים חד שנתיים, המתפתחים בעיקר בחורף ובאביב המוקדם, פורחים בחודשים ינואר – מאי ומשחררים אז כמויות גדולות של אבקה. כתלית יהודה היא צמח רב שנתי אשר פריחתו מתמשכת מחודש פברואר ועד חודש נובמבר. מצויים בארץ גם מיני כתלית אחרים אך תפוצתם של אלה מוגבלת, ולפיכך הם כנראה אינם מהווים גורם אלרגי משמעותי.

ריכוז הסף באוויר של גרגרי אבקה של סירפד או של כתלית, ריכוז שמעליו מתפתחת תגובה אלרגית, הוא כ-10 גרגרי אבקה במ"ק אוויר.

אגוז הפיקאן (קריה תרבותית)

עצי הפיקאן הם מה"עולים החדשים" שבין צמחי המטע. עצי הפיקאן יובאו לארץ בשנות הששים ונטעו אז במטעים מסחריים. לאחר מכן החלו לנטוע עצי פיקאן גם כעצי צל ונוי בגינות פרטיות. העצים הם חד-ביתיים ומשמעות הדבר היא שכל עץ מייצר ומפזר כמויות גדולות של אבקה. אבקת הפיקאן היא אלרגנית והאלרגנים הללו דומים בהרכבם ובהשפעתם לאבקה של עצי אגוז אחרים. עצי הפיקאן פורחים מיד עם התעוררותם מתרדמת החורף. מקצב הפעילות



דוגמה לרמת זהום האוויר בגרגרי אבקה בתל אביב בחודשים פברואר, מרץ ומאי 2006

February 2006						
S	M	T	W	T	F	S
			1 70	2 51	3 6	4 7
5 43	6 23	7 61	8 67	9 2	10 18	11 20
12 32	13 70	14 14	15 6	16 8	17 19	18 56
19 77	20 24	21 8	22 12	23 8	24 4	25 3
26 15	27 5	28 29				

Pollen count
Low 20 - 0
30 - 21 Moderate
50 - 31 High
Over 50 Extremely High

March 2006						
S	M	T	W	T	F	S
			1 466	2 140	3 146	4 189
5 213	6 234	7 1184	8 1027	9 141	10 121	11 277
12 804	13 893	14 816	15 726	16 214	17 426	18 372
19 1316	20 697	21 1121	22 250	23 336	24 749	25 563
26 354	27 227	28 269	29 198	30 346	31 419	

Pollen count
Low 30 - 0
50 - 31 Moderate
120 - 61 High
Over 120 Extremely High

May 2006						
S	M	T	W	T	F	S
	1 30	2 29	3 29	4 47	5 48	6 85
7 158	8 36	9 46	10 44	11 32	12 33	13 22
14 22	15 11	16 36	17 37	18 36	19 21	20 12
21 24	22 14	23 18	24 53	25 62	26 35	27 85
28 43	29 23	30 30	31 18			

Pollen count
Low 30 - 0
Moderate 60 - 31
High 120 - 61
Over 120 Extremely High



Cupressaceae
Urticaceae
Pinus
Olea
Others
Myrtaceae
Poaceae
Plantago
Chenopodiaceae
Carya
Madiara

העלות בארץ של חשיפת היתר של התושבים לאבקה אלרגית, וכתוצאה מכך העלות של התחלואה האלרגית (כולל הפסד ימי עבודה ולימודים, הגדלת העומס על המערכת הרפואית, הגדלת מספר ימי האישפוז, הגדלת צריכת תרופות וכו'), מגיעה למיליוני שקלים בשנה. על ידי הגבלת תפוצתם של צמחים אלרגיים במרכזי אוכלוסיה ובכך הפחתת זיהום האוויר באבקתם, ניתן לחסוך לפחות חלק נכבד מסכום זה.

פרופ' יואב ויזל, אוניברסיטת תל אביב ד"ר כרמי גלר-ברטשטין, בי"ח קפלן, רחובות גב' ולנטינה אפשטיין, אוניברסיטת תל אביב

שלם קבוע מאד ונקבע כנראה על ידי אורך היום. שיא הפריחה הוא בשבוע השני של חודש מאי. ריכוז הסף לגרימת תופעות אלרגיות הוא כ-20 גרגרי אבקת פיקאן במ"ק אוויר וטווח הביטחון מעצים פורחים הוא 100-200 מטרים. אכילת אגוזי פיקאן עלולה לגרום לתגובה אלרגית אצל אחדים מקבוצת האנשים הרגישים לאבקת פיקאן.

תמר מצוי

תמר הוא מהגידולים הנפוצים בבקעת הירדן, בבקעת ים המלח ובערבה. התמר הוא עץ דו-ביתי ומרבית העצים הנטועים במטעים המסחריים הם עצי נקבה. עצי הזכר מייצרים כמויות גדולות של אבקה. לצורך האבקת עצי הנקבה בשמטעים המסחריים, נוהגים לאסוף את האבקה ישר מהתפרחות הזכריות, לייבש אותה, לערבב אותה עם טלק או אבקת פחם ולהאביק בתערובת את עצי המטע. האבקה של מטעים גדולים של תמרים נעשית ממטוסים.

פיזור כמויות גדולות של אבקה, בחודשים פברואר - מאי, תוך כדי האבקת המטעים גורם לחשיפת התושבים המצויים בסביבה לכמות גדולה של אבקה ולתגובות אלרגיות קשות אצל הרגישים ביניהם.

אופנת גידול עצי תמר, ועצי דקל אחרים (חמירופס או קוקוס), כעצי נוי לא הבדילה בין נטיעת עצי זכר ועצי נקבה והכניסה את התמר לרשימת הצמחים האלרגיים גם באזורים עירוניים. מרחק הביטחון מעצי זכר פורחים הוא 100-200 מטרים.

לאחר שהכרנו את הצמחים האלרגיים נשאלת השאלה - מה צריך לעשות כדי להוריד את התחלואה?

נטיעת צמחי נוי, תוך ברירת הצמחים המתאימים ותוך הקפדה על סביבה נקייה מאלרגנים היא תנאי חשוב לשמירה על איכות החיים שלנו. ניתן לעשות זאת על ידי עישוב צמחי הבר האלרגיים החודרים לחצרות מחנוות של בתים, על ידי כיסוח המדשאות אך בעיקר על ידי נטיעת צמחי נוי, עצי שדרה או עצי יער שאינם אלרגיים - וכאלה יש רבים!

הרחקת צמחים אלרגיים מריכוזי אוכלוסין תפחית את חשיפתם של התושבים לגורם תחלואה זה. בכך היא תקטין את מספר הסובלים ותפחית את עצמת מחלתם. יש לך גם היבט כלכלי קר. לפי הערכותינו,

אלרגיה לחלב פרה בתינוקות – הנקה, חלב פרה וסויה בשנת החיים הראשונה

התפתחות מחלות אלרגיות קשורה במטען הגנטי מחד גיסא, ובהשפעות סביבתיות מאידך גיסא. ההשפעות הסביבתיות תלויות מאד בעיתוי בו הן מתרחשות בחיי האינדיבידואל. אלרגיות למזון מתגלות בשלב מוקדם בחיים ומה, אם כן, טבעי יותר מלבדוק את התזונה של התינוק בשנת החיים הראשונה, האלרגיות המלוות אותה והשפעת התזונה על התפתחות אלרגיה בכלל



פרופ' יצחק כץ

המזון הטבעי ביותר לתינוק הינו חלב אם, ואנו נוהגים להשוות כל מזון מבחינת איכותו ודמיונו או שונותו, לחלב אם. היתרונות הגלומים בחלב אם הם רבים ומגוונים וכוללים אספקטים פסיכולוגיים של קשר אם-תינוק, התפתחות אמוציונלית ושכלית של התינוק, אלמנטים רפואיים של רכיבים אימונולוגיים המצויים בחלב אם, כגון Ferritin CD 14, IgA ועוד מגוון

אמר זה הינו הראשון בסדרה של שני מאמרים, העוסקות בתזונת תינוקות וילדים. הפעם, עסוק במזון הבסיסי ביותר של הילוד, דהיינו החלב ותחליפיו. בגיליון הבא אתייחס לתזונת תינוקות וילדים באופן כללי. למרות צמצום הנושא, אנסה לשנות מספר מוסכמות הנפוצות בקהילת רפאי הילדים, רפאי המשפחה וטיפות החלב.

כ

רב ביותר של חומרים אימונופוטומטיים. ואכן, במדינות מתפתחות בהן תנאי החיים ירודים מבחינה היגיינית, יש להנקה תפקיד מרכזי גם בתזונה וגם בהגנה מפני מחלות זיהומיות. גם במדינות מפותחות כמו ישראל והעולם המערבי, יש חשיבות גדולה להנקה, גם אם קשה לפעמים לכמת חשיבות זו. כך, לדוגמה, כבר שנים רבות נהוגה ושכיחה בכל העולם המערבי תזונה על ידי פורמולות, ובמיוחד פורמולות המבוססות על חלב פרה. עם זאת, עד כה למיטב ידיעתי אין ממצאים חד משמעיים לבעיות בריאות, בעיות אמוצינוליות או אינטליגנציה מופחתת שהתפתחו באנשים אשר לא ינקו. אני משוכנע שמעט מאד מקוראי כתבה זו יודעים כמה זמן ינקו בהיותם תינוקות, והאם ההנקה היתה אקסקלוסיבית בלבד. מהאמור לעיל עולה, כי למרות החשיבות העצומה של ההנקה, אין צורך לדעתי לגרום לאם הלא מניקה רגשי אשמה קשים. הדרך הראויה היא לעודד הנקה בכל דרך, אולם אם הנכשלת במטלה זו זקוקה לעידוד ולא לגינוי.

מה בנוגע להנקה ומניעת מחלות אלרגיות?

נושא זה נחקר רבות ויש עשרות עבודות בכל כיוון, אולם יש לציין שהעבודות המבוססות ביותר לא הצליחו להראות שלהנקה יש תפקיד חיובי במניעת מחלות אלרגיות. אדרבא, מחקר ממושך ופרוספקטיבי אשר נערך בניו-זילנד, הראה עליה ברורה בשכיחות מחלות אלרגיות במבוגרים בני 18 שנים ומעלה, אשר ניזונו מחלב אם בלבד, כלומר יניקה אקסקלוסיבית, מעל 4 שבועות (Sears et al. Lancet 2002;360:901). עם זאת, יש מחקרים רבים המצביעים על דחייה זמנית של הופעת אלרגיות ואסתמה בתינוקות הניזונים מחלב אם. לאור זאת, ההמלצה של עידוד יניקה אקסקלוסיבית במהלך 4-6 החודשים הראשונים של החיים, בעינה עומדת (ראה סקירה עדכנית Friedman and Zeiger. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1238). כל זאת, מנקודת המבט של אלרגיה למזון או אלרגיה בכלל, בלבד. כאמור לעיל, לחלב אם יתרונות נוספים, רבים וברורים, המאששים את גישתנו לעודד את האמהות להניק את צאצאיהן. זאת ועוד, כדאי לנו הרופאים לאמץ גישה ענווה ולהכיר בכך שאם חזה האם שופע חלב לאחר הלידה, ודאי יש סיבה טובה לכך. אני מקווה שבכך הבהרתי את הנאמר למעלה ובו השתמע כי אני ממעיט בחשיבות המוכחת של יניקה. עם כל זאת, אנו חייבים להכיר בעובדה שלא בכל

המקרים האם מסוגלת להניק וגם כאשר האם מסוגלת ומניקה, מגיע הזמן שלתינוק מגיעה תוספת. כאן צצה השאלה מה תהיה תוספת זו.

מזה שנים רבות היה מקובל שהתוספת הניתנת לתינוק היא פורמולה על בסיס חלב פרה. עד לפני מספר שנים, היתה גם פורמולה המבוססת על סויה מאד פופולארית, עד כדי כך שבסקר, אשר נערך בישראל נמצא כי בשנים 1998/9, 31.5% מהתינוקות בגיל שנה צרכו פורמולות על בסיס סויה, רובם לא עקב אלרגיה מאובחנת לחלב פרה (Berger-Achitov JPGN 2005;41:660).

מה אנו, כרופאים, צריכים להמליץ לתינוקות אלו, אשר מסיבה זו או אחרת לא יונקו? התשובה המקובלת היא פורמולה על בסיס חלב פרה. הסיבה היא שאיכות החלבון בחלב פרה עולה על זו שבסויה וכן שפורמולה על בסיס חלב פרה יותר דומה לחלב אם מאשר פורמולה על בסיס סויה.

ואכן, רוב רובם של התינוקות ניזונים על פורמולות על בסיס חלב פרה וללא בעיות. אולם ידוע כי אלרגיה לחלב פרה היא האלרגיה למזון השכיחה ביותר בכלל, ובגיל הילדות בפרט. זו עובדה שעליה אין מערע. אולם, מה שיעור אלרגיה זו בדיוק? תופעתו ודאי לקרוא, כי אין מידע אמין והמספרים נעים מ-1% עד ל-10% ויותר. הכיכד יתכן שבתופעה כה שכיחה קיימים פערם קיצוניים כאלו?

חלק מהתשובה טמון אולי בהבדלים גיאוגרפיים, אולם לדעתי הבעיה נעוצה במתודולוגית המחקר. רוב הסקרים בנושא היו סקרים טלפוניים או מילוי שאלונים על ידי האם או הרופא המטפל, אשר לא טרחו לאשש את האבחנה באמצעים מדעיים. כדי להבהיר את הנושא יש להגדיר את המונחים של "אלרגיה לחלב פרה" ותגובות נוספות לחלב פרה.

אלרגיה לחלב פרה – מהי

האלרגיה העיקרית לחלב פרה היא אלרגיה המתווכת ע"י IgE. זו, למעשה, תגובה אנאפילקטית לחשיפת חלבון אלרגי, במקרה זה חלב פרה. התופעה מתבטאת בסימנים כדלקמן: השכיחה ביותר היא פריחה, בדרך כלל מבושטת, אם כי יכולה במקרים קלים להופיע רק במקום המגע של החלב בעור התינוק. תופעות נוספות הן הקאה, סיבוב לאכול, בכי, זלזת, עיטוש, קושי נשימה כולל צפצופים או סטירדוק, הקאות ובמקרים קשים ירידה בלחץ דם, שינוי במצב ההכרה ואף מוות. תופעות אלו קורות בצמוד לחשיפה לחלב הפרה, בד"כ תוך 5-30 דקות, אף שיתכן וההופעה תתאחר עד שעה. כאמור, כמעט בכל המקרים יש פריחה, שהיא

הסימן המוביל. אלרגיה לחלבון חלב הפרה המתווכת ע"י IgE יכולה להופיע אף לאחר חשיפה לכמות זעירה של חלבון חלב פרה. אם כן, פריחה בתוך דקות מחשיפה לחלב פרה חשודה מאד לקיום אלרגיה לחלבון חלב הפרה.

לאחרונה, היה מקרה מוות בישראל של ילד בן 10 שנים, אשר נגס בעוגה חלבית שהיתה אמורה להיות "פרווה". מפה אנו למדים דבר חשוב נוסף: לחולים אלרגיים כדאי להיזהר ולברר את מקור המזון. לצערי, אי אפשר תמיד לסמוך רק על התוויות. גם השגחה מעולה על כשרות המזון לא מבטיחה ש"פרווה" זה אכן "פרווה", כלומר, ללא כל שרידי חלב. נראה לי כי בדיעבד, מזון המכיל פחות מאחד בשישים של חלב נחשב פרווה, גם אם לא מלכתחילה, בעוד שלחולה עם אלרגיה המתווכת על ידי IgE, כמות כזו יכולה להיות קטלנית.

קיימת גם תופעה אחרת הקרויה אף היא "אלרגיה לחלב פרה", שהיא רגישות לחלבון חלב הפרה מסוג אחר – לנוחיות הקורא נקרא לה אלרגיה מטיפוס II. השם המדעי המקובל היום הוא Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). תופעה זו נחשבת לאימונולוגית אולם המנגנון הוא כנראה מנגנון של Cell Mediated Immunity. בהתאם לכך, היא מתרחשת רק בחשיפה לכמות ניכרת של חלב ומתרחשת מאוחר, כשעתיים בערך לאחר החשיפה. אלרגיה מטיפוס II מוגבלת בעיקרון לתופעות במערכת העיכול, בעיקר הקאות ובחילות ממושכות ואף שלשולים, אשר לעיתים הם דמייים. יש לציין שלמרות שבדרך כלל אין ירידת לחץ דם, התינוק נראה רע, צבעו אפרפר ומראהו מפחיד. אולם בעוד שבאלרגיה המתווכת על ידי IgE יש, כאמור, דיווחים על מוות – לא ידוע לי על מקרה כזה באלרגיה מטיפוס II.

בנוסף, יש עוד תופעות המיוחסות לחלב פרה והן כוללות צואה דמית, עצירות, שלשולים, פגיעה ריאתית של המוסידרוסיס ורפלוקס וישטי. תופעות אלו נדירות ובחלקן, כמו עצירות ורפלוקס וישטי, יש ספקות גדולים אם ניתן בכלל לקשרם לחלב. כאבי בטן של תינוקות ("קוליק") לא מיוחס היום יותר לחלב.

כדי לענות בצורה מסודרת על השאלה מהי שכיחות אלרגיה לחלב פרה, יזמנו באסתר מחקר פרוספקטיבי בו נכללו מעל ל-13,000 ילודים. כל הילודים, למעשה הוריהם, נשאלו על הרגלי התזונה של התינוקות עד אשר החלו לקבל חלבון חלב פרה בצורה מסודרת. כל מי שהביע חשש כי יש לתינוק אלרגיה, נבדק ע"י תבחין עור אף אם החשש היה לא מבוסס ובמקרים המתאימים (אלו היו הרוב...) הוצע ובוצע תגר לחלב

פרה. תגר הנו מתן מכוון של חלבון חלב הפרה בכמויות מדודות ובתנאים של השגחה רפואית מתאימה.

איני מתכוון לבצע כאן פרסום מוקדם של הממצאים, אולם אספק פרטם מפתיע. שכיחות אלרגיה המתווכת ע"י IgE לחלבון חלב הפרה, היא פחות מ- 0.5%!!! גם אם ניקח בחשבון את כל התופעות לגביהן יש אולי קשר לחלבון חלב הפרה, זאת אומרת אלרגיה מטיפוס II, דם בצואה ועוד, השכיחות היא פחות מ- 1%. המסקנה – אלרגיה לחלבון חלב הפרה קיימת גם קיימת, אולם אינה מכת מדינה. מדוע קיבלו 30% מהתינוקות פורמולה מבוססת סויה בשנות 1999, ממש לא ברה.

