

אייזס - סיכון תעסוקתי

מאת ד"ר איתן ישראלי



למרות אמצעי הזהירות - עולה מספרם של עובדים במערכי הבריאות והמעבדות, הנדבקים בנגיף HIV תוך כדי עבודתם. בשנים האחרונות אמנם גדלה המודעות לנושא, הן בקרב העובדים החשופים לסיכון והן בציבור בכלל, אך עדיין נדרשת הגברת הזהירות, הרחבת הוראות הבטיחות והעמקת הפיקוח על הישומים הנוגעים לסיכון במקומות המועדים להידבקות

רשויות הבריאות העדיפו לטפל בנחשפים באמצעות ה'זידובודין', למרות שהעדויות המדעיות-רפואיות ליעילותו לא היו מבוססות. כיום, 15 שנים לאחר אותו מקרה, נרשמו, בארה"ב, רק כ-200 מקרי הידבקות תעסוקתית באייזס. מתברר שהחלטה ההיא אכן היתה נבונה.

העדויות התומכות ביעילות הטיפול מבוססות על מחקרים בחיות מודל וניסויים רפואיים בבני אדם. פופ (Pop) וחבריו הראו שטיפול בתכשירים אנטי-נגיפיים חוסמים את התפשטות הנגיף, מהתאים בהם הוא מופיע לראשונה, אל תאי דם לבנים. התפשטות כזאת היא שלב קריטי בהתפתחות ההדבקה. מחקרים בבעלי חיים הראו שטיפול בחומרים הנ"ל יכול לעצור את ההדבקה בנגיף, אם הוא ניתן סמוך למועד החשיפה. מדובר במחקרים של בוטינגר (Butinger) וחבריו, שדיווחו על חומר בשם 'BEA-005', שמנע - בניסויים - הדבקות של קופי "מקק" בנגיף כשל חיסוני של קופים, וכן בנגיף HIV-2.

בנוסף, הראה טסו (Teso) שהחומר המקביל 'פוספוניל-מטוקסי-פרופיל-אדנין' מנע הדבקה כזאת, אפילו כאשר הוא ניתן 24 שעות לאחר החשיפה.

המעקב אחר אמהות חולות איידס שטופלו ב'זידובודין' הוכיח אף הוא את יכולתו להקטין את הסיכון לעובר לחלות באייזס.

קרדו (Kredo) וחבריו, דיווחו בנובמבר 1997, על ניסוי (שנערך בחסות המרכז לבקרת מחלות באטלנטה - CDC).

האייזס המדווחים הדקירות מהוות למעלה מ-90%. לכן - יש להדגיש שוב ושוב את אמצעי הזהירות הנדרשים בשימוש במחטים על ידי עובדי בריאות ומעבדות. במקרים של חשיפה לנוזלי גוף, או לכל חומר אחר המכיל נגיף HIV - חשוב מאד לדווח לממונים ולהיעזר ביעוץ. במקרים רבים טופלו הנפגעים בעקבות חשיפה כזאת בתרופה 'זידובודין' (התכשיר הנפוץ לטיפול באייזס, הידוע בשמו המסחרי AZT).

במספר מקרים כאלה לא היתה הצלחה, והנחשפים נדבקו בנגיף. נמצא שהנגיף, במקרים הנ"ל, היה עמיד ל'זידובודין' - הרבה יותר מנגיפי HIV שבודדו מחולים אשר לא טופלו לפני כן בחומר. משערים כי הסיבה לאי הצלחת הטיפול היא כנראה חשיפה לדם של חולה אשר טופל זמן מסוים ב'זידובודין', וההדבקה במקרים אלה היא בזני נגיף העמידים בפני החומר. מכאן שהטיפול בעובדי בריאות צריך להיות משולב, ולכלול תכשירים שלא ניתנו בעבר לנושא המחלה, המדביק.

גורמי סיכון להדבקה תעסוקתית באייזס וטיפול תרופתי לאחר חשיפה

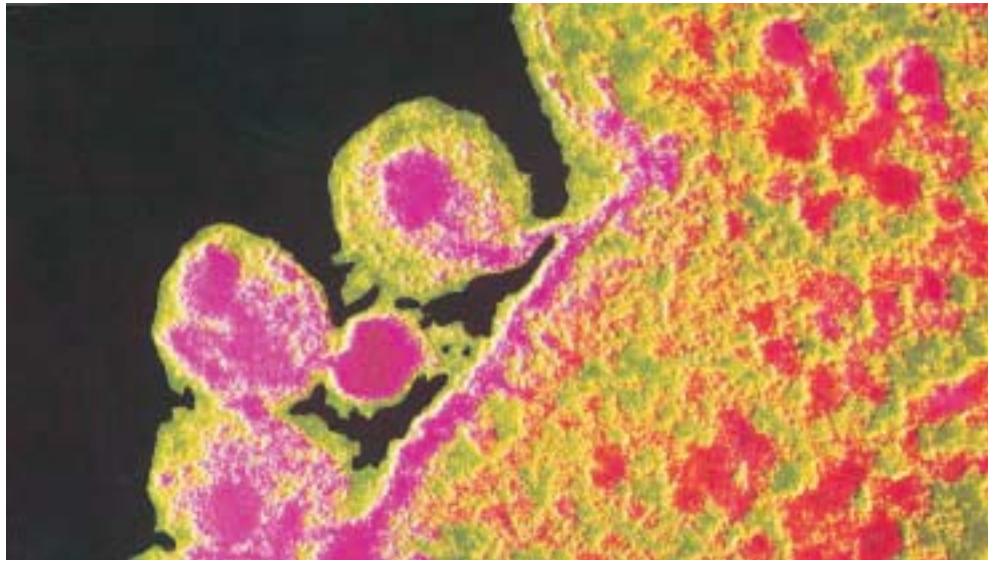
אחד ממקרי ההידבקות התעסוקתית הראשונים ב'אייזס' התפרסם ב-1988, לאחר ש'עובדת בריאות' נחשפה לנגיף HIV. העובדת נחשפה כשמבחנת זכוכית אשר הכילה דם של חולה איידס, נשברה תוך כדי סגירתה בפקק.

הטיפול התרופתי שלאחר חשיפה הוא, מאז ועד היום, נושא שנוי במחלוקת.

בדיווח של המרכז למחלות מידבקות בארה"ב, מדצמבר 2002 רוכזו כ-200 מקרים של הידבקות בנגיף HIV של עובדים בתחומי הבריאות. בכ-25% מהמקרים היתה הוכחה חד-משמעית ש'ההיפוך הסרולוגי' (שינוי תמונת הדם) נגרם עקב חשיפה תעסוקתית: רובם היו עובדי מעבדות קליניות ואחיות, ומיעוטם רופאים ואנשי שירות וטכנאים לא קליניים. רוב המקרים נגרמו בעקבות דקירות מחטים. במקרים הנוותרים (כ-130) הוגדר ההיפוך הסרולוגי כ'הדבקה תעסוקתית אפשרית', אך הם לא שויכו לקבוצת סיכון התנהגותית. הנפגעים דיווחו על חשיפה דרך העור או הריריות - אך לא הוכח קשר ישיר בין החשיפה לבין ההיפוך הסרולוגי. בעלי המקצוע הנכללים בקבוצה זו מצויים בכל הקשת הקלינית, אך שוב - גם כאן האחיות היו במקום הראשון ועובדי המעבדות במקום השני.

הערכת הסיכון להדבקה מתבססת על מחקרים ועיבוד סטטיסטי. המחקרים קובעים שהסיכון להדבקה ב-HIV בעקבות דקירת העור הוא כ-0.38% (ראו מקור ביבליוגרפי 2), בעוד שהסיכון להדבקה בנגיף צהבת B, לדוגמה, בנסיבות דומות הוא כ-30%, כשהערך המקביל לגבי צהבת C הוא כ-3%.

ניתן להניח שככל שריכוז הנגיף בדם גבוה יותר - עולה גם סיכון ההידבקות לעובדים הנחשפים לדם. דקירות מחטים הן הגורם הראשי להידבקות תעסוקתית (למעלה מ-25% מכלל המקרים), ובמקרי



נגיף האיידס (HIV) מנץ מתא מסוג לימפוציט מודבק

בגוף והנגיף בהם נמצא במצב מנוחה. משום כך, לקוקטייל התרופות, הפועל על התאים שבהם מתרבה הנגיף, אין שום השפעה עליהם. דויד הו, השותף לאחד מהמאמרים הללו, אומר שכעת יש צורך לפתח אסטרטגיה טיפולית שמטרתה לנקות גם את מאגרי הנגיף האלה. נמצא שמספרם של תאי הזיכרון המכילים נגיף הוא קטן מאוד - 16 תאים מודבקים מתוך מיליון תאי T. החוקרים הוכיחו שהנגיף מסוגל להתרבות בתנאים אלה בתוך מבחנה ולהדביק תאי T של אנשים בריאים. החוקרים אינם יודעים כמה זמן מסוגלים תאי הזיכרון להישאר "מדביקים", אך כבר כיום ברור לחוקרים שלא כדאי להפסיק את הטיפול לאחר 30 חודשים.

אנתוני פוסי (Fauci) וקבוצת מחברי המאמר ב-PNAS, סוברים שחולים - בעיקר אלה שהטיפול בהם החל סמוך למועד ההדבקה - יוכלו לפתח תגובה חיסונית כנגד אותם תאי זיכרון בודדים, לאחר הפסקת הטיפול התרופתי, במיוחד לאחר גירוי המערכת החיסונית שלהם באמצעות תרכיב מתאים נגד הנגיף. פוסי מציע דרך נוספת להתגבר על הבעיה: פיתוח חומרים נגד אנזים האינטגרז' (אנזים המאפשר לנגיף להשתלט על מערכת התאים).

מוטציה המאיטה את התפתחות האיידס

קבוצת חוקרים, בראשות סטפן או'בריאן (O'brayen) מהמכון הלאומי לסרטן במרילנד, בשיתוף עם קבוצות אחרות בארה"ב וביפן, פרסמה עבודה המנסה להסביר מדוע באנשים מסוימים מתקדמת מחלת האיידס באיטיות.

מדובר במוטציה של הגן המקדם מולקולה בשם SDF1. מולקולה זאת נקשרת לקולטן הנמצא על פני שטח תאי דם לבנים, ונקרא CXCR4. קולטן זה משמש אתר קישור לנגיף האיידס (HIV), בשלבים מאוחרים - אשר נחשפו לנגיף אך לא נדבקו.

תוצאות העבודה הנוכחית הראו שאנשים אשר היתה קיימת בהם מוטציה כפולה של הגן המקדם את המולקולה SDF1 - היו מוגנים לאחר ההדבקה מפני התקדמות המחלה. קצב התקדמות המחלה התארך במקרים אלה פי 3 לעומת קצב התקדמותם באנשים חסרי המוטציה. המוטציה SDF1 מופיעה בצורתה הכפולה בכ-5% מהחולים שנדבקו, והיא ממוקמת בקטע בלתי מתורגם של הגן - מה שמצביע על התפקיד שיש לה בבקרה על תהליכים. החוקרים הציעו שהמיקטע הזה מבקר, כנראה, את הייצור והשינוע של המולקולה הפעילה, שכונתה "כמוקי", בצורה כזאת שביטוי-יתר של הכמוקי יגרום לחסימת הקולטן CXCR4, ובכך -

נערך מעקב אחר תופעות לוואי, ריכוז תאי CD4 וריכוז תאי הנגיף בדם. במשך 24 השבועות הראשונים נרשמה בקבוצה אשר טופלה ב-3 התרופות ירידה גדולה בריכוז הנגיפים ("המעמס הנגיפי"), יותר מאשר בשתיים האחרות - עד פחות מ-500 עותקים. במקביל נצפתה עלייה בריכוז תאי CD4 בשתי הקבוצות שקבלו 'אינדינאוור'. השינויים החיוביים הללו נמשכו, ללא כל תופעות לוואי רציניות, לאורך כל הניסוי, שערך 52 שבועות. הטיפול, המשלב את 3 סוגי התרופות הנ"ל, היה יעיל בהפחתת המעמס הנגיפי ובהגדלת ריכוז תאי CD4 במשך שנה לפחות. ואכן, השילוב הזה הומלץ על ידי רשויות הבריאות בארה"ב, לטיפול באנשים שנחשפו תוך כדי עבודתם לדם של חולי איידס. התחלת הטיפול - בתוך שעה מרגע החשיפה, והוא צריך להימשך לפחות 4 שבועות.

הטיפול ב"קוקטייל" תרופות

הכרזתו של דויד הו (David Ho) בשנת 1997, כי בעזרת קוקטייל התרופות יצליח כנראה לחסל את נגיף האיידס שבגופם של חולים, התקבלה בתקווה אך גם בפקפוק. השאלה שעלתה היתה: האם הנגיף איננו מסתתר ב"כיסים" אחרים בגוף ויוכל להופיע ולהתרבות שוב. בשנתיים האחרונות נערכים מספר מחקרים המצביעים על כך, שהקוקטייל איננו תרופת הפלא.

שתי עבודות, שפורסמו בעיתונים 'Science' וב-PNAS, מעידות שלמרות ירידת ריכוז הנגיף, בזרם הדם בעורקי המטופלים, לערכים בלתי ניתנים לגילוי - תאי T מסוימים מכילים עדיין את הנגיף. מאידך - נמצא שבחולים, אשר טופלו במשך 30 חודשים בקוקטייל, לא התפתחו זנים עמידים לתרופות. בראש אחת מקבוצות המחקר עומד רוברט סיציליאנו (Ciciliano) מאוניברסיטת ג'ונס הופקינס ובראש השניה - דוגלאס ריצ'מן (Richman) מאוני' לה-הויה.

התאים שבהם נשמר הנגיף הם תאי זיכרון, אשר יכולים להישאר שנים רבות

הניסוי תוכנן להעריך את גורמי הסיכון להדבקה תעסוקתית באיידס. זוהו 4 גורמי סיכון, שהיו קשורים להדבקה לאחר חשיפה: פציעה עמוקה; פציעה באביזר מזהם בדם של חולה, כשהזיהום נראה לעין; תהליך שכלל החדרת מחט לווריד או לעורק של חולה איידס; חשיפה לדם של חולה איידס, אשר נפטר כחודשיים לאחר החשיפה. כל הגורמים הללו מצביעים על קשר בין כמות הנגיף החדר לדם הנפגע, לבין מידת ההסתברות להדבקה.

המחקר גם ביסס עובדה חשובה נוספת: טיפול תרופתי ב'אידובודין', לאחר חשיפה, הוריד את הסיכון לחלות באיידס ב-81%. המחקר כלל 698 איש: 33 אנשים שנחשפו לנגיף במסגרת עבודתם ונדבקו, ו-665 איש - שנחשפו ולא נדבקו - אשר שימשו כקבוצת ביקורת. הנתונים נאספו מארה"ב, אנגליה ואיטליה.

טיפול משולב בחולי איידס

מעכבי פירוק חלבונים, שנכנסו לשימוש בשנים האחרונות, יעילים גם כנגד נגיף האיידס (HIV). בשילוב של כמה תרופות ניתן לדכא את התרבות הנגיף ואת התקדמות המחלה.

קבוצת חוקרים מניו-יורק וקליפורניה ביצעה ניסוי, בו השתתפו 97 חולי איידס שטופלו ב'אידובודין' במשך 6 חודשים לפחות. ריכוז תאי CD4 (תאי המטרה של הנגיף) בדם היה בין 5,000 ל-40,000 בסמ"ק ומספר הנגיפים היה לפחות 2,000,000 בסמ"ק של דם.

החולים חולקו ל-3 קבוצות וטופלו במשך 52 שבועות:

- קבוצה אחת טופלה בתכשיר 'אינדינאוור' במינון של 800 מ"ג בכל 8 שעות;
- קבוצה שניה טופלה בשילוב של תרופות: 'אידובודין' במינון של 200 מ"ג בכל 8 שעות, עם 150 מ"ג 'לאמיוודין' פעמיים ביום;
- הקבוצה השלישית טופלה בכל שלוש התרופות.



לא יאפשר לנגיף להיקשר ולחדור לתאי ה-T. ואכן, תופעה זו של חסימת הקולטן ע"י הכמוקין נצפתה בעבר בניסויי מבחנה, אך אין הוכחה שהיא מתרחשת גם בגוף האדם.

בהמשך, החוקרים ינסו להוכיח שנוכחות המוטציה מעלה את רמת ה'כמוקין'. אם ינחלו הצלחה - ייפתח כיוון חדש לטיפול בחולי איידס דווקא בשלבים מתקדמים של המחלה.

ירידה בתחלואה ותמותה בקרב חולי איידס

מעקב אחרי חולי איידס בארה"ב מרמז שמסתמנת ירידה בתחלואה ובתמותה בקרב חולי האיידס. כדי לוודא ולאשש את ההנחה הזאת, ערכו קבוצות חוקרים (משיגו, פורטלנד, ניו יורק ומהמרכז לבקרת מחלות ומניעתן באטלנטה), סקר שבדק 1255 חולי איידס, אשר בדמם נמצאו פחות מ-10,000 תאי CD4 לסמ"ק, לפחות בבדיקה אחת. החולים היו במעקב ב-9 מרפאות המתמחות בטיפול בחולי איידס, ב-8 ערים בארה"ב, בין ינואר 1994 ליוני 1997.

ניתוח התוצאות הראה ירידה בתמותה בקרב החולים: בשנת 1995 היתה התמותה בשיעור 29.4 למאה שנות אדם, ובמחצית 1997 היא ירדה ל-8.8 למאה שנות אדם. הירידה בתמותה לא היתה קשורה למין, גזע או למקדמי סיכון להעברת הנגיף. גם אירועי מחלות זיהומיות שונות ירדה מ-21.9 למאה שנות אדם ב-1994 ל-3.7 למאה שנות אדם ב-1997.

הגברת עוצמת הטיפול הנגדי נגיפי חפפה את הירידה בתחלואה ובתמותה, כאשר ההשפעה של טיפול תרופתי משולב היתה הגדולה ביותר. הכללת מעכבי פירוק חלבונים שיפרה עוד יותר את התוצאות.

יעילות אנפווירטיד (T-20) בחולי איידס

אנפווירטיד (enfuvirtid) - ידוע כ-T-20" לשעבר - הוא פפטיד סינתטי המכיל 36 חומצות אמיניות, אשר נקשר לאתר הראשון של הגליקו-חלבון 41 של נגיף האיידס. החלבון הזה חשוב באיחוי של הנגיף עם קרום התא. בניסויים שנערכו בשלב הראשון ובשלב השני של הניסוי הרפואי (מופע 1 ו-2) החומר גרם להורדת ריכוז הנגיפים ("המעמס הנגיפי") בפלסמה. קבוצה גדולה של חוקרים מאיטליה, ארצות אירופיות אחרות ואוסטרליה, הובילו ניסוי רפואי בשלב השלישי (מופע 3), שכינויו היה: "TORO 2". בניסוי הישור בין טיפול מקובל לבין טיפול בתוספת אנפווירטיד. החולים שהשתתפו במחקר (512 חולים) טופלו לפני כן באחת מ-3 התרופות המקובלות, והתפתחה בהם עמידות לאחת מהתרופות או ליותר. ריכוז הנגיפים בפלסמה של המשתתפים היה

מקורות נוספים לעיון:

1. **Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens**; Final Rule. 29 CFR 1910.1030, p 64175, December 6, 1991 Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration
2. **מדריך לנוהלי בטיחות במעבדות ביו-רפואיות**. אפשטיין, י., גזית, ע., מטס, א. מדינת ישראל, משרד הבריאות, המחלקה למעבדות. ירושלים, 3 באוקטובר 1994
3. **בטיחות במעבדות ביולוגיות**. ישראל, א. המוסד לבטיחות ולגיהות, 1995
4. **Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories**. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Services Centers for Disease Control and Prevention & NIH. Washington, D.C. 1993
5. **Protection of Laboratory Workers from Infections Disease Transmitted by Blood, Body Fluids, and Tissue**. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1991 Tentative Guideline. M29-T2. Vol.11, No.14
6. **Update: Universal Precautions for Prevention of Transmission of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B virus and Other Bloodborne Pathogens in Healthcare Settings**. MMWR. 37: 377-382, 378, 388. Centers for Disease Control. 1988
7. **Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Other Bloodborne Pathogens**. In: **Laboratory Safety. Principles and Practices**. Hunt, D.L. (eds.: D.O. Fleming, J.H. Richardson, J.L. Tulis and D.O.Veseley) ASM Press, Washington, D.C. 1995

לפחות 5000 חלקיקי RNA של נגיף HIV למיליליטר.

החולים חולקו, בצורה אקראית, ל-2 קבוצות, ביחס של 2:1 קבוצת בקרה (הקטנה יותר) טופלה באחת מהתרופות המקובלות וקבוצת הניסוי קבלה טיפול דומה עם תוספת של 90 מ"ג אנפווירטיד פעמיים ביום.

335 חולים מקבוצת הניסוי ו-169 מקבוצת הבקרה קבלו לפחות מנה אחת של התרופה הרלוונטית ונערכה להם לפחות מדידה אחת של המעמס הנגיפי. רמת הנגיף הממוצעת בפלסמה, ב-2 הקבוצות, היתה 5100 עותקים למ"ל. המספר הממוצע של תאי CD+ היה 98 למ"ל בקבוצת האנפווירטיד ו-101.5 למ"ל בקבוצת הבקרה.

הטיפול ב-2 הקבוצות כלל, בממוצע, 4 חומרים נוגדי נגיף. התוצאות הראו שבשבוע ה-24 לניסוי, השינוי ב"ממוצע הריבועי" (זהו מונח סטטיסטי) של ריכוז הנגיף במ"ל דם התבטא בירידה של 1.429 סדרי גודל ("לוג") בקבוצת הניסוי ו-0.648 לוג בקבוצת הבקרה - הבדל משמעותי של 0.781 לוג.

הגידול הממוצע בריכוז תאי CD+ למ"ל דם היה 65.5 בקבוצת הניסוי ובאנפווירטיד ואילו בקבוצת הבקרה - 38 בלבד.

עורכי המחקר מסכמים שהוספת אנפווירטיד לטיפול המקובל בחולי איידס, נתנה לחולים יתרון אימונולוגי (חיסוני), ודיכאה את התרבות הנגיף במשך 24 שבועות, אצל חולים שטופלו בעבר בטיפול המסורתי. ■