

## מי מפחד רפואית - תובנות על רפואה ומשפט

דוד מנדס־נשיא  
הוצאת ספרי ניב, 298 עמ'

### Who is afraid of medical malpractice?

David Mendes-Nassi

Reviewed by: Yehuda Shoenfeld  
Editor

נושא הרשלנות הרפואית מעסיק חלק קטן מהחולים, את מערכות הבריאות ובעיקר את עורכי הדין העוסקים בנושא כאוב זה. כאן מקומו

של הספר, שנכתב לקהל הרחב. ד"ר מנדס, מבכירי האורתופדים בארץ, שניהל מחלקה אורתופדית בבית חולים בני ציון שבחיפה, ערך ספר שבו בודקים 20 מקרים דמיוניים של טיפול רפואי שהסתתים בתוצאה הלא מצופה. המחבר מנתח מקרי רשלנות זו מהיבטים זוויות מגוונים.

מטרת הספר איננה להטיל דופי במערכת הרפואה, כי אם לראות כיצד היה ניתן ללמוד מכל מקרה ולמנוע מקרים דומים. מערכת הרפואה דומה במקרים אלו למערכת הטייס. במאמרנו [1] הצענו ללמוד ממערכת התעופה כיצד למנוע הישנות מקרים של טעויות. ואכן, המערכת הרפואית הפנימה זאת. די אם אצטט מדבריהם של גדולים בשטח: פרופ' יונתן הלוי, מנכ"ל "שערי צדק" לשעבר, שנדרש לדון בנושא רשלנות רפואית עקב תפקידו, והשני, השופט פרופ' אמנון כרמי, מי שהוביל את אגודת רפואה ומשפט.

להלן הציטוטים:

**פרופ' יונתן הלוי:** "הבחינה של כל מקרה נעשית מזוויות שונות: הזווית הרפואית, אשר במסגרתה מסביר המחבר בשפה מובנת לכול את מהות הבעיה האורתופדית שהצריכה ניתוח כלל תמונות ואיורים המפרטים את

האנטומיה של העצם או המפרק, כדי שהקורא יבין היכן שגה המנתח בהחלטותיו ובפעולותיו. מקום רב ניתן לשיקול הדעת של המנתח, למיומנותו ולניסיונו וכן למסירותו למשימה העומדת בפניו. הזווית המשפטית: כאן מתאר המחבר בצורה מרתקת את התנהלות הדיון בזירה המשפטית ומנתח לעומק את גישתו המוצדקת או המוטעית של כל אחד מהצדדים – התובע ובא כוחו, הנתבע ובא כוחו ובית המשפט. הזווית האתית: המחבר מביע את דעתו בהיבט זה, לא רק על העובדות הרפואיות ועל הנכון והמוטעה בדיון המשפטי, אלא גם על אי דיוקים, לעיתים במודע, של טיעונים משפטיים מצד באי כוחם של נתבעים או של תובעים. לעיתים מתוארת התכחשות לאמת העובדתית גם לאחר

שזו נודעה לעורכי הדין, ובשולי הדברים אף לפגם במקצועיותו של שופט או שופטים המגיעים למסקנות שגויות בעליל עקב מינוי מומחה מטעמם שהידע שלו אינו רלוונטי למקרה שלפניהם, או עקב חוסר הבנה רפואית של השופט. לעיתים קרובות, הצדדים או אף המומחה מטעם בית המשפט אינם

טורחים, מסיבות אלה או אחרות, להאיר את עיניו של השופט בפרטים ובמשמעות של המידע הרפואי."

**פרופ' אמנון כרמי:** "לכל פעולה רפואית, טיפול או תרופה יש שכיחות מסוימת של כשל או של נזק למטופל, הנובעת מעצם מתן הטיפול. מרגע שרופא קיבל על עצמו טיפול באדם, החוק מחייבו להשתמש בזהירות ובמיומנות הנדרשות. חובת הזהירות נבחנת בעובדותיו של כל מקרה ומקרה, וקיימת גם לגבי סיכון מחושב המחייב נקיטה של אמצעי זהירות כדי למנעו".

העובדה שהטיפול הרפואי בכללו רצוף מטבעו סיכונים אינה מייתרת נקיטת אמצעי זהירות מפני סכנות אשר ניתן לצפות. סבירות הסיכון ואמצעי הזהירות נקבעים על פי מדיניות משפטית. אמות המידה לקביעת המדיניות המשפטית הראויה מבוססות בין היתר על רמת הסיכון כנגד העלות של אמצעי הזהירות.



המחבר אינו נרתע מלהצביע ולהתריע על משגיהם של הרופאים. כך הוא מונה את חטאייהם: התעלמות מהחולה, שטחיות מקצועית, אדישות, עייפות מחשבתית, היעדר ערנות, ובעיקר: גאווה ויהירות. יהירות המונעת היוועצות עם גדולים מהם. בהקשר זה נזכיר את מאמר המשנה "הטוב שברופאים לגיהינום" ואת הסתייגותו של המהר"ל מפראג בספרו "תפארת ישראל": "רק מי שחושב עצמו המומחה היותר טוב שברופאים, הוא עתיד להגיע לגיהינום, שבגאוותו זו הוא סומך על ידיעתו בספק ואינו מתייעץ עם חבריו כראוי". המחבר מבקר את אותם רופאים שניזונים מתדמית מגלומנית של מקצועם ושכורח התחרות המקצועית מקהה את חוש השיפוט שלהם לגבי יכולתם. הוא קובל על אותם רופאים שהרפואה מבחינתם היא רק עיסוק ושמעייניהם נתונים לנושאים אחרים, ועוד יותר על אלה שאינם מפעימים יחס של אחריות וחמלה. כל אלה, כך מסכם המחבר, הרשלנות נמצאת על סף מפתח מרפאתם: "רשלנות של מנתח היא בחלקה ביטוי לאופיו. מנתח אמין וקפדן שאיננו מתייחס לשום פרט כמובן מאליו, בודק ומוודא בעצמו קטנות כגדולות, לא ייכשל ברשלנות".

הספר, המיועד בעיקרו לקהל היעד, כנראה יעניין יותר רופאים ומשפטנים העוסקים בנושא. יחד עם זאת, הוא עשוי להועיל לכל רופא באשר הוא.

יהודה שינבלד  
עורך ראשי

### ביבליוגרפיה

1. Shoenfeld Y, Is the physician like the pilot? Lessons learned from two professions demanding great responsibility. Eur J Int Med 2000; 11: 127-129.

## מפגשים בעולם הבריאות מטפל, מטופל ומה שביניהם

בעריכת: סיגל שפרן-תקוה,  
יהושע (שוקי) שמר ויוסי ווייס  
הוצאה לאור: אקדמון, מאי 2019

## Partnership in Healthcare The patient, the caregiver and the bridge between them

Editors: Sigal Shafran-Tikva, Joshua (Shuki) Shemer, Yossi Weiss

Reviewed by: Yehuda Shoenfeld  
Editor

הספר "מפגשים בעולם הבריאות" בוחן את הגורמים השונים המשפיעים על איכותו ומשמעותו של המפגש בין מטפל למטופל. למפגש מהותי זה, המתרחש אינספור פעמים ביום, נודעת השפעה רבה על הטיפול ועל חוויית המטופל והמטפל כאחד, ומכאן חשיבותו. המאמרים המכונסים בספר מציגים את המרחב הטיפולי על מגוון היבטיו, תוך בחינה מעמיקה של השחקנים בזירה, רכיבי המפגש הטיפולי והשלכותיו.

בספר, המונה 41 פרקים כלולים מאמרים מקצועיים מאת מיטב המומחים בתחומם בישראל, ביניהם מנהלי בתי חולים, מנהלים בכירים בקופות חולים, גורמים מובילים באקדמיה ובחברה האזרחית ועוד בכירים רבים. המאמרים חושפים שלל היבטים של המפגש בין מטפל למטופל על מרכיביו השונים, הם מספקים זווית הסתכלות רחבה תוך מגוון פרספקטיבות, ויש בהם כדי להעשיר מטפלים במגוון מיומנויות בקיום מפגש זה. לצד ההשפעה של המפגש מטפל-מטופל על ההיענות לטיפול ועל תוצאי

הבריאות, המאמרים המגוונים המכונסים בספר זה מדגימים היטב את היתרונות הנוספים הנובעים מגישות המבוססות על מערכות יחסים בתחום הבריאות והטיפול. האינטראקציה בין מטפל ומטופל, הנוצרת במפגש בתוך חדר הטיפול, מושפעת מגורמים חיצוניים כמו תפיסות וערכים חברתיים ותרבותיים אך גם ממבנה מערכת הבריאות, משאביה ורמת השוויוניות שלה.

בעשורים האחרונים הולכת וגוברת במערכות בריאות בעולם וגם בישראל ההבנה, כי תוצאי הבריאות ישתפרו

במידה ניכרת כאשר המטופל במרכז – גישה המשקפת את היות המטופל מועצם ומעורב בטיפול בו. הבנה זו מתורגמת כיום לשתוף המטופל ומלוויו בתהליך הטיפול והריפוי ובקבלת ההחלטות בנוגע לעתידו הרפואי, כמו גם בעיצובה של מערכת הבריאות – החל בתכנון, באפיון ובשיפור שירותי הרפואה וכלה בשיתופו בעיצוב מחקרים ובכינוסים רפואיים. כך, הגישה הפטרנליסטית שאפיינה את מקצוע הרפואה מאות שנים, מפנה בהדרגה את מקומה לדגם הרואה במטופל שותף שווה ערך. גישה זו אין פירושה פגיעה במעמדו ובמקצועיותו של המטפל, אלא שתפיסת המטופל כשותף מביאה אותו לקבל אחריות על בריאותו וממילא מביאה לתוצאי בריאות טובים יותר, מגבירה את שביעות הרצון שלו ושל המטפל/ת, ובסופו של דבר מפחיתה עלויות למערכת. שותפות זו גם מסייעת ביצירת אמון, שהוא רכיב חיוני במערכת בה שותפים המטפל והמטופל.

הספר משקף מהפכה של ממש בעולם הטיפול הרפואי וגם מסייע לחולל אותה. השינוי הדרמטי מתבטא גם בכותרתו של הספר: עצם העובדה שמונחים כמו "מפגשים", "מטפל", ו"מטופל", אשר היו שגורים עד לפני שנים מספר בעיקר בתחומי הפסיכולוגיה, מעידה על השינוי הדרמטי.

ערכי המקצוענות (Professionalism), כגון חמלה, זולתנות, יושרה וכבוד האדם המודגשים בספר, הם ערכי ליבה במפגש בין מטפל למטופל, וראוי שיהיו נר דרגיהם של כל המטפלים במערכת.

הספר מהווה כלי לימוד מקיף ומעמיק, המיועד לסטודנטים ולאנשי הצוות הטיפולי ממקצועות הבריאות השונים, לקובעי מדיניות ומקבלי החלטות בתחום הבריאות ולציבור הרחב המבקש להרחיב את ידיעותיו על עולם הבריאות בראשית האלף השלישי.

הספר "מפגשים בעולם הבריאות" הוא הראשון מסוגו שנכתב בשפה העברית, והוא מאגד בתוכו את מכלול ההיבטים הגלויים והסמויים המשפיעים על המרחב הטיפולי בין המטפל והמטופל. רק על ידי הכרת עולמות התוכן של המטופל, המטפל ומה



שביניהם והסביבה הארגונית שבה הם פועלים ניתן יהיה לשלב בין צרכיו של המטופל, יכולותיו של המטפל והתשתית שמספקת המערכת הרפואית, ולהביא לתוצאה מיטבית.

אחת ההמלצות בגב הספר, המלצתה של פרופ' דינה בן יהודה, ממחישה היטב את ייחודו ואת חשיבותו של ספר זה: "זהו ספר לימוד ראשון מסוגו בעברית, המאגד בתוכו את מכלול ההיבטים הגלויים והסמויים אשר משפיעים על המפגש בין מטפל ומטופל. ספר זה צריך להילמד בפקולטות לרפואה, סיעוד ומקצועות הבריאות". אוסיף ואומר שהספר יעניין גם את קהל המטופלים הרחב ויחזק את הקשר בין מטפלים ומטופלים.

יהודה שינפלד  
עורך ראשי

## "התמחות בנהר"

כתב: ד"ר ג'וזף טבור  
המוציא לאור: Espiritu Books,  
ארצות הברית  
מספר עמודים: 270, מחיר: 13.99 דולר

## The Fellowship of the River

Dr. Joseph Tafur's

Publisher: Espiritu Books, 10645 N.  
Tarum Blvd., Ste. 200-283, Phoenix,  
AZ 85028, USA

270 pages, paperback 13.99 USD

Review by: Ephraim Shmaya Lansky  
The Institute of Evolution, University of  
Haifa, Haifa

למרות אינספור הישגים מפוארים של הרפואה המודרנית במלחמה ובמיגור מחלות רבות, במיוחד עבור אלה שמקורן פסיכוסומאטי, אין טיפולים מוכרים שהם גם בטוחים וגם יעילים. כדי למלא חסר זה, מוצרים טבעיים באופן כללי ובמיוחד תרופות פסיכדליות, חזרו להיות מוקד למחקר משמעותי כפתרונות למקרי חרדה, דיכאון העמיד לטיפול, התמכרויות, פחד ממוות הקשור במחלות כרוניות והפרעת דחק בתר חבלתית (PTSD). כל התרופות הללו, גם פנתילאמינים כגון מסקלין ובני סוגו מקטוס הפיוטה (Lophora williamsi), וגם אינדולאמינים

כגון פסילוציבין או LSD, עשויות לקדם מצבים קליניים משמעותיים, ללא רעילות, בשימוש במנה יחידה או בכמה מנות [1-4]. אפשרות זו מפתה ביותר עבור המטופל בגלל היעילות והבטיחות שבה. בהקשר זה, מומלץ לעיין בספר "התמחות בנהר" שנכתב על ידי ד"ר ג'וסף טפור, המתמקד בחליטת הצמח הפסיכדלית המסורתית של האמזונס – האיוואסקה (ayahuasca).

האיוואסקה מורכבת משני צמחים שונים, ובכל אחד מהם יש נגזרות של טריפטמין בעל טבעת אינדולית. בצמח הראשון, צמח מטפס, ישנם אלקלואידים מסוג הרמלה, הרמין והרמלין [5], ובשני שהוא שיח, יש דימתילטריפטאמין (DMT). דימתילטריפטאמין הוא הלוצינוגן/אנתאוגן עוצמתי, אבל בבליעה הוא עובר פירוק אנזימטי מהיר על ידי מונואמין אוקסידאז (MAO). האלקלואידים מסוג הרמלה מעכבים את המונואמין אוקסידאזה באופן הפיך, כך שדימתילטריפטאמין נותר פעיל במשך שעותיים לפחות לאחר הבליעה.



ה"התמחות" בספר "התמחות בנהר" מתייחסת לארבע שנות ההתמחות בשמאניזם של איוואסקה שהמומחה לרפואת משפחה

ד"ר ג'וסף טפור, M.D., עבר במיומנות ובסבלנות לפי המסורת האינדיאנית של שבט השיפיבו בפרו. ה"נהר" מתייחס לאמזונס. בנוסף על התמחות ברפואת המשפחה ובשמאניזם, טפור עבד במשך שנתיים במעבדה פסיכונורו-אנדר-אימונולוגית (PNEI) בסיסית, ומשתמש במונחי האפיגנטיקה ובביולוגיה של המערכת הלימבית כדי להסביר את השיפור במחלות שטופלו באמצעות השמאניזם, על ידי מוריו, ומאוחר יותר על ידי עצמו.

פיתרון הבעיות היה לעיתים קרובות מהיר, והתמיד לאורך חודשים לאחר סדרת טיפולים קצרה בדרך כלל. הישנות, אם כי מוחלשת, התרחשה לרוב רק לאחר כמה חודשים או שנה. הטיפול באיוואסקה היה יעיל כנגד ספחת, שיעול כרוני, התמכרויות, צילחות (מיגרנות), מחלת קרוהן, חרדה, דיכאון והפרעת דחק בתר חבלתית (PTSD).

טפור מתאר כיצד נתפס לדיכאון בהיותו

טודנט צעיר לרפואה, קיבל תרופות נגד דיכאון שרשם לו אביו הפסיכיאטר, ולאחר מכן המיר אותן בקקטוס פיוטה מיובש (Lophophora williamsii), ומאוחר אף יותר, באיוואסקה. הוא מספר על דיאטת וג'טליסטה (vegatalista) שהקפיד עליה במשך שנה שלמה בזמן ההכשרה השמאנית – דיאטה נטולת מלח, סוכר, בשר ומוצרי חלב, המכילה בעיקר דג צלוי (מסוגים מסוימים בלבד) ובננות מבושלות שאינן מתוקות (פלאטנו). הדיאטה כוללת גם מיץ סחוט טרי שנצרך כל אחד בתורו במשך שבועות או חודשים מ"צמחי מאסטר" כגון קוקה (Erythroxylum sp.), הצמח הקדוש ביותר; קורריה, שאינו רעיל בבליעה; צמח השום (Mansoa alliacea) לסיוע בהתמכרויות; והעץ עם הפירות דמויי גזי תותח עגולים (Couropita anensis) ליצירת חזיונות ברורים של המטפל ושל המטופלים.

מציאת שירו השמאני הפנימי, או ה"איקרו", והשימוש בו במהלך טקסים, מוצג כבעל משמעות אפילו בהזדמנויות שבהן לא נצרכה האיוואסקה עצמה.

האופן שבו הטקס והאיוואסקה מתאחדים כדי לרפא מוסבר על ידי הרופא גאבור מאטה בהקדמתו לספרו של טפור: "במערכת הטקסי המתאים, תחת

הדרכה חומלת ועתירת ניסיון, הצמח, או על פי המסורת, רוח הצמח, מקשר אנשים עם הכאב והטראומה המודחקים שלהם – הגורמים המתוכים שפעול של כל מצבי הלקות הנפשיים. חווייה מודעת של הכאב הקדמון שלנו תרפה את אחיותו בנו. באופן זה, מסוגלת האיוואסקה להשיג בכמה מפגשים בלבד את מה ששואף לעשות הטיפול הפסיכולוגי המשתרע על פני שנים רבות. כמו כן, היא מאפשרת לאנשים לחוות מחדש את איכויותיהם הפנימיות שנגזחו זה מכבר, כגון שלמות, אמון, אהבה ותחושה של סיכוי. אנשים פשוטו כמשמעו

**ניזכרים (remember)** (דגש שלי) בעצמם. באנגלית יש למילה "re-member" משמעות עמוקה, מאחר שפירוש נוסף של "member" הוא איבר. זרוע או רגל שניזוקו באופן חמור עשויות להיגדע, וזיכרון טראומטי עשוי "להיכרת". ההחזרה והחיבור מחדש של החלק שעבר טראומה ונכרת מהעצמי הוא "re-membering". הייתה זו הרוח של

האלה המצרית אייזיס שחיברה מחדש את איבריו הכרותים (dismembered) של אחיה אוזיריס, והשיבה לו את חייו. כך גם "remembering", כריתת כאב של טראומה מהעבר במהלך טקס איוואסקה, עשויה לשחרר אנרגיה, להשיב חיוניות ולפתור מחלות.

באופן כללי, ספר שימושי זה יועיל לכל רופא המתעניין גם בכוח הריפוי של הטבע. תובנות מעשיות המופיעות בספר, כגון כיצד לשלב בבטיחות וביעילות דיאטה ועבודה פנימית במהלך לקיחת האיוואסקה ואחריה, או טיפולים פסיכדליים אחרים המופעים בו, הן בעלות ערך אדיר לרופא המטפל.

אפרים לנסקי מחזיק ב-Ph.D. בפרמקוגנזיה, כלומר, בפרמקולוגיה של תרופות גולמיות, מאוניברסיטת לידן, ו-M.D. מבית הספר לרפואה פרלמן של אוניברסיטת פנסילבניה. הוא מייצע ברפואת צמחים ובעל רישיון ישראלי להיפנוזה קלינית. הוא מכהן כעמית מחקר במכון לאבולוציה באוניברסיטת חיפה, וכעורך של סדרות הספרים "צמחים רפואיים וארומטיים: פרופילים תעשייתיים" ו"תרופות צמחיות מסורתיות לזמנים מודרניים", ששתיהן מיוצאות לאור על ידי CRC Press, Boca Raton, FL, USA. הוא מחבר שותף של הספר "הרמל: מסוג השבר הלבן", המתייחס לצמח המדבר המקומי הישראלי שזרעו הם הראשונים שבהם זוהו אלקלואידים של הרמלה, ושמהם תרכובות אלה קיבלו את שמן.

ניתן להשיג את המחבר לצורך הערות או שאלות ב: punisyn@gmail.com. שאלות/פניות מרופאים המעוניינים לסייע בתרגום ספרו של טפור לעברית תתקבלנה בברכה.

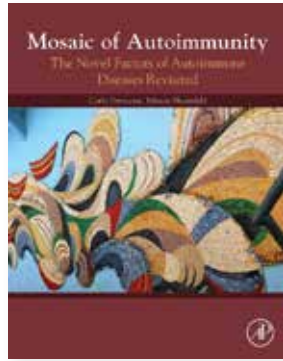
**אפרים שמעיה לנסקי**

המכון לאבולוציה, אוניברסיטת חיפה  
דוא"ל: punisyn@gmail.com

**ביבליוגרפיה**

1. Argento E, Tupper KW & Socias ME, 2019. The tripping point: The potential role of psychedelic-assisted therapy in the response to the opioid crisis. Int J Drug Policy 66: 80-81.
2. De Gregorio D, Enns JB, Nuñez NA & al, 2018. d-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications

ספציפיים, כגון הנוגדנים anti-dsDNA. לפיכך, הממצא של ערכים מוגברים של IL-6 במתאם חיובי עם פעילות מוגברת של מחלות כגון זאבת אדמנתית ודלקת מפרקים שגרונתית, אינו מפתיע, והופך אותו לסמן חשוב בהערכת מחלות אלה. הטיפול בתכשירים נוגדי IL-6 נחשב לטיפול מרכזי במחלות אוטואימוניות והוכח כיעיל בדיכוי התהליך הדלקתי במחלות אוטואימוניות רבות [6].



הוא IFN-1 אשר מיוצר על ידי תאי B אוטוריאקטיביים פעילים ובעצמו מגביר את ייצור IL-6 על ידי תאי B שעברו גירוי על ידי אגוניסטים ל-9-TLR. כל האמור לעיל מעיד על חשיבותם של תאי B בהתפתחות התהליכים האוטואימוניים.

## 2. תאי B מווסתים (B regulatory cells)

בעשור האחרון נמצא, כי קיימת תת אוכלוסייה של תאי B המאופיינת בתכונה אנטי-דלקתית חשובה והיא היכולת להפריש ציטוקינים המדכאים דלקת כגון IL-10. תת-קבוצה זו נקראת "תאי B מווסתים". נמצא כי תאים השייכים לתת קבוצה זו מסוגלים להפחית באופן משמעותי את הדלקת המתפתחת במודל עכברים של דלקת מפרקים שגרונתית. הדבר אינו מתרחש כאשר תאי B אינם מבטאים ומפרישים באופן נאות IL-10, דבר שעודד את הכרתו של ציטוקין זה כסמן שמאפיין את תאי B מווסתים. בהמשך נקבעו סמנים ממברניים נוספים שנקבעו כסמנים לאפיונם של תאי B אלה. מחקרים רבים הדגימו את יכולתם של תאי B אלו לדכא את פעילות היתר של תאי T אוטוריאקטיביים ואת הפרשת הציטוקינים הדלקתיים TNF ו-IFNs על ידם. במגביל הודגם, כי נוכחותם של תאי B מווסתים בתרבית יחד עם תאי T, מגבירה באופן משמעותי את הביטוי של FOXP3 ו-IL-10 בתאי T, ויתרה מזאת, גם את תפקודם המווסת של תאי T. כאשר בדקו את המצב של תאי B מווסתים בחולים הלוקים בזאבת (SLE), נמצא כי גם מספרם וגם היכולת שלהם לאזן דלקת היו ירודים

והכימוקינים הדלקתיים ותפקידם בהתפתחות מחלות אלה. בנוסף ניתן למצוא בספר עדכון נרחב על התפקיד של נוגדנים עצמיים המסייעים לאבחון מדויק של מחלות אוטואימוניות רבות. ההתקדמות בנושא הטיפולים הביולוגיים והעידן של התכשירים הבייסמילריים נדון אף הוא בספר זה. ניתן לומר שהספר הזה מכיל מידע חיוני לרופא מומחה צעיר או חוקר – בתחום האימונולוגיה הן הבהיבט הקליני והן המחקרי. חלק מהיבטים אלה מובא בסקירה זו.

## 1. תאי B לימפוציטים והתגובה האוטואימונית:

תאי B לימפוציטים נחשבים לשחקנים מרכזיים במגרש ההתפתחות של מחלות אוטואימוניות. נוסף על כך שהם יצרני הנוגדנים העצמיים על סוגיהם השונים, הם גם מקור חשוב לייצור ציטוקינים דלקתיים. מהתפקידים החשובים של תאי B לימפוציטים חשוב לציין את היותם מציגי אנטיגנים רבים לתאי T לימפוציטים [1-3]. לאחר בליעתם של האנטיגנים לתוך תאי B, הם מעובדים בתוך התא ומוצגים יחד עם המכלול MHCII/BCR/Ags על דופן תאי B לצורך זיהויים על ידי תאי T תהליך שהוא חיוני לשפעולם והתפתחותם של תאי B אוטוריאקטיביים והפרשתם המוגברת של ציטוקינים דלקתיים [4-5]. תהליך הצגת האנטיגנים והקשר ההדדי בין תאי B ותאי T מתווך בחלקו על ידי intracellular adhesion molecules (ICAM-1 and 2) בתאי B. בנוסף הוכח, כי הצגת אנטיגנים יעילה תלויה בין שאר התהליכים בביטוי ובפעילות נאותה של TLR-9 – נתון חיוני להפרשת ציטוקינים דלקתיים על ידי תאי B לימפוציטים. אינטרליקין-6 (IL-6) הוא ציטוקין חיוני להתפתחותו של ה-Germinal Center ולהתפתחותו ויצירתם של התאים מסוג T follicular helper (Tfh), החשובים ליצירתם של תאי B אוטוריאקטיביים בעלי אפיניות גבוהה. הדבר מעיד על החשיבות הרבה של IL-6 בהתהוות התהליך האוטואימוני ויצירתם של נוגדנים

in mood disorders. *Prog Brain Res* 242: 69-96.

3. Flanagan TW & Nichols CD, 2018. Psychedelics as anti-inflammatory agents. *Int Rev Psychiatry* 13: 1-13.
4. Kvam TM, Stewart LH & Andreassen OA, 2018. Psychedelic drugs in the treatment of anxiety, depression and addiction. *Tidsskr Nor Laegeforen* 138(18).
5. Lansky ES & Paavilainen HM, 2017. *Harmal: The Genus Peganum*, Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, 241 pp.

## הפסיפס של אוטואימוניות - סקירת הגורמים החדשים למחלות אוטואימוניות

ערכו וכתבו: פרופ' יהודה שינפלד וד"ר קרלו פריקונה

### Mosaic of Autoimmunity- the Novel Factors of Autoimmune Diseases Revisited

Edited and Written by: Carlo Perricone, Yehuda Shoenfeld

Reviewed by: Zahava Vadasz  
Proteomic and Flow Cytometry Unit, Bnai-Zion Medical Center, The Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel

אוטואימוניות היא תחום רחב ממדים העומד היום כמקצוע בפני עצמו, המתרחב במהירות עצומה שלעיתים קשה להכילה. התרחבות זו קיבלה לאחרונה ביטוי בהוצאה החדשה לאור של הספר לעיל שערכו וחיברו פרופ' יהודה שינפלד יחד עם ד"ר קרלו פריקונה, ובו תרמו מהידע הנרחב שלהם מחברים רבים ממדינות שונות. הספר חשוב מאוד לתחום רפואה זה, מאחר שנפרשת בו סקירה נרחבת של היבטים רבים וחשובים לעולם האימונולוגיה, כגון מנגנוני הוויסות של תאי B לימפוציטים החיוניים למניעת תהליכי דלקת ומחלות אוטואימוניות. בנוסף, הספר מכיל חומר רב על המורכבות של רשת הציטוקינים

משמעותית. עובדה זו העידה על התפקיד החשוב שממלאים תאי B אלה בפיתוחה של מחלות אוטואימוניות, כולל מחלת הזאבת [7-10]. בין גורמי הוויסות הנוספים יש לציין את הנוגדן מסוג IgG4, המוכר ביכולתו להפחית את הביטוי והפעילות של FcεRI על תאי B לימפוציטים ובהיעדר היכולת שלו לקשור ולהפעיל את המשלים. נמצא כי המעבר של תאי B לבטא ולייצר IgG4 מתווך בעיקר על ידי IL-10. הייצור המוגבר של IgG4 הודגם במחקרים רבים כמנגנון בעל חשיבות ויסות במהלך הטיפול באימונותרפיה בחולים הסובלים מאלרגיה. תפקיד נוסף ל-IgG4 הודגם בחולים הלוקים בזיהומים טפיליים דוגמת *Schistosoma Mansoni*. בעבודות אלה הודגם, כי עקב הפרשה מוגברת של IL-10 וכתוצאה מכך – רמה מוגברת של IgG4 – נרשמה היארעות נמוכה של אטופיה [11-13]. בנוסף ל-IL-10 נמצא, כי תאי B מווסתים מפרישים ציטוקין חשוב והוא IL-35. אחד התפקידים החשובים של IL-35 הוא ירידה ביכולת תאי B להציג בעילות אנטיגנים ועל ידי כך להפחית את השגשוג של תאי T, במיוחד בתנאי דלקת חיסונית מוגברת [15]. התפקיד החשוב של תאי B מווסתים הוא תחום חשוב בחקר האוטואימוניות. אפיונה של תת-אוכלוסייה זו והיכולת לשפר את תפקודה, ממשיכים להיות אחד הנושאים הנחקרים ביותר.

### 3. רפואה מותאמת אישית בתחום המחלות האוטואימוניות:

גלוי וידוע כיום לכל הרופאים המטפלים, כי למרות מגוון הטיפולים הקיימים כיום, לא כל החולים מגיבים באופן דומה/שווה לאותם טיפולים. יתירה מזאת, חלק מהטיפולים הקיימים עלולים להסב השפעות לוואי קשות למטופלים, עובדה ההופכת אותם לבלתי נסבלים על ידי החולים. תופעות אלו קשורות לשינויים האישיים ביו החולים השונים, לגורמים אתניים, לשינויים גנטיים/אפיגנטיים ולגורמים סביבתיים. לפיכך, הגישה של "רפואה מדויקת" או "רפואה מותאמת אישית" אומצה בשנים האחרונות גם בגישה הטיפולית למחלות אוטואימוניות. תחום זה עדיין מצוי בחיתוליו: אנחנו עדיין מטפלים בחולים שונים עם

מחלות אוטואימוניות שונות באותם משלבים של תרופות מדכאות חיסון – כמו סטרואידים ותרופות ציטוטוקסיות. לצורך ההתקדמות בטיפולים המותאמים אישית, אנו זקוקים לטכנולוגיות אמיונות ומתוחכמות כדוגמת סמנים גנטיים, סמנים ביוכימיים וסרולוגיים בעלי סגוליות ורגישות גבוהים. סמנים אלו שיוכחו במחקרים נרחבים, יוכלו לעזור לרופאים המטפלים בבחירת משלב הטיפולים המדויקים לחולים המתאימים. גם בעידן הטיפולים הביולוגיים החדשים, הטיפולים ניתנים לעיתים בצורה "עיוורת" מבחינת החולה וסוג מחלתו. אחת הדוגמאות הבולטות הינה התוצאות הסותרות של מתן טיפולי עם נוגד CD20 (מבטרה/ריטוקסימאב) – טיפול סגולי להרס מכוון מטרה של תאי B במגוון מחלות אוטואימוניות, אשר בהן תאי B הם התאים העיקריים והחשובים מבחינת מנגנון התפתחות המחלה [16-19]. דוגמה נוספת היא חוסר התגובה המספקת או התפתחות נוגדנים סגוליים כנגד התרופות מקבוצת חוסמי ה-TNF בקרב חולי דלקת מפרקים שגרונתית [20]. תוצאות אלו מרמזות על מנגנוני היווצרות מחלה שונים בקרב חולים שונים וקבוצות ממוצא אתני שונות. נוגדנים עצמוניים הידועים והמוכרים כיום בתחום האבחון של מחלות אוטואימוניות שונות מאפשרים לסווג את החולים השונים לתת קבוצות שונות, וכך ניתן לאפיין קבוצות אלו טוב יותר ולנסות ולהתאים להם טיפולים מדויקים יותר [21]. אולם עדיין חסרים לנו כיום סמנים שיהיו בצורה טובה יותר את תת הקבוצה של המחלות השונות ובצורה זו יאפשרו לנו לנבא בצורה טובה יותר את מהלך המחלה, ובאופן זה יאפשרו בחירת טיפול מדויקת וטובה יותר. בין סמנים אלו, ניתן למצוא את ה-SNP (Single Nucleotide Polymorphism), רצפי RNA מקודדים וכן סמנים אפיגנטיים – כולם נמצאים כיום בתהליכי מחקר נמרצים לצורך זיהויים, אפיונם והגדרת המשמעות הקלינית שלהם.

### 4. תרופות ביולוגיות ו-Biosimilar:

בעידן שבו מופיעות חדשות לבקרים תרופות ביולוגיות חדשות, קיימת בעיה כלכלית משמעותית: מאחר שמחירן של תרופות אלו יקר מאוד,

עקב עלויות פיתוח גבוהות, נאלצים חולים רבים לוותר על הטיפול בתרופות אלו [23]. לכן, במקביל, מתפתח בשנים האחרונות פיתוח נמרץ של תרופות Biosimilar, אשר מחד גיסא, יעילותן דומה לזו של התרופות המקוריות והשפעות הלוואי שלהן אינן מרובות יותר מאלו של התרופות המקוריות, ומאידך גיסא, מחירן נמוך בהרבה. בין תרופות חדשות אלו, ניתן למצוא Biosimilar לתרופות ותיקות כמו נוגדי TNF ("abda", "Remsima", "Benepali", "Inflectra") [24-26], וכן לריטוקסימאב ("מבטרה"). Biosimilar מוגדר כתרכובת אשר מבחינת הפרמקוקינטיקה, הפרמקודינמיקה, היעילות ופרופיל הבטיחות שלה, היא דומה לחלוטין לתרכובת המקור. במחקר קליני רב נכללים – PLANETRA, נבחנה היעילות והבטיחות של הטיפול ב-Biosimilar של תרופות נוגדות TNF. במחקר זה, הוכחה יעילות הטיפול בתרופות חדשות אלו באירופה, והוא הורחב כעת גם לארה"ב. חשוב לציין כי תרופות Biosimilar שמאושרות לטיפול קליני על ידי הרשויות, אינה בהכרח יעילה יותר או יעילה פחות מהתרופה המקורית, אלא בעלת פרופיל בטיחות זהה או עדיף על פני תרכובת המקור (Bio-Originator). גם בתחום של עוררות מערכת החיסון של המטופל כנגד התרכובות החדשות – כלומר, ייצור נוגדנים סגוליים כנגד התרכובת, תרופות ה-Biosimilar אינן נחותות יחסית לתרכובות המקור [27]. לכן, ההערכות הן שלמרות ששוק התרופות והפיתוח של תרופות Biosimilar הוא עדיין צעיר, הרי שבעתיד הלא רחוק נראה קצב מואץ של פיתוח תרכובות נוספות בתחום זה.

### 5. תרכובות קטנות (Small Molecules):

#### ממכבות TK (Tyrosine Kinase Inhibitors-TKI):

תרכובות אלו, הממוענות לעיכוב ודיכוי של תרכובות מוליכות סיגנל תוך תאיות, הפכו בשנים האחרונות לאפשרות טיפולית פומית מועדפת לחולים במחלות אוטואימוניות. התרופה הראשונה שפותחה בקבוצה זו היא Tofacitinib – תרופה המעכבת את התרכובת JAK3 לחולי דלקת מפרקים שגרונתית. הצורך בפיתוח קבוצת תרופות זו התעורר עקב ההבנה שמתן

- disrupted cytokine production of B cells from patients with active rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2018; 48:194-203.
7. Mauri C, Gray D, Mushtaq N & Londe M, Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J Exp Med* 2003; 197: 489-501.
  8. Kessel A, Haj T, Peri R & al, Human CD19+CD25 high B regulatory cells suppress proliferation of CD4+ T cells and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T-regulatory cells. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 670-7.
  9. Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F & al, CD19+CD24highCD38high B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic lupus erythematosus. *Immunity* 2010; 32:129-40.
  10. Vadasz Z, Peri R, Eiza N & al, The expansion of CD25highIL-10highFoxP3high B regulatory cells is in association with SLE disease activity. *J Immunol Res* 2015;1-6.
  11. Akdis CA, Blesken T, Akdis M & al, Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.
  12. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y & al, IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998;160:3555-61.
  13. van de Veen W, Barbara Stanic B & al, IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1204-12.
  14. Su LC, Liu XY, Huang AF & Xu WD, Emerging role of IL-35 in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 665-673.
  15. Shen P, Roch T, Lampropoulou V & al, IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature* 2014; 507(7492):366-370.
  16. Schok NJ, Personalized medicine: time for one-person trial. *Nature* 2015; 520: 609-611.
  17. Smolen JS & Aletaha D, Rheumatoid Arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11:276-289.

רחוק אפשרות טיפולית מבטיחה למגוון מחלות אוטואימוניות.

פרקים נוספים בספר נושאים בחובם מידע חשוב ומגוון נוסף בתחום ההולך ומתרחב של אוטואימוניות. לדוגמה: גנטיקה/אפיגנטיקה במחלות אוטואימוניות, ויטמין D ותזונה במחלות אוטואימוניות וכדומה. תבחינים אבחוניים חשובים מאוד בכל הליך אבחון, החלטה טיפולית ומעקב אחר תגובה טיפולית בחולים. לכן חשיבותם הולכת ומתעצמת ככל שהבנה של המנגנונים השונים, אפשרויות הטיפול והמעקב גדלה והולכת. החידושים וההתפתחות בתחום זה של אבחון, גדלים ומתפתחים, ולכן הוקדש לכך פרק מיוחד בספר.

לסיכום, ספר זה פותח צוהר לתחום האוטואימוניות המודרנית, וככזה הוא מכיל את הידע והעדכונים הנרחבים ביותר, כך שיענו על צרכיהם של כל המתעניינים בתחום חשוב זה.

#### זוהבה ודס

היחידה לפרוטאומיקה ופולוציטומטריה, המרכז הרפואי בני ציון, חיפה. הפקולטה לרפואה רפפורט, הטכניון, חיפה

#### ביבליוגרפיה

1. Choi SC, Morel L. B cell contribution of the CD4+T cell inflammatory phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*; 2017; 50:37-41.
2. Chan O, Shlomchik MJ. A new role for B cells in systemic autoimmunity: B cells promote spontaneous T cell activation in MRL-lpr/lpr mice. *J Immunol* 1998; 160:51-59.
3. Forestier A, Guerrier T, Jouvray M & al, Altered B lymphocyte homeostasis and functions in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 244-255.
4. Zaretsky I, Atrakchi O, Mazor RD & al, ICAM's support B cell interactions with T follicular helper cells and promote clonal selection. *J Exp Med* 2017; 214: 3435-3438.
5. Von Borstel A, Sanders JS, Rutgers A & al, Cellular immune regulation in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 413-421.
6. Fleischer S, Ries S, Shen P & al, Anti-IL6 signaling therapy rebalances the

תרופות ביולוגיות במתן לתוך הווריד לחולים אלו, עקב גודלן של התרכובות הביולוגיות, גורע מאוד מאיכות חייהם של המטופלים, עקב הצורך בהגעה למרפאות מיוחדות והסבל הכרוך בצורת המתן. לכן, פותחו תרכובות קטנות המוכוונות כנגד תרכובות מוליכות סיגנל תוך-תאיות ובמיוחד כנגד קבוצת הטירוזין-קינאזות (Tyrosine-kinases). טירוזין קינאזות הן אנזימים העוברים זרחון לאחר קישור ציטוקין לקולטן שלו על גבי קרום התא, ובאופן זה, אנזימים אלה מעורבים בתהליכי דלקת. בחקר גנום רב אוכלוסין (GWAS) נמצא מספר רב של טירוזין-קינאזות אשר מעורבות בתהליכי הפתוגנזה של מחלות אוטואימוניות, כמו דלקת מפרקים שגרונתית: כמו Spleen Tyrosine Kinase (SyK), Bruton Tyrosine Kinase (BTK), Janus Tyrosine Kinase (JAK) ועוד. לפיכך, החל בשנים האחרונות תהליך פיתוח מואץ למציאת תרכובות קטנות המעכבות טירוזין-קינאזות אלו. ניסויים קליניים נרחבים על אוכלוסיית חולי דלקת מפרקים שגרונתית החלו על מנת לבדוק יעילות ובטיחות של תרכובות קטנות המעכבות JAK. ניסויים אלו הוכתרו בהצלחה רבה, והתרכובת הראשונה שאושרה לטיפול בחולי דלקת מפרקים שגרונתית הייתה Tofacitinib החל משנת 2012. תרכובת זו מעכבת באופן סגולי את JAK3 והיא ניתנת פומית לחולים אלו. מספר מחקרי שלב III שנבדקה בהם היעילות והבטיחות של תרכובת זו בוצעו על מספר גדול של חולי דלקת מפרקים שגרונתית. במחקרים אלו נמצא כי ל-Tofacitinib עם או ללא מתוטרקסאט היה יתרון ברור על פני קבוצת מטופלי אינבו. השיפור כתוצאה מהטיפול היה מהיר ומשמעותי [28,29]. מבחינת השפעות הלוואי, נמצא כי השכיחות ביותר היו נאזופארינגיטיס, עלייה ברמות הכולסטרול, תפקודי כבד וקריאטינין, ירדה בספירת הנייטרופילים ואנמיה [30]. פורסמו בנוסף מספר דיווחים בודדים על זיהומים מזדמנים (אופורטוניסטיים) כתוצאה מטיפול בתרכובת זו. יש כעת מספר מחקרים קליניים נוספים של תרכובות אחרות ממשפחת מעכבי הטירוזין קינאזות להוריות נוספות. חלקם פורסמו לא מכבר וחלקם עדיין מתנהלים. נראה לפיכך, שתרכובות אלו יהיו בעתיד הלא

- healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2011; 33:2029-2037.
27. Ben-Horin S, Yavazori M, Benhar I & al, Cross-immunogenicity: antibodies to Infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognize the biosimilar Remsima. *Gut* 2016; 65:1132-1138.
28. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K & al, Janus Kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheumatol Dis* 2013;72:iii111-115.
29. Nakayamada S, Kubo S, Iwata S & tanaka Y, Chemical JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2215-2225.
30. Ursini F, Russo E, Ruscitti P & al, The effect of non-TNF-targeted biologics and small molecules on insulin resistance in inflammatory arthritis. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 399-404.
- autoimmune diseases. *Trends Mol Med* 2011;17:714-724.
23. Felten R, Dervovic E, Chasser F & al, The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for systemic lupus erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 781-790.
24. Blair HA & Deeks ED, Infliximab biosimilar (CT-P13); Infliximab-dyyb): A review in autoimmune inflammatory diseases. *BioDrugs* 2016; 30: 469-480.
25. Goel N & Chance K, Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 187-197.
26. Gu N, Yi S, Kim TE, Kim J & al, Comparative pharmacokinetics and tolerability of branded etanercept (25mg) and its biosimilar (25mg): a randomized, open-label, single-dose, two-sequence, cross-over study in
18. Pozsay J, Szekanez Z & Sarmay G, Antigen specific immunotherapies in rheumatic diseases. *Nat. Rev Rheumatol* 2017; 13:525-537.
19. Wolfe RM & Ang DC, Biologic therapies for autoimmune and connective tissue diseases. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37:283-299.
20. Doria A, Cervera R, Gatto M & al, The new targeted therapy in systemic lupus erythematosus: Is the glass half-full or half-empty. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 1119-1124.
21. Bossen L, Gerussi A, Lygoura V & al, Support of precision medicine through risk-stratification in autoimmune liver diseases-histology, scoring systems, and non-invasive markers. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 854-865.
22. Hedrich CM & Tsokos GC, Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other

כרוניקה

טיפולם ביולוגיים באמצעות תאי T אינם נפגעים מהקרנות



שילוב של שלוש השיטות המקובלות לטיפול בלוקים בסרטן, כלומר, ניתוח, הקרנות וכימותרפיה, שיפרו בשנים האחרונות את הישרדות החולים. עם ההתפתחות הנוספת של שיטות טיפול חיסוניות בעזרת תאי T בסרטן, יכולים הרופאים להוסיף גם גישה זאת לטיפולים. עם זאת, תוצאות מחקרים קודמים הצביעו על כך שהקרנות עלולות לפגוע בתאי T, והעלו חשש כי שילוב של טיפול חיסוני והקרנות יהיה בלתי יעיל.

ארינה וחב' חקרו תופעה זאת בעכברים הלוקים בשאתות, בשלבים שתאי T כבר הסתננו לתוכן. החוקרים מצאו, כי לא רק שהתאים שרדו הקרנות מקומיות, אלא שהם אף שמרו על פעילות נוגדת שאתות ברמה גבוהה. המחברים סבורים כי הסיבה לכך היא תכנות מחדש של תאי T, המתוגבר על ידי הסביבה הקרובה של השאתות. המחברים סבורים, כי אם שאתות בני אדם יתנהגו בצורה דומה, אזי אפשר לצפות לשילובים נוספים יעילים בטיפול בלוקים בסרטן (Nat Commun 2019;10: 3959).

איתן ישראלי

ארינה וחב' חקרו תופעה זאת בעכברים הלוקים בשאתות, בשלבים שתאי T כבר הסתננו לתוכן. החוקרים מצאו, כי לא רק שהתאים שרדו הקרנות מקומיות, אלא שהם אף שמרו על פעילות נוגדת שאתות ברמה גבוהה. המחברים סבורים כי הסיבה לכך היא תכנות מחדש של תאי T, המתוגבר על ידי הסביבה הקרובה של השאתות. המחברים סבורים, כי אם שאתות בני אדם יתנהגו בצורה דומה, אזי אפשר לצפות לשילובים נוספים יעילים בטיפול בלוקים בסרטן (Nat Commun 2019;10: 3959).

כרוניקה

ניסוי שלב 3 בתרכיב נגד סלמונלה טיפי



החיידיק סלמונלה טיפי הוא גורם תחלואה נפוץ במדינות בעלות הכנסה נמוכה ובינונית. תרכיב חדש שאושר על ידי ארגון הבריאות העולמי, הוכח כיעיל בניסויים בבני אדם. שאקיה וחב' ביצעו ניסוי בשלב 3, אקראי ומבוקר בתרכיב זה באזור אנדמי בנפאל. סך הכול, 10,000 ילדים בגילים 9 חודשים עד 16 שנים קיבלו תרכיב סלמונלה ומספר זהה קיבלו תרכיב נגד מנינגוקוקוס קבוצת בקרה. במשך זמן מעקב של שנתיים, לקו בקבוצת הניסוי שבעה נכללים במחלת חום טיפואידית (79 חולים ל-100,000 שנות אדם) ובקבוצת הבקרה 38 נכללים במחקר (428 ל-100,000 שנות אדם). יעילות התרכיב שחושבה הייתה 81.6%. בקבוצת הניסוי בחצי

איתן ישראלי

שנה ראשונה נצפו 61 אירועים של השפעות לוואי קשות ובקבוצת הבקרה 71 השפעות לוואי. השפעות הלוואי כללו חום בשיעור של כ-5% בשתי הקבוצות, בשבוע הראשון לאחר החיסון. במעקב אחר סרולוגיה בדם הנכללים נמצא, כי בתת-קבוצת הניסוי הייתה הגדלה של פי 4 בכייל הנוגדנים לאנטיגן v בקרב 99% מהנבדקים, ובקבוצת הבקרה נמצאה הגדלה רק בקרב 2% מהנבדקים. המחברים מסיקים, כי זריקה אחת של תרכיב יעילה ואימונוגנית במניעת טיפואיד בקרב ילדים נוער (NEJM 2019;381:2209).