

הנחיות קליניות

קווים מנחים: אבחון וטיפול בשחפת חבויה (LTBI)



נכתב על-ידי:

ד"ר דניאל בן דיין
ד"ר בנימין פוקס
ד"ר אמיר בר שי

בשם:

האיגוד הישראלי לרפואת ריאות

יולי 2020

תוכן העניינים:

1	1. מבוא
2	2. הגדרות קבוצות היעד לבדיקת סקר לשחפת חבויה
6	3. אבחון שחפת חבויה
11	4. טיפול בשחפת חבויה
14	5. מקורות

1. מבוא

שחפת (TUBERCULOSIS או TB) היא המחלה המדבקת הנפוצה ביותר בעולם. בשנת 2017, ארגון הבריאות העולמי (WHO) דיווח על 10.4 מיליון מקרים של חולים חדשים בשחפת פעילה - כשליש מהאוכלוסייה העולמית נמצאת במצב של שחפת חבויה (1).

בדומה למדינות מערב אירופה, ישראל היא מדינה הסובלת משכיחות נמוכה של שחפת. אולם, עם גלי העלייה וההגירה של מהגרי עבודה ממדינות אנדמיות, השתנתה התמונה. על-פי נתוני משרד הבריאות הישראלי 80% מהחולים החדשים נולדו מחוץ לישראל, וכ-50% מכלל החולים המדווחים אינם אזרחי ישראל (2).

בשנת 1997, הוקמה בישראל התכנית הלאומית למיגור השחפת עם תשתית שירותי בריאות ייחודית, הכוללת מרפאות קהילתיות (מלש"חים), מחלקת אשפוז ייעודית לטיפול בשחפת, ומעבדות לבידוד והגדרת רגישות לחיידק. במסגרת התכנית, הטיפול ניתן בהשגחה ישירה (Directly Observed Therapy, DOT) ללא עלות למטופל. התכנית זכתה להצלחה והביאה לירידה משמעותית במספר החולים החדשים: מ-10/100,000 בשנת 1997 ל-3.5/100,000 בשנת 2017 (2).

שחפת חבויה (Latent Tuberculosis Infection - LTBI), הוא מצב בו אדם נחשף לחיידקי שחפת (מיקובקטריום טוברקולוזיס MTB), ולא מפתח מחלת שחפת פעילה. כתוצאה מחשיפת האנטיגנים של MTB, יש תגובה חיסונית תאית מתמשכת, ללא כל תופעה קלינית של שחפת פעילה (מה שמגדיר מצב זה כשחפת חבויה/סמויה/לטנטית). אנשים עם LTBI אינם מדבקים, אך הם בסיכון לפתח מחלת שחפת פעילה. כ-5% עד 10% מהאנשים עם LTBI ייפתחו מחלה שחפת פעילה בחייהם. ברוב המקרים, המחלה תפתח בחמש השנים הראשונות לאחר ההדבקה. יש לציין, כי הסיכוי לפתח מחלה פעילה תלוי במספר גורמים, שהחשוב מבניהם הוא מצבו האימונולוגי של המארח (3).

בניגוד לשחפת פעילה שבה לרוב האבחנה מבוססת על תסמינים, מימצאים הדמייתיים והוכחה בקטריווגית / היסטו פתולוגית, האבחנה של שחפת חבויה מבוססת על זיהוי התגובה האימונולוגית של הנחשף על-ידי בדיקות עוריות (בדיקת מנטו) או בדיקת דם (IGRA: Interferon Gamma Release Assay). פרשנות הבדיקות תלויה במצבים שונים השייכים לנחשף או לסוג המחלה של המדבק, כאשר המטרת הסופית היא זיהוי אנשים שירויחו מטיפול מניעתי.

מטרת המסמך היא לספק "כלים אבחנתיים וטיפוליים" לצוותי המטפלים בנושא, ולהציג את ההמלצות של האיגוד הישראלי לרפואת ריאות. המסמך מתייחס למצב השחפת במדינת ישראל ונכתב על-ידי צוות רופאים העוסקים בשחפת בפרקטיקה היומיומית, לאחר סקירת ספרות בינלאומית והתאמתה למדינת ישראל.

2. הגדרת קבוצות היעד לבדיקת סקר לשחפת חבויה (טבלה 1)

כללי:

- יש לבצע בדיקת סקר לגילוי שחפת חבויה באוכלוסיות ספציפיות בלבד (להלן 'קהל היעד').
 - קהל היעד מוגדר כאוכלוסייה, אשר בה קיים סיכון מוגבר לפתח מחלה פעילה או לחלופין אנשים המבצעים את הבדיקה בשל דרישה רגולטורית.
 - קהל היעד מחולק לפי שני קריטריונים:
 - הסיכון להידבק בשחפת (Likelihood to be infected).
 - הסבירות להתקדם למחלה פעילה (Risk to progress).
- רמת הסיכון להידבק בשחפת תלויה במידת החשיפה לחולה עם שחפת פעילה ורמת הסיכון להתקדמות למחלה פעילה תלויה בתחלואה ובגילו של הנבדק. בכל קריטריון, רמת הסיכון יכולה להיות נמוכה, בינונית או גבוהה (במקרים שבהם אדם משתייך לשתי קבוצות סיכון יש 'להחמיר' את הסטטוס על-פי הקריטריונים (5,4)).
- מטרת בדיקת הסקר היא זיהוי האוכלוסייה הסובלת משחפת חבויה במטרה לטפל בה, ובכך להפחית את הסיכון לפתח מחלה פעילה. **ההחלטה לערוך בדיקת סקר לפרט ספציפי היא רק כאשר קיימת החלטה לטפל בו.**
- ההמלצות כאמור מתייחסות לאוכלוסייה הכללית של מדינת ישראל, בה התחלואה נמוכה 3.5/100.00 בשנה.

1. מגעים

- מדובר באנשים שנחשפו לחולה שחפת פעילה. יש לאפיין את חומרת המגע 'הדוק' ולא 'הדוק' על-פי שני עקרונות מרכזיים: אופי המחלה והקירבה לחולה. 'מגע הדוק' מוגדר כאשר שני הצירים מתקיימים (4).
- אופי המחלה:** שחפת מדבקת, בעיקר כאשר יש פוטנציאל לפיזור טיפתי, דהיינו, בחולה שחפת פעילה בדרכי הנשימה לרבות, ריאתית, לרינגיאלית, ופרינגיאלית. פוטנציאל ההדבקה גבוה יותר כאשר משטח הכיח חיובי ל-ACID FAST BACILLI, או כאשר קיימת קביטציה בריאה בהדמייה של החולה.
 - קרבה לחולה:** סיכון ההדבקה עולה, ככל שמשך החשיפה לאדם הסובל משחפת פעילה עולה. ההגדרה לחשיפה משמעותית לצורך הדבקה היא היות האדם שותף לאותו חלל אוויר סגור למשך לפחות 8 שעות במצטבר*
- למרות שקיים מרכיב סובייקטיבי משמעותי, על-פי הקריטריונים הנ"ל וכן, על-פי שיקול דעת קליני, ניתן להגדיר כל מגע פוטנציאלי כ-'הדוק' או 'לא הדוק'. האחריות לבירור המגעים מוטלת על לשכת הבריאות המחוזית של המקרה. במקרה של חשיפה בתוך בית חולים, בירור המגעים מתבצע לפי נהלי בית החולים ונהלי משרד הבריאות. ניתן בהחלט להיעזר בלשכת הבריאות המחוזית, גם במקרה זה.

המלצת הוועדה

יש לבצע בדיקת סקר בכל אדם המוגדר 'מגע הדוק' ובבני משפחה המתגוררים עם החולה. יש לכלל 'מגע הדוק' סיכון גבוה להידבק בשחפת וסבירות משתנה (על-פי המצב הבריאותי של המטופל) להתקדמות למחלה פעילה.

*הגדרת החשיפה "8 שעות במצטבר" כמגע הדוק, היא הגדרה ספציפית למדינת ישראל. בספרות הבינלאומית, הזמן המקובל הוא של 15 שעות בשבוע. אך יש להתייחס בכל מקרה לגופו ולהפעיל שיקול דעת קליני.

2. מהגרים ממדינות הסובלות מתחלואה של שחפת

אוכלוסייה זו מוגדרת כמהגרים שהגיעו ממדינה בה שכיחות התחלואה היא מעל 100/100,000. ניתן למצוא את שכיחות התחלואה בכל מדינה באתר ה-WHO שנמצא ב-<http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en>.

בישראל, על-פי חוזר מנכ"ל 2012, מהגרים ממדינות עם שכיחות גבוהה לשחפת מבצעים תבחין טוברקולין וצילום חזה, בהקדם האפשרי, לאחר הגעתם לארץ. במקרה של אנשים ללא ביטוח רפואי, ניתן להפנותם למחלקת שחפת ואיידס לבקשת מימון הטיפול והבירור (6).

שתי נקודות לציון:

- א. ב-5 השנים הראשונות ממועד ההגירה, הסיכון לפתח שחפת פעילה גבוה יותר (7).
- ב. במדינות גדולות תיתכן שכיחות תחלואה שונה, במחוזות שונים (כגון סין).

המלצת הוועדה

יש לבצע בדיקת סקר בכל אדם המוגדר 'מהגר ממדינה בת תחלואה גבוהה לשחפת', בהקדם האפשרי. סיכון בינוני להידבקות בשחפת וסבירות משתנה להתקדמות למחלה פעילה (על-פי המצב הבריאותי של המטופל).

3. חולים הסובלים מכשל אימוני חמור או מועמדים לטיפול מדכא של מערכת החיסון

עיקר החולים עם כשל חיסוני בציר תאי-T או תאי ה-MACROPHAGES נמצאים בסיכון מוגבר לפתח שחפת פעילה. לרבות, חולי HIV, מועמדים להשתלה, מושתלי איברים או אנשים המטופלים בתכשירי ANTI TNF. חולים המטופלים בטיפול ביולוגי אחר מדכא חיסון. יש לעיין בעלון התרופה ובספרות הרפואית העדכנית - כל מקרה לגופו (8-9).

המלצת הוועדה

יש לבצע בדיקת סקר בכל אדם המוגדר 'כשל אימוני חמור' סיכון בינוני עד גבוה להידבקות בשחפת, סבירות גבוהה להתקדמות למחלה פעילה.

4. חולים הסובלים מכשל אימוני שאינו חמור

חולי דיאליזה (שאינם מועמדים להשתלת כלייה), סיליקוזיס, חולים הנוטלים קורטיקוסטרואידים סיסטמיים מעל 15 מ"ג פרדניזון (או דומים) למשך מעל חודש.

יש לציין, כי חוסר מידע על אוכלוסיית החולים האונקולוגיים / והמטוראונקולוגיים ככלל, אלא אם קיים חוסר בציר תאי T מעצם מחלתו או מטיפול במחלתו.

קיים, לעיתים קרובות, פוטנציאל ל-DRUG INTERACTION בקרב אוכלוסייה זו, והפרוגנוזה הכללית של מטופלים אלו אינה טובה.

בכל מקרה לגופו, יש לשקול את היתרונות והחסרונות לביצוע בדיקת סקר לשחפת חבויה (10).

המלצת הוועדה

יש לבצע בדיקת סקר בכל אדם המוגדר 'כשל אימוני לא חמור' סיכון נמוך להידבקות בשחפת, סבירות בינונית להתקדמות למחלה פעילה.

5. אוכלוסיות מיוחדות

אוכלוסיות כגון אסירים, תלמידי פנימיות, מכורים לסמים, מחוסרי בית וכדומה.

המלצת הוועדה

אין לבצע בדיקת סקר לאדם המוגדר 'אוכלוסיות מיוחדות'.
סיכון נמוך להידבקות בשחפת, סבירות נמוכה עד בינונית להתקדמות למחלה פעילה.

6. עובדי בריאות

אוכלוסייה זו דורשת התייחסות מיוחדת ממספר היבטים ואינה אוכלוסייה אחידה.

- א. אוכלוסייה זו חשופה לבדיקות חוזרות ולכן, קיימות הזדמנויות רבות לבדיקה חיובית כוזבת (FALSE POSITIVE) (11-13).
- ב. מדובר לרוב, באוכלוסייה בריאה ללא סיכון מוגבר לפתח שחפת פעילה, עקב כשל אימוני כזה או אחר.
- ג. בישראל קיימות כיום מעט הזדמנויות להידבק בשחפת במקום העבודה היות וישראל היא מדינה עם תחלואה נמוכה של שחפת.
- ד. קיימת וריאביליות רבה במידת החשיפה של עובדי בריאות. לדעת הוועדה, ניתן לחלק את עובדי הבריאות לשתי קבוצות על-פי הסיכון להידבקות בשחפת:
 - סיכון בינוני להידבקות בשחפת עובדי בריאות שנמצאים במגע עם חולי שחפת ו/או חשופים להפרשות העשויות להכיל את חיידקי השחפת (מדרכי הנשימה) כולל במעבדה. עובדי בריאות מקבוצה זו צריכים להיות במעקב לשחפת חבויה.
 - סיכון נמוך להידבקות בשחפת עובדי בריאות מתחומי מנמ"ש, לוגיסטיקה, הנהלה וכו'. עובדי בריאות מקבוצה זו אינם צריכים להיות במעקב שחפת חבויה אך על הרופא המטפל להפעיל שיקול דעת בנדון.
- ה. קיימת הוראה רגולטורית לביצוע בדיקת סקר בעובדי בריאות (13-14).

המלצת הוועדה

יש לבצע בדיקת סקר לאדם המוגדר 'עובדי בריאות' על-פי ההנחיות הבאות:
סיכון נמוך עד בינוני להידבקות בשחפת, סבירות נמוכה להתקדמות למחלה פעילה.

- א. יש לבצע בדיקת סקר לכל אדם המתחיל לעבוד במערכת הבריאות. מטרת הבדיקה היא למנוע כניסה לעבודה של אנשים הסובלים משחפת פעילה ולאפשר בדיקת סטטוס וניטור במידה של חשיפה.
- ב. יש לבצע בדיקות סקר חוזרות לעובדי בריאות הנמצאים במסגרת עבודתם במגע עם חולי שחפת, או במגע עם הפרשות המכילות חיידקי שחפת בלבד, זאת, במידה שבדיקת הסקר הראשונה הייתה שלילית.
- ג. אם בדיקת הסקר בקבלה לעבודה הייתה שלילית, אין לבצע בדיקות סקר חוזרות בעובדי בריאות שאינם נכללים בסקטורים המוזכרים לעיל.
- ד. אין לבצע בדיקת סקר חוזרת בעובד בריאות עם בדיקת תבחין עורי לשחפת חיובי בקבלתו או לאחר קבלת קורס שלם של טיפול מונע לשחפת חבויה.
- ה. עובד בריאות אשר נחשף למקרה שחפת מדבקת לפי ההגדרה לעיל, יש להתייחס אליו כמו "למגע הדוק". למרות זאת יצוין, כי לרוב המגע עם החולים אינו "מגע הדוק".

7. אוכלוסיות אחרות

אדם שאינו נמצא בקבוצות 1-6 דלעיל.

המלצת הוועדה

אין לבצע בדיקת סקר לאדם המוגדר 'אוכלוסיות אחרות', אלא אם נדרש על-ידי הרגולטור. סיכון נמוך להידבקות בשחפת, סבירות נמוכה להתקדמות למחלה פעילה.

טבלה 1: קבוצות היעד לבדיקות סקר לשחפת חבויה

קבוצה	סיכון להידבקות בשחפת	סבירות להתקדמות למחלה פעילה	ביצוע בדיקת סקר LTBI
מגעים	גבוה	משתנה	כן
מהגרים ממדינות ברות תחלואה גבוהה	בינוני	משתנה	כן
כשל חיסוני חמור	בינוני	גבוהה	כן
כשל חיסוני לא חמור	נמוך	בינונית	כן
אוכלוסיות מיוחדות	נמוך	נמוכה-בינונית	לא
עובדי בריאות	נמוך	נמוכה	כן
אוכלוסיות אחרות	נמוך	נמוכה	לא

*משתנה = על-פי מצבו הבריאותי של הנבדק

3. אבחון שחפת חבויה (LTBI)

בדיקת סקר ל-LTBI

לא קיים אמצעי אבחון 'תקן זהב' (GOLD STANDARD) לשחפת חבויה.

מטרת הבדיקה לאבחון LTBI היא לזהות אנשים הנמצאים בסיכון מוגבר להתפתחות שחפת פעילה (TB), אשר יפיקו תועלת מטיפול מניעתי. לכן, **ההחלטה לביצוע בדיקה מניחה מראש שבמידה והבדיקה היא חיובית האדם יקבל טיפול.**

קיימות שתי בדיקות לאבחון LTBI: תבחין עורי עם טוברקולין (TST) ובדיקת דם למשחררי אינטרפרון גמא (IGRA). שתי הבדיקות מספקות מידע מקיף ובלתי מושלם על תגובת המערכת האימונולוגית התאית לחיידקי מיקובקטריה. יש לציין, שהרגישות של שתי הבדיקות נמוכה במטופלים עם פגיעה במערכת החיסונית (8,15,16).

1. תבחין עור טוברקולין (TST)

תבחין עורי עם טוברקולין שימש שנים רבות כמבחן היחיד עבור אבחנה של LTBI למרות שהרגישות והסגוליות שלו אינן גבוהות. תבחין עור טוברקולין מוכר בשמות רבים כולל TST, מנטו, MANTOUX, PPD. בדיקה זו **אינה** יכולה לשמש כבדיקת אבחון לשחפת פעילה (בדיקת אבחון לשחפת פעילה היא אבחון מיקרוביולוגי).

א. **שיטה:** מזריקים לתוך העור (INTRADERMAL) חמש יחידות של טוברקולין שהוא חלבון מטוהר (purified protein derivative) מתרביות של MTB. לאחר שעות, מודדים ומדווחים על **התקשות מקומית** (אינדורציה) במ"מ. יש לציין, שאדמומיות איננה נחשבת כתגובה ואין למדוד את קוטר האודם.

ב. **פיענוח** תוצאות תבחין 'חיובי' או 'שלילי' נעשה על-פי האוכלוסייה הנבדקת, המערכת החיסונית של הנבדק וקירבת הנבדק לחולי שחפת פעילים (טבלה 2).

ג. רגישות התבחין היא 77% והספציפיות נעה בין 59%-97%.

ד. קיימת אבחנה חיובית כוזבת (False Positive) לאחר חיסון ב-BCG*, זיהום על-ידי מיקובקטריום שאינם שחפתיים או שגיאה במדידת תוצאת התבחין (בד"כ מדידת אודם במקום מדידת ההתקשות העורית).

ה. קיימת אבחנה שלילית כוזבת (False Negative) בעיקר, בילדים וקשישים, מטופלים עם אנרגיה, חולים הסובלים מדיכוי מערכת החיסון או מהפרעה בתפקוד הלימפוציטים.

*אוכלוסייה מחוסני BCG:

בישראל קיימות כיום אוכלוסיות מסוימות שבהן קיים שיעור גבוה של מחוסנים ב-BCG:

- ילידי ישראל שנולדו עד שנת 1974
- ילידי ישראל ממוצא אתיופי
- עולים מברה"מ לשעבר
- אחרים שלהם יש תיעוד בפנקס החיסונים ו/או קיימת צלקת מתאימה בגופם.

הסבר על צורך בתבחין עורי (TST) דו-שלבי

ישנם אנשים עם שחפת חבויה, שעלולים להיות בעלי תגובה שלילית ב-TST בשל חוסר תגובה מספקת של המערכת האימונית ולכן, מומלץ לבצע תבחין דו שלבי.

תבחין העור השני, המבוצע לאחר 2-3 שבועות, עשוי לעורר או להגביר את יכולת התגובה של המערכת האימונולוגית, ולהפוך את התבחין לחיובי (BOOSTING PHENOMENON). לפיכך, מקובל לבצע בדיקה דו שלבית במקרים בהם הבדיקה הראשונה שלילית וזאת, על-מנת להעלות את רגישות הבדיקה.

טבלה 2: תוצאות חיוביות לתבחין טוברקולין על-פי סך התגובה לאוכלוסיות שונות

התקשות (אינדורציה) <= 5 מ"מ	התקשות <= 10 מ"מ	התקשות <= 15 מ"מ
נשא של נגיף HIV	הגירה לפני פחות מ-5 שנים ממדינה אנדמית	אנשים ללא גורם סיכון לשחפת
מגע קרוב עם חולה שחפת	מזריקי סמים עובדים במקומות עם גורמי סיכון גבוה (בתי כלא, בתי חולים, מעבדות)	
שינויים פיברוטיים בבדיקת רנטגן המתאימים לשחפת ישנה	מטופל עם גורם סיכון כגון סיליקוזיס, סוכרת, טיפול קורטיקוסטראידים, אי-ספיקת כליות, כריתת קיבה, מחלות המטולוגיות ממאירות (לויקמיה, לימפומה)	
חולה מושטל או מדוכאי חיסון מועמד לטיפול ב-Anti TNF או לטיפול ביולוגי אחר*	ילדים בני פחות מ-4 שנים, תינוקות או מתבגרים הנחשפים לגורמי סיכון	

*ניתן להיעזר ב-expert opinion. בדיקת מנטו חיובית (<= 5 מ"מ) אבחנתית, ללא צורך בבדיקת אבחון אחרת.

2. מבחני שחרור אינטרפרון גמא (IGRAs)

לאחר חשיפת המארח ל-MTB, קיימת הפעלה של המערכת האימונית התאית, לשחרור אינטרפרון גמא (IFN- γ) מלימפוציטים מסוג T helper CD4 וממונוציטים. בבדיקת IGRAs הלימפוציטים והמונוציטים של הנבדק נחשפים בתנאי מעבדה לאנטיגנים של שחפת, ונמדדת רמת התגובה שלהם (17).

ישנם שני סוגים זמינים של בדיקות: QuantiFERON-TB (QFT-GIT) ו-T-SPOT.

מבחן הקאונטיפרון גולד אין טיוב (QFT-GIT) בודק את כמות ה-IFN גמא המופרשת על-ידי תאי לימפוציטים T helper CD4 בשיטה של ELISA, **ומבחן T-SPOT** בודק את מספר התאים המפרישים IFN גמא בשיטת ELISPOT. שתי הבדיקות מאושרות על-ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) והן זמינות במדינות עם שכיחות נמוכה או בינונית של שחפת פעילה. בדיקת IGRA אינה יכולה לשמש כבדיקת אבחון לשחפת פעילה (שהיא אבחון מיקרוביולוגי).

לצורך הבדיקה, משתמשים בשני אנטיגנים ספציפיים של MTB: ESAT-6 ו-CFP-10. אלה מקודדים על-ידי גנים הממוקמים באזור 1RD בגנום של MTB. הם ספציפיים יותר לחיידק השחפת מאשר חלבון מטהר (PPD) כי אין להם משותף עם כל זן חיידקי BCG או רוב המינים של מיקובקטריום לא שחפתיים (NTM) אחרים, מלבד הזנים: *M. Kansassi*, *M. marinum*, *M. szulgai*. כדי לבצע בדיקה IGRA, חושפים את דגימת הדם של הנבדק לשני האנטיגנים הללו.

א. תוצאות IGRA יכולות להיות זמינות תוך 24 עד 48 שעות, אינן דורשות ביקור מעקב לקריאת התוצאות (בניגוד ל-TST). התוצאה מדווחת את כמות האינטרפרון גמא המופרש ביחידות בינלאומיות (IU/ML) (בבדיקת ה-QUANTIFERON), או את מספר תאי ה-T המייצרים אינטרפרון (TSPOT).

ב. מאחר ואין השפעה של חיסון ה-BCG על תוצאת ה-IGRAs הבדיקה מומלצת בהערכת ה-LTBI באנשים שחוסנו על-ידי BCG.

ג. קיימת איוודאות באוכלוסייה של עובדי בריאות על שימוש ב-IGRA באוכלוסייה של עובדי בריאות נצפו אנשים שתוצאת ה-IGRA שלהם השתנתה משלילי לחיובי ו/או להיפך ללא סיבה ברורה.

סיכום המלצות לבדיקות אבחון (טבלה 3, תרשים 1):

ההמלצה לבדיקות אבחון עבור LTBI מבוססת על שילוב של שני הגורמים: הסיכון להידבקות בשחפת והסבירות להתקדמות למחלה פעילה.

יודגש כי אבחנה סופית של LTBI נעשית רק לאחר שלילת שחפת פעילה.

על-פי הסיכון להידבקות בשחפת והסבירות להתקדמות למחלה פעילה, ניתן להגדיר את הסבירות ל-LTBI בנבדק ספציפי בהסתמך על טבלה 3.

לאחר הגדרת הסבירות ל-LTBI בנבדק ספציפי, יש לעבור לתרשים 1 המגדיר את מסלול האבחון.

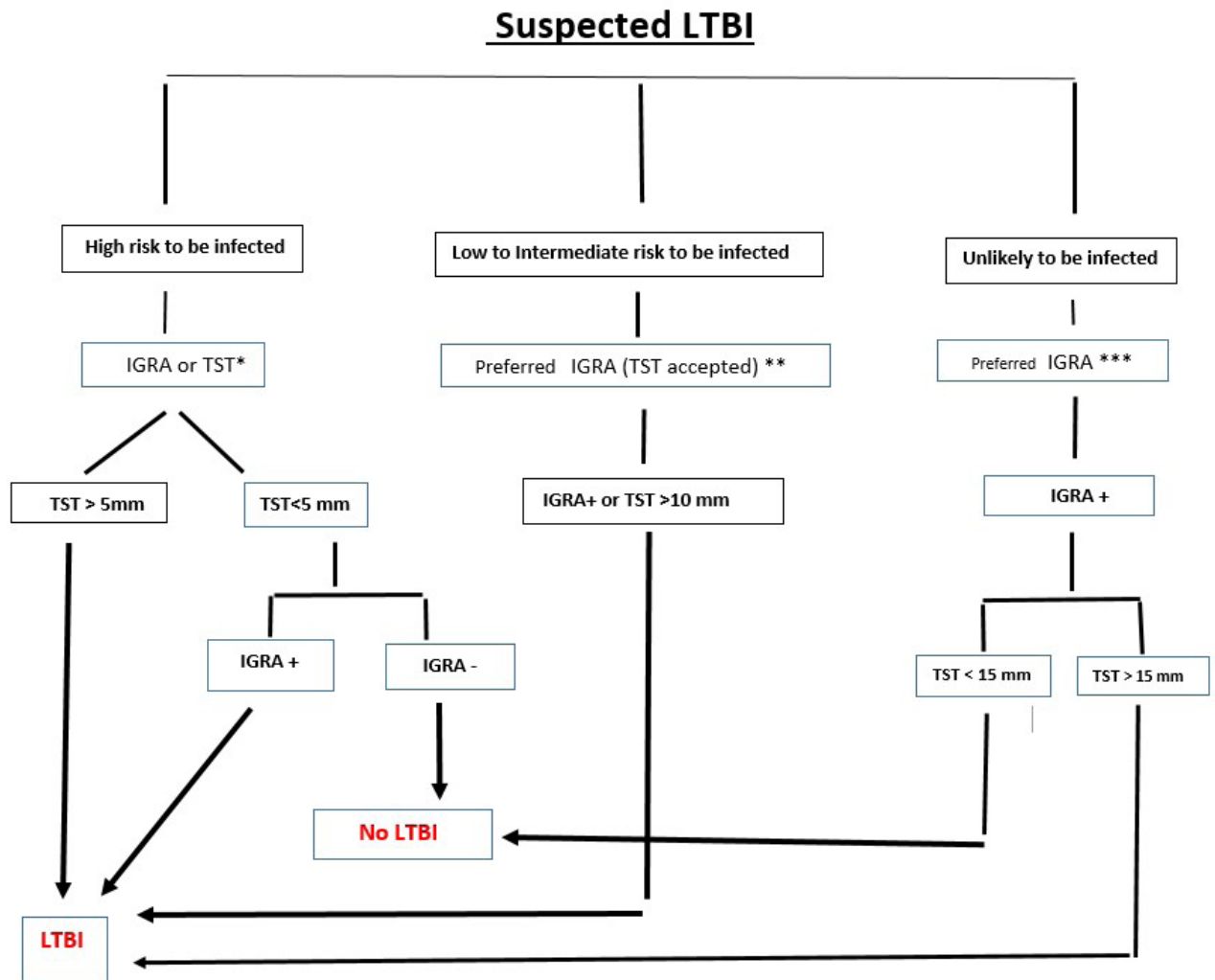
טבלה 3: הגדרת הסבירות ל-LTBI

קבוצה (לפי טבלה 1)	סיכון להידבקות בשחפת	סבירות להתקדמות למחלה פעילה	סבירות ל-LTBI (תרשים 1)
מגעים	גבוה	משתנה	גבוהה High risk
מהגרים ממדינות ברות תחלואה גבוהה	בינוני	משתנה	בינונית Intermediate risk
כשל חיסוני חמור	בינוני	גבוה	גבוהה High risk
כשל חיסוני לא חמור	נמוך	בינוני	בינונית Intermediate risk
אוכלוסיות מיוחדות	נמוך	נמוך-בינוני	נמוכה* Low risk
עובדי בריאות	נמוך	נמוך	נמוכה** Low risk
אוכלוסיות אחרות	נמוך	נמוך	נמוכה* Low risk

* בדיקת סקר אינה מומלצת. ** ראה הערות בטקסט בנוגע ל-IGRA חוזר באוכלוסייה זו.

תרשים 1: אבחון של LTBI (לאחר שלילת שחפת פעילה)

(הגדרת הסבירות לפי טבלה 3 - סבירות גבוהה, בינונית, נמוכה ל-LTBI)



* Dual testing is recommended: if the first selected test is negative, confirm the result with the other test. One positive test result is enough for diagnosis confirmation

** Dual testing is not recommended: Result of the first selected test makes the diagnosis

*** Dual testing is recommended: if the first selected test is positive, confirm the result with the other test.

One negative test result is enough to rule out diagnosis

סיכום:

-
- א. אין עדיפות בין בדיקת TST לבדיקת IGRA כמבחן הקו הראשון.
- ב. במטופלים מעל גיל 5 שנים בעלי **סבירות גבוהה לאבחנה של LTBI**, יש צורך בשתי בדיקות שליליות (TST ו-IGRA) על-מנת לשלול אבחנה של LTBI, ובדיקה אחת חיובית מספקת לאבחון LTBI.
בילדים בריאים מתחת לגיל 5, בדיקת האבחון המועדפת היא בדיקת TST.
- ג. מומלץ, לבצע בדיקת דם IGRA ולא תבחין עור TST במטופלים מעל גיל 5 עם **סבירות נמוכה עד בינונית לאבחנה של LTBI**.
- ד. לא מומלץ, לבצע בדיקת LTBI במטופלים עם **סבירות נמוכה לאבחנה של LTBI**. הבדיקה נדרשת לעיתים, מסיבה רגולטורית. במקרה זה, הוועדה ממליצה על ביצוע IGRA במקום TST.
יש צורך בשתי בדיקות חיוביות (TST ו-IGRA) על-מנת לאשר אבחנה של LTBI.

הערה: TST היא בדיקת חלופה מקובלת, במיוחד במצבים שבהם IGRA אינו זמין יקר מדי, או מכביד מדי.

4. טיפול בשחפת חבויה

רקע

1. הרוב המכריע של האנשים הסובלים משחפת חבויה אינם סובלים מסימנים או סימפטומים של מחלת השחפת ואינם מדבקים, אך הם נמצאים בסיכון מוגבר לפתח שחפת פעילה ולהפוך למדבקים.
2. הסיכון לרה־אקטיבציה לאורך החיים באדם עם שחפת חבויה מוערך ב-15%-5% כאשר הרוב מפתחים שחפת פעילה ב-5 השנים הראשונות לאחר הזיהום הראשוני, אך זאת, בתלות בפקטורים סביבתיים ובחידקיים של המאכסן.
3. ניתן להקטין את הסיכון לרה־אקטיבציה על־ידי טיפול מניעתי, שיעילותו עומדת על 60%-90% למשך עד 19 שנה.
4. יעילות הטיפול צריכה להיבחן מול הסיכון של תופעות הלוואי שלו, לכן, יש חשיבות לזיהוי קבוצות מטופלים, אשר בהם יש לשקול לא לתת את הטיפול המניעתי בשל: גיל מבוגר, מחלות רקע או פוטנציאל להפטוטוקסיