

השפעת מתן מקדים של סטרואידים לפני מתן אינפליקסימאב לתוך הווריד: השוואה בין חולי מחלות מעי דלקתיות לחולי מחלות ריאומוטיות (Rheumatic Diseases)

תקציר:

הקדמה: טיפול בעירוי לתוך הווריד אינפליקסימאב, חלבון עם פעילות anti TNF- α , הניתן כטיפול במחלות המפרקים הדלקתיות ומחלות המעי הדלקתיות, יכול לגרום לאירוע של רגישות יתר לעירוי. מתן טיפול מקדים בסטרואידים לפני התחלת עירוי האינפליקסימאב עשוי למנוע את התגובה.

מטרות: המטרות היו: (1) להעריך את הארעות תגובתיות לעירוי במטופלי מחלות מעי דלקתיות ומטופלי מחלות ריאומוטיות המטופלים באינפליקסימאב, עם או בלי מתן מקדים של סטרואידים, בהתאמה; (2) לבחון האם יש הפחתה של הארעות אירועי תגובתיות יתר לעירוי בקרב המטופלים עם טיפול מקדים.

שיטות מחקר: מחקר קוהורט רטרוספקטיבי שנערך בבית החולים סורוקה, הכולל 92 תיקי מטופלים. קבוצה א' כללה 70 מטופלים הלוקים במחלות ריאומוטיות אשר טופלו באינפליקסימאב ללא טיפול מקדים. קבוצה ב' כללה 22 מטופלים עם מחלות מעי דלקתיות אשר טופלו באינפליקסימאב לאחר טיפול מקדים בסטרואידים. הוערכו הארעות וחומרת תגובות התגובתיות לעירוי. הסטרואידים שניתנו כטיפול מקדים היו הידרוקורטיזון.

תוצאות: מצאנו כי הארעות תגובתיות לעירוי בקבוצה אשר קיבלה אינפליקסימאב ללא טיפול מקדים הייתה 26.1% (18/69), בעוד שהארעות בקבוצה אשר קיבלה אינפליקסימאב עם טיפול מקדים הייתה 13.6% (3/22). התוצאות אינן משמעותיות מבחינה סטטיסטית, אך מייצגות מגמה. רוב התגובות התרחשו בטיפול השני ורובן היו בדרגת חומרה בינונית.

מסקנות: נראה כי קיימת מגמה לטובת יתרון לטיפול מקדים בהידרוקורטיזון לפני מתן עירוי אינפליקסימאב, במיוחד בהתחשב בהשלכות המזעריות שיש לטיפול כזה, במינון ובתדירות שנבדקו.

דפנה אשרי¹
דורון שוורץ^{4,1}
אלינה וודנוב³
נועה שימחוני^{3,1}
מחמוד אבו־שקרה^{2,1}
ליאור זלר^{2,1}

¹הפקולטה לרפואה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע
²החטיבה לרפואה פנימית, מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע
³המרכז למחקרים קליניים, מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע
⁴המחלקה לגסטרואנטרולוגיה והפטולוגיה, מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

*המחקר בוצע כחלק מדרישות הגמר של הפקולטה לרפואה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

מילות מפתח:

תגובתיות לעירוי; אינפליקסימאב; מחלות מעי דלקתיות; מחלות רימטולוגיות.
:KEY WORDS Infusion reaction; Infliximab; Pre-medication; Inflammatory bowel disease; Rheumatic disease

הקדמה

Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) הוא ציטוקין המעורב בתהליכי דלקת בגוף הממלא תפקידי מפתח במחלות ריאומוטיות (דלקת מפרקים שיגרונית, דלקת חוליות מיקשחת, דלקת מפרקים ספחתית) ובמחלות המעי הדלקתיות (דלקת כרכשת מכייבת - ulcerative colitis, ומחלת קרוהן). אינפליקסימאב הוא נוגדן חד שבטי כימרי בעל פעילות נוגדת TNF- α , אשר ניתן בעירוי לתוך הווריד, ונמצא בשימוש מרכזי בטיפול - הן במחלות המפרקים הדלקתיות והן במחלות המעי הדלקתיות [1]. מתן חלבון בעירוי לתוך הווריד גורם לעיתים להשפעות לוואי שונות כתגובה למתן זה, ותופעות אלו מכונות תגובתיות לעירוי [1]. תגובתיות לעירוי המתרחשת בזמן מתן התרופה

או עד שעתיים מסיום המתן נקראת תגובתיות מיידית, ונהוג לסווגה לרמות חומרה על פי הערכת הרופאים [2]. הארעות תגובתיות לעירוי אינפליקסימאב במחלות המעי הדלקתיות ובמחלות ריאומוטיות משתנה בין המחקרים ללא אחידות בנתונים. הארעות תגובתיות לעירוי המדווחת במחלות ריאומוטיות היא 8.6%-21% [4,3], בעוד שההארעות המדווחת במחלות המעי הדלקתיות היא 9.9%-23% [6,5]. דרכי מניעת התגובתיות לעירוי אינן אחידות בהשוואה בין מרכזי הטיפול השונים, וכך גם ההמלצות במחקרים השונים שנעשו, שלעיתים אף סותרות זו את זו. מעט ספרות קיימת לגבי טיפול תרופתי מקדים כלשהו לפני מתן אינפליקסימאב כדרך מניעה של תגובתיות לעירוי ובפרט מעט ספרות קיימת לגבי יעילות טיפול מקדים בסטרואידים ובמחקרים הקיימים

במכון לגסטרואנטרולוגיה בבית החולים סורוקה בין השנים 2004–2014. מתוכם נאספו נתונים על 92 מטופלים אשר הגיעו למטרת טיפול באינפליקסימאב, שאר המטופלים הגיעו מסיבות מגוונות, לדוגמה קבלת עירוי ברזל, ולכן מידע לא נאסף לגביהם. קבוצה א' כללה 70 מטופלים שלא קיבלו טיפול מקדים לפני קבלת עירוי אינפליקסימאב, וקבוצה ב' כללה 22 מטופלים שקיבלו טיפול מקדים לפני קבלת עירוי אינפליקסימאב (תרשים 1). למטופל אחד מקבוצה א' לא היה תיעוד באשר לקיום או חוסר קיום תגובתיות לעירוי ולכן הוא לא נכלל בעיבוד הסטטיסטי להיארעות תגובתיות לעירוי.

בטבלה 1 מוצגים נתוני הבסיס של קבוצה א' וקבוצה ב'. הקבוצות היו דומות מלבד משקל ממוצע, עישון וטיפול תרופתי נוסף. משקל ממוצע היה נמוך בצורה מובהקת בקבוצה ב' (קבוצה א' – 75.8 ק"ג, ס"ת 15.15. קבוצה ב' – 57.4 ק"ג ס"ת 23.6. $p=0.001$) ושיעור העישון היה גבוה בצורה מובהקת בקבוצה א' (41.8% בקבוצה א' לעומת 4.8% בקבוצה ב') ($p=0.002$). בדבר טיפול תרופתי נוסף, לא נמצא הבדל מובהק בין הקבוצות בשיעור הטיפול בסטרואידים או תרופות אימונומודולטוריות. באשר לטיפול תרופתי בעבר, לא נמצא הבדל מובהק בין הקבוצות בשיעור הטיפול בתרופות ביולוגיות (תרשים 2).

מתוך 69 המטופלים שטופלו באינפליקסימאב ללא טיפול מקדים (קבוצה א') 18 חוו תגובתיות לעירוי, מתוך 22 המטופלים אשר טופלו באינפליקסימאב עם טיפול מקדים (קבוצה ב') שלושה חוו תגובתיות לעירוי (26.1% ו-13.6%, בהתאמה) ($p=0.227$), הבדל שאינו מובהק סטטיסטית. רוב התגובות אירעו במהלך העירוי השני של אינפליקסימאב, אך היו תגובות שאירעו מאוחר יותר, התגובה המאוחרת ביותר נצפתה בעירוי ה-16. מתוך 22 אירועי תגובתיות יתר, שבעה

התוצאות מבלבלות. במרכז הרפואי סורוקה נהוג לתת טיפול מקדים בסטרואידים לפני מתן אינפליקסימאב לחולי מחלות מעי דלקתיות אך לא לחולי מחלות ריאומטיות ולפיכך ניתן להשוות בין שני המצבים.

מטרות

להעריך את היארעות התגובתיות לעירוי אינפליקסימאב עם וללא טיפול מקדים בסטרואידים. לבחון האם בקרב המטופלים בטיפול מקדים יש הפחתה של היארעות אירועי התגובתיות לעירוי.

שיטות מחקר

נערך מחקר קוהורט רטרוספקטיבי. אוכלוסיית המחקר כללה מטופלים בני 18 שנים ומעלה שאובחנו כלוקים בדלקת כרכשת מכייבת (ulcerative colitis), במחלת קרוהן, בדלקת מפרקים שיגרונתית, בדלקת חוליות מיקשחת, או בדלקת מפרקים ספחתית, אשר ביקרו במחלקת אשפוז יום או במכון לגסטרואנטרולוגיה בבית החולים סורוקה בבאר שבע לצורך קבלת אינפליקסימאב, בין השנים 2004–2014. לא היו מדדים לאי הכללה. המטופלים קיבלו מינון אינפליקסימאב של 3–10 מ"ג/ק"ג (טווח של 200–500 מ"ג לטיפול). מטופלי מחלות המעי הדלקתיות קיבלו בנוסף הידרוקורטיזון במינון של 100 מ"ג לפני תחילת מתן עירוי האינפליקסימאב. תגובות חריגות למתן התרופה תועדו על ידי הצוות המטפל בתיק הרפואי. התגובות סווגו על ידינו לפי סולם חומרה של שלוש דרגות (קל, בינוני, חמור) על פי הסיווג המקובל של ה-NIH/NCI לתגובתיות מיידית לעירוי: קל – תפרחת / הסמקה חולפיים, חום > 38 מעלות, גרד; בינוני – תפרחת, הסמקה, חרלת (אורטיקריה), קוצר נשימה, חום ≤ 38 מעלות, חוסר נוחות בבית החזה, כאב שרירים, בחילות, כאב ראש, סחרחורת; חמור – ברונכוספאזם, אנגיואדמה, תת לחץ דם, יתר לחץ דם. התוצאות מוצגות באמצעות סטיית תקן למשתנים רציפים בעלי התפלגות נורמלית (גיל, גיל בקבלת עירוי ראשון של אינפליקסימאב, משקל, גובה), בעוד שמשתנים שאינם מתפלגים נורמלית מוצגים באמצעות חציון וטווח. משתנים קטגוריים מוצגים באמצעות שכיחות ואחוזים.

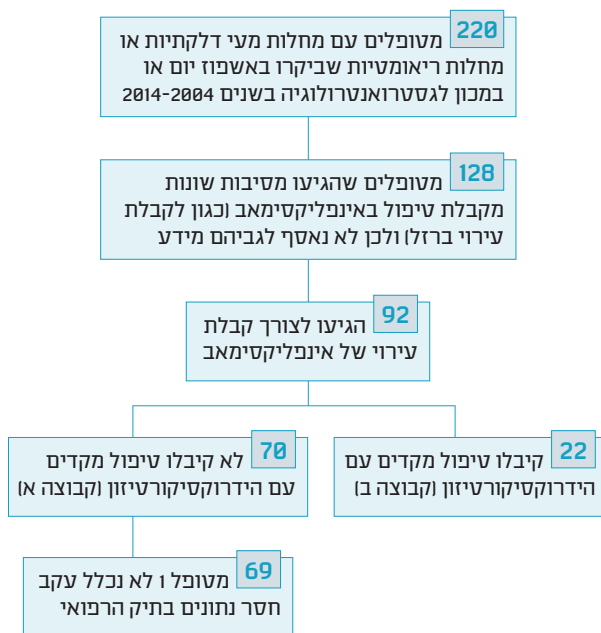
לצורך הערכת ההבדלים והשוואה בין המטופלים שלא טופלו בטיפול מקדים (קבוצה א') והמטופלים שטופלו בטיפול מקדים (קבוצה ב'), ביצענו ניתוח סטטיסטי של משתנה יחיד – מבחן t-test להשוואת משתנים בעלי התפלגות נורמלית, ומבחן כי בריבוע למשתנים שאינם מתפלגים נורמלית ולמשתנים קטגוריים. בנוסף, ביצענו ניתוח סטטיסטי של משתנה יחיד באותה הצורה לצורך השוואה בין מטופלים שפיתחו תגובתיות לעירוי לבין מטופלים שלא פיתחו תגובתיות יתר לעירוי.

תוצאות

סך הכול, 220 מטופלים המסווגים כחולי דלקת מפרקים שיגרונתית, דלקת חוליות מקשחת, דלקת מפרקים ספחתית ומחלות מעי דלקתיות, ביקרו במחלקת 'אשפוז יום' או

תרשים 1:

מטופלים שהוכללו במחקר



טבלה 1:
מאפייני בסיס של הנחקרים

P value	קבוצה ב* - עם תגובתיות לעירוי (מספר=21)	קבוצה א* - ללא תגובתיות לעירוי (מספר=78)	P value	קבוצה ב - עם טיפול מקדים (מספר=22)	קבוצה א - בלי טיפול מקדים (מספר=78)	מאפיין	
						זכר	נקבה
0.214	23.8	38.6	0.173	22.7	38.6	מין (%)	
	76.2	61.4		77.3	61.4		
0.158	78.5 (ס"ת 108)	68.8 (ס"ת 109.6)	0.001	57.4 (ס"ת 23.6)	75.8 (ס"ת 15)	משקל ממוצע (ק"ג)	
0.716	24.4	30.6	0.002	4.8	41.8	עישון (%)	
0.7	52.4	57.1	0.83	54.5	57.1	קיום מחלות רקע (מכלול המחלות) (%)	
0.227	18 (26.1)	51 (73.9)		-	70 (100)	מחלות ראומטיות (%)	
0.678	9 (50)	22 (43.1)		-	32 (45.7)	דלקת מפרקים שיגרונית	
	5 (27.8)	12 (23.5)		-	17 (24.3)	דלקת מפרקים ספחתית	
	4 (22.2)	17 (33.3)		-	21 (30)	דלקת חוליות מקשחת	
0.227	3 (13.6)	19 (86.4)		22 (100)	-	סך הכל	
0.532	3 (100)	13 (68.4)		16 (72.7)	-	מחלות מעי דלקתיות (%)	
	0	6 (31.6)		6 (27.3)	-	קוליטיס כיבית	
0.1	93.2 (6-264)	126.4 (14-396)	0.382	107.4 (22-396)	122.9 (6-384)	משך מחלה (חודשים)	
0.706	42.6 (ס"ת 14.6)	43.9 (ס"ת 113.3)	0.288	41 (ס"ת 16.5)	44.5 (ס"ת 12.5)	גיל ממוצע בקבלת טיפול ראשון של אינפליקסימאב (שנים)	
0.034	21.6 (0-85)	39.5 (1-158)	0.115	21.8 (1-70)	40.2 (0-158)	משך תקופת הטיפול (חודשים)	
0.072	14.4 (2-48)	25.6 (3-109)	0.339	16.5 (3-42)	25.5 (2-109)	מספר טיפולים	
-	6.9 (2-16)	-	0.638	4.5 (1-5)	7.4 (2-16)	מספר טיפולים עד הופעת תגובתיות לעירוי	

במחלות מעי דלקתיות. בהתייחס לשיעור התגובתיות לעירוי אינפליקסימאב עם טיפול מקדים, ניתן לומר כי הממצאים שלנו תואמים לדיווחי הספרות המופיעים במחלות המעי הדלקתיות, אך אינם תואמים לדיווחים המופיעים בדלקת מפרקים שיגרונית. ייתכן שההבדל נעוץ בסוג ובמינון הסטרואידים שניתנו.

ההבדלים בין הקבוצות שדווחו קודם באשר למשקל הממוצע ולטיפול התרופתי הנוסף אינם מפתיעים, בהתחשב במחלת הבסיס השונה בין שתי הקבוצות. סביר כי משקל הגוף הממוצע של החולים במחלות מעי דלקתיות יהיה נמוך מזה של הלוקים במחלות ריאומטיות. מצב זה לא יכול היה להשפיע על התוצאות, כיוון שמינון האינפליקסימאב שניתן חושב על פי משקל גוף. ההבדלים הטיפול תרופתי נוסף אינם מפתיעים גם הם ומייצגים את דרכי הטיפול המקובלות במחלות מעי דלקתיות ומחלות ראומטיות.

לממצאים במחקר שלנו קיימות השלכות מעשיות. החשיבות האפשרית בצמצום המטופלים החווים תגובתיות לעירוי, גם אם תגובתיות קלה, היא בכך שלרוב לאחר אירוע התגובתיות לעירוי מפסיקים את הטיפול באינפליקסימאב ועוברים לקו הטיפול הבא – עובדה המצמצמת את אפשרויות הטיפול העתידיות. בנוסף, החסרונות האפשריים למתן סטרואידים בתדירות ובמינון המדוברים הם מינוריים. אפשרות הופעת השפעות הלוואי הידועות של טיפול ארוך טווח בסטרואידים היא זניחה עד לא קיימת בתדירות ובסוג הסטרואידים הניתנים: 100 מ"ג הידרוקורטיזון פעם בחודש-חודשיים הוא מינון שנתי של 600-1,200 מ"ג בלבד, מינון השווה לערך לזה הניתן בשלושה ימי טיפול בהחמרה של מחלת מעי דלקתית או בשבוע של טיפול מגשר בדלקת מפרקים שיגרונית.

(32%) סווגו כקלים, 12 (54%) כבינוניים ושלושה (14%) כחמורים.

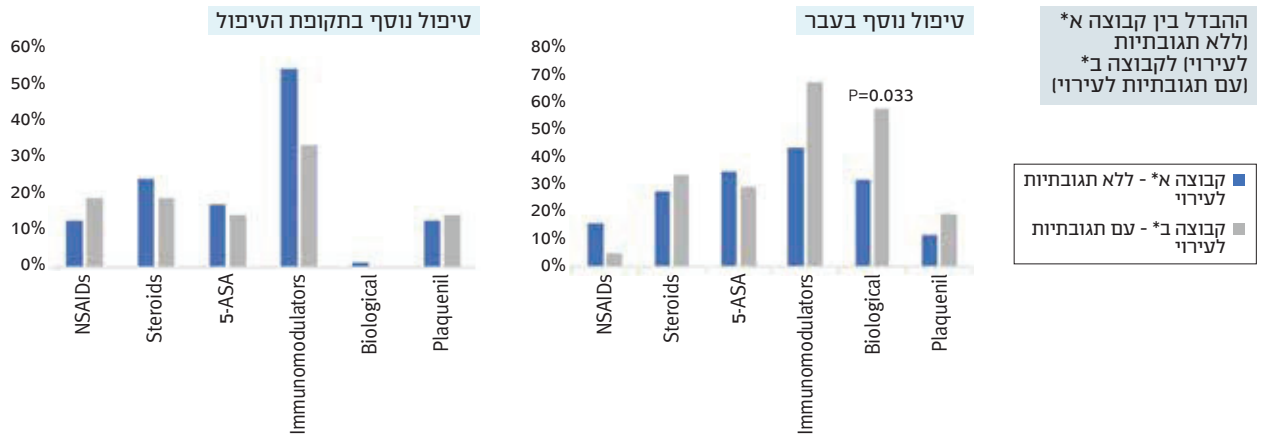
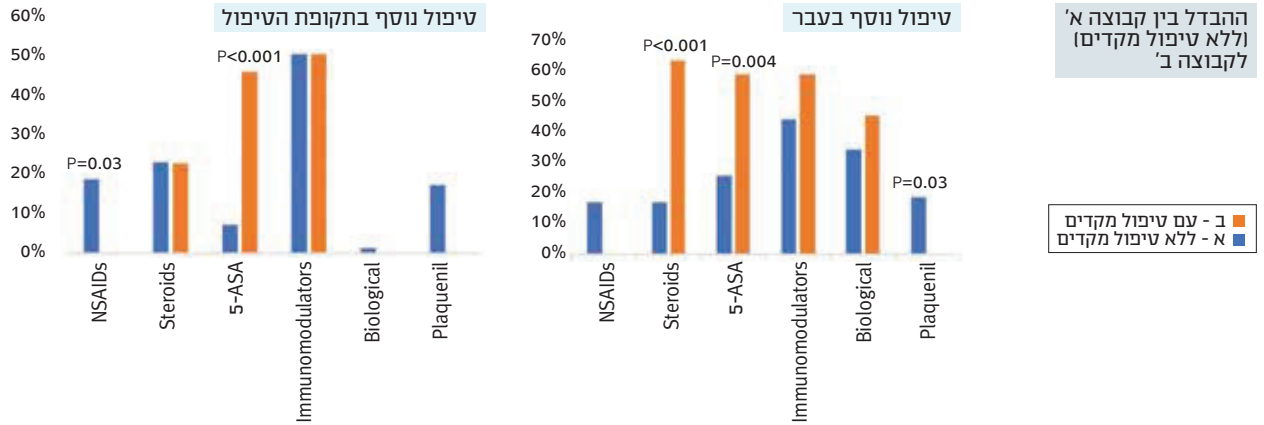
כאשר סיווגנו את המטופלים לשתי קבוצות על פי קיום תופעת תגובתיות לעירוי (קבוצה א* – ללא תגובתיות לעירוי, 70 מטופלים, קבוצה ב* – עם תגובתיות לעירוי, 21 מטופלים (טבלה 1), הקבוצות היו דומות, מלבד משך הטיפול, שהיה קצר יותר בקבוצה ב* (39.5 חודשים בקבוצה א* לעומת 21.6 חודשים בקבוצה ב*) (p=0.034), ושיעור המטופלים שקיבלו בעבר טיפול ביולוגי אחר היה גבוה בצורה מובהקת בקבוצה ב*. לא נמצא הבדל מובהק בשיעור הטיפול המקביל בסטרואידים או בתרופות אימונומודולטוריות (תרשים 2).

דיון

ההיארעות המדווחת בספרות של תגובתיות לעירוי אינפליקסימאב היא 8.6%-21% במחלות הריאומטיות [3,7-9], ו-9.9%-23% במחלות המעי הדלקתיות [5,6,10-12]. במחקרים שנערכו בחולי דלקת מפרקים שיגרונית שנבדקה בהם שכיחות תגובתיות לעירוי אינפליקסימאב, עם או ללא טיפול מקדים בבטאמתאזון, נמצא כי 16.8% מהמטופלים שקיבלו טיפול מקדים פיתחו תגובתיות לעירוי לעומת 10.2% מהמטופלים שלא קיבלו טיפול מקדים, הבדל שלא היה מובהק סטטיסטית [13]. במחקרים דומים שנערכו בחולי מחלת קרוהן נמצא, כי 15% מהמטופלים שקיבלו טיפול מקדים בהידרוקורטיזון פיתחו תגובתיות לעירוי לעומת 24% מהמטופלים שלא קיבלו טיפול מקדים, הבדל שלא היה מובהק סטטיסטית [14]. שיעור התגובתיות לעירוי אינפליקסימאב שנמצא במחקר שלנו מתאים לשיעור המדווח בספרות, הן במחלות מפרקים דלקתיות והן

תרשים 2:

טיפול תרופתי נוסף לאינפליקסימאב בתקופת הטיפול ובעבר, מוצג כאחוז מכלל המטופלים



היה זמין לנו לא היה גדול וכך גם מספר המטופלים שחוו תגובתיות לעירוי בכל קבוצה. לבסוף נזכיר, כי מדובר בקבוצות מטופלים שמחלת הבסיס שלהם שונה. יחד עם זאת, נקודת החוזק במחקרנו היא בקיום שתי קבוצות מטופלים שטופלו באינפליקסימאב בפרוטוקולים שונים, אך באותו המוסד ועל ידי אותו צוות מטפל. עובדה זו מבטיחה כי דרך מתן התרופה ופרשנות תוצאות הטיפול (הייתה או לא הייתה תגובתיות לעירוי) הייתה זהה.

מחקר זה אינו עומד בזכות עצמו ואינו יכול להוות בסיס לניסוח קווים מנחים לטיפול או פרוטוקולים, אך הוא מחזק את הספרות הדלה יחסית הקיימת כיום לגבי הצורך בטיפול מקדים לפני מתן אינפליקסימאב. יש להמשיך במחקר פרוספקטיבי אשר יכלול מספר רב יותר של מטופלים ויאפשר הסקת מסקנות מוצקות יותר.

מחבר מכותב: ליאור זלר

הנהלת המחלקה לרפואה פנימית ג'

מרכז רפואי סורוקה, באר שבע

טלפון: 08-6403418

פקס: 08-6768774

דוא"ל: zellerl@bgu.ac.il

חיסרון נוסף שיש להתייחס אליו הוא עלות הטיפול המקדים בסטרואידים, שהיא נמוכה בסוג ובמינון הסטרואידים המדוברים. לסיכום, ייתכן שקיים יתרון לטיפול טרום תרופתי (pre-medication) בסטרואידים לפני מתן אינפליקסימאב במחלות המעי הדלקתיות ובמחלות ריאומטיות.

המחקרים שנעשו בשאלת מתן טיפול מקדים עם סטרואידים לפני מתן אינפליקסימאב הם מעטים ומראים תוצאות סותרות [15]. המחקר שלנו מראה כי קיימת מגמה, על אף שאינה מובהקת, לכיוון שכיחות פחותה של תגובתיות לעירוי לאחר מתן טיפול מקדים עם הידרוקורטיזון, ומציע כי מתן טיפול מקדים יכול להפחית ב-50% את היארעות התגובתיות לעירוי (26% אירועי תגובתיות לעירוי ללא טיפול מקדים לעומת 13% אירועי תגובתיות יתר עם טיפול מקדים). הממצא עומד בקנה אחד עם ההנחה, כי הרקע המשוער להתפתחות תגובתיות יתר הוא מנגנון מטווח מערכת החיסון [17,16].

נקודות תורפה ונקודות חוזק במחקר

נקודת התורפה במחקר נובעת בראש ובראשונה מהעובדה שהוא מחקר רטרוספקטיבי. בנוסף, גודל המדגם אשר

ביבליוגרפיה

- De Vries HS, Van Oijen MGH, Driessen RJB & al, Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: Results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:7-19.
- Cheifetz A, Smedley M, Martin S & al, The incidence and management of infusion reactions to infliximab: A large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315-24.
- Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S & al, Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1462-6.
- Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L & al, Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R131.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG & al, Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR & al, Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
- Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA & al, Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: Relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol*. 2004;31:1912-7.
- Kellsall J, Rogers P, Galindo G & De Vera MA, Safety of infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting: Description and evaluation of infusion reactions. *J Rheumatol*. 2012;39:1539-45.
- Lequerré T, Vittecoq O, Klemmer N & al, Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: Experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol*. 2006;33:1307-14.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN & al, Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
- Colombel JE, Sandborn WJ, Reinisch W & al, Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-95.
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S & al, Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-73.
- Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C & Trape G, Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1647-9.
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT & al, Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):917-24.
- Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S & al, Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015;9:806-15.
- Pichler WJ, Adverse side-effects to biological agents. Vol. 61, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006. p. 912-20.
- Maggi E, Vultaggio A & Matucci A, Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2011;7(1):55-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21162650>.

כרוניקה

עמידות קלוסטרודיום דיפיצילה לחיטוי על משטחים בבתי חולים



בריכוז של 1,000 חל"מ בזמן המומלץ של 10 דקות. הממצאים הצביעו על כך שהחיטוי לא היה מושלם, וחלק משמעותי מהנבגים נשאר צמודים למשטחים ושמרו על חיוניותם. תכניות לבקרת זיהומים בבתי חולים מחויבות להתייחס לממצאים אלה. כלומר, יש לנקות משטחים תוך ניגוב עם חומר החיטוי כדי להסיר פיטית את המזהמים, ואין להסתפק בהצפה, בריסוס וכדומה. כמו כן, יש להאריך את זמן המגע או להגדיל את ריכוז החומר הזמין כדי להשיג חיטוי מושלם. במחקרים אחרים הומלץ להשתמש למטרות חיטוי משטחים מזוהמים בנבגי קלוסטרודיום בריכוז כלור חופשי של 5,000-6,000 חל"מ למשך 10 דקות, או במי חמצן בריכוז של 7%.

החיידק קלוסטרודיום דיפיצילה הוא גורם מזהם נפוץ בבתי חולים, וגורם לשלשולים קשים בעיקר לאחר טיפול באנטיביוטיקה. נבגים של חיידק זה שורדים בסביבה זמן רב ועמידים לחומרי חיטוי נפוצים. דייר חוב' (Appl Environ Microbiol DOI: 10.1128/AEM.01090-19) הוכיחו בניסויים קודמים, כי לנבגים אלה כושר היצמדות למשטחים בתסריטים רפואיים. יתרה מכך, טיפול בחומר חיטוי מומלץ אך בריכוז נמוך, מגביר את ההיצמדות למשטחים. במחקר הנוכחי, זיהמו החוקרים משטחי פל"מ וציפויי ויניל של רצפות, בתמיסות נבגים של החיידק, בריכוז של מיליון נבגים למ"ל. תחילה קבעו החוקרים את יכולת המיצוי של הנבגים בעזרת זריעה על צלחות פטרי ובמיקרוסקופ אלקטרון. לאחר מכן, חשפו את המשטחים לתמיסת נתרן דיכלורואיזוציאנוראט

איתן ישראל