מסקנה נוספת: תבחין העור לחלב פרה מאתר את כל המקרים של אלרגיה ללא תלות בגיל. כן, גם תינוק בגיל מספר שבועות הסובל מאלרגיה לחלב פרה, יגיב לתבחין עור אם האלרגיה היא אכן מתווכת ע"י IgE. יש לציין, שלא כל מי שיש לו/לה תבחין עור חיובי לחלבון חלב פרה, הוא אכן אלרגי. אולם כל מי שתבחין העור שלו הינו שלילי – אינו סובל מאלרגיה לחלב פרה המתווכת ע"י IgE.

טיפול באלרגיה לחלב פרה

הטיפול המייד באלרגיה לחלב פרה היא מתן אדרנלין במקרים הקשים ואנטיהיסטמינים בנוסף. במקרים הקלים ניתן להסתפק באנטיהיסטמינים. אין צורך במתן סטרואידים ואם התינוק או החולה במצב טוב, אין צורך גם באשפוז. חולה, אשר עבר התקף קשה, יש לצייד במזרק אדרנלין אוטומטי למקרה שההתקף ישנה.

אחוז ההחלמה מאלרגיה לחלב פרה מקובל כגבוה מאד. גם כאן, ברצוני לנתן מוסכמה. אחוז זה, מבוסס על הערכת יתר של אלרגיה לחלב פרה, ואז כמובן יש אחוז החלמה גבוה. למעשה, אחוז ההחלמה מאלרגיה לחלב פרה המתווכת ע"י IgE אינו עולה כנראה על 60%, אחוז יפה כשלעצמו. אולם, יש להימנע מההרגל הנלוו להמליץ להורים לתת חלב ללא השגחה רפואית מתאימה בגיל שנה, מכיוון שזה יכול להיגמר באסון. לגבי אלרגיה מטיפוס II, יש לזכור שתבחין העור יהיה שלילי: אין כרגע מספרים בספרות על שכיחות ולא נגלה בטרם פרסום את ממצאנו, אולם אני יכול לאשר את הידוע ממילא – ששכיחות התופעה נמוכה יותר

מאלרגיה המתווכת ע"י IgE. זאת ועוד, אחוז ההחלמה באלרגיה מסוג II גבוה ביותר ומתקרב ואולי גם מגיע לכדי 100%.

הטיפול המייד באלרגיה מטיפוס II כולל השגחה והידרציה. תינוקות אלו, למרות המראה המפחיד, אינם זקוקים בדרך כלל לעירוי נוזלים ומתאוששים לבדם ע"י שתייה לפי דרישה.

מה להציע לתינוק עם אלרגיה לחלב פרה? הספרות די מבלבלת לגבי אלרגיה צולבת לחלב פרה וסויה. יש ספרים ישנים או פרקים לא מעודכנים בספרים חדשים, המדברים על אלרגיה צולבת בשיעור של 30%-40%, זאת אומרת ש-30%-40% מהתינוקות האלרגיים לחלב פרה, יהיו אלרגיים גם לסויה. ולא היא! תינוקות, האלרגיים לחלב פרה באלרגיה מסוג IgE, אין כל הגיון שייגבו גם לחלבון הסויה, השונה ממנו במבנהו לחלוטין. ואכן, בין המקרים שלנו לא היה אפילו תינוק אחד בין האלרגיים לחלב פרה, אשר לא יכול היה לסבול סויה. לגבי אלרגיה מטיפוס II – שם תיתכן אלרגיה צולבת, אם כי בשכיחות נמוכה מהמקובל.

לפני כשנה ויותר פרסמה ועדה של משרד הבריאות אזהרה לגבי צריכת סויה. למעשה, הומלץ לתת לא יותר משלוש מנות לשבוע! לתינוקות עם אלרגיה לחלב פרה, אשר זקוקים לכ- 52 מנות בשבוע, פתרון של 3 מנות שבועיות מותיר אותם ללא מענה ל- 49 המנות הנוספות. בעקבות זאת, הוקמה ועדה נוספת בה נכללו, פרט למומחי תזונה, גם מומחים באלרגיה, אנדוקרינולוגיה ורפואת ילדים אשר מצאה כי לחששות מתכולת האסטרונים בסויה אין כל בסיס בבני אדם. הועדה הגישה המלצות לוועדה המייעצת לרפואת ילדים, וזו אימצה אותן. עיקרי ההמלצות הן כדלקמן:

1. חלבון חלב הפרה עדיף על חלבון חלב הסויה, ולכן הוא מועדף כתזונת הבחירה לתינוקות לא יונקים.
 2. אין סכנה בתזונה עם פורמולות מבוססות חלבון סויה, ולכן הן מומלצות לתינוקות עם אלרגיה לחלב פרה המתווכת ע"י IgE.
 3. פורמולות המבוססות על חלבון סויה מומלצות גם לתינוקות, אשר לא יכולים לסבול לקטוז.
 4. לגבי תינוקות אשר חווים אלרגיה מטיפוס II, מומלץ לתת הידרוליזט של חלב (Nutramigen) עד אשר יושלם הבירור.
- באופן מעשי, אני נוהג לבצע תבחין עור לחלב פרה

ולחלבון סויה ולנהוג בהתאם לתוצאות. אולם, לא כל תינוק עם חשד לאלרגיה לחלב יכול להגיע לאלרגולוג בו ביום, לכן רופא זהיר יכול להמליץ על הידרוליזט (Nutramigen) עד אשר התינוק ייבדק ויאובחן כראוי.

מה לגבי התינוקות הפולטים? יש שחושבים, שמדובר בסוג של תגובה לחלב פרה. מניסיוני לא כך הדבר ולתינוקות אלו ניתן להציע מזון סמך יותר, כגון Enfamil AR. קשה להשיג הוכחות חותכות ליעילות טיפול זה, עקב הגדרה לא ברורה של התופעה ואופיה הרטרואקטיבי.

אי אפשר לסכם דיון ממצה זה, בלי לנסות להסביר מדוע מופיע בספרים כי 30%-40% מהתינוקות עם אלרגיה לחלב אלרגיים גם לסויה. מהסתכלות בספרות נראה שהבסיס לאמירה זו די מעורער. כיצד, אם כן, מחזיקה אמונה זו מעמד זמן כה רב?

הרשו לי להציע את ההסבר הבא. רוב האינפורמציה באה מתלונות לא ספציפיות כגון כאבי בטן (קוליק) אשר לא נגרמים מחלב פרה ודינם לחלוף בתוך כ-6-8 שבועות. לאחר שבועיים שלושה האם נשברת ומתלוננת מספר פעמים בפני רופא הילדים, אשר גם הוא מתעייף ממנה ועל כן ממליץ לה להחליף לסויה. הסימפטומים לא עוברים ואחרי שבועיים שלושה היא ממצה את מלוא הסבלנות וכושר הסבל של רופא הילדים, אשר ממליץ לעבור ל- Nutramigen. בינתיים, אם עבר מספיק זמן, הקוליק חולפים ממילא. אבל מי יעז עתה להחליף חזרה.... לכן, יש ויכוחים בספרות, האם Nutramigen הוא פתרון טוב, אך למי שממליץ עליו לקוליקים, יש על מה לסמוך.

ומשפטים אחרונים לסיום. יש החושבים כי תינוקות האלרגיים לחלב פרה יוכלו לסבול חלב מבטח אחר. ובכן, לא החלב מבטל חיים כשר הינו מסוכן לאלו מביניו האלרגיים לחלב פרה. בחולים עם אלרגיה לחלב פרה, מסוכן לנסות חלב עיזים, כבשים, באפלו ואף חלב יעלים ואילים. לעומת זאת, חלב מבטח לא כשרים כגון גמל, אתון או חזיר, כנראה לא יהיה מסוכן. בתיאבון....

פרופ' יצחק כץ, מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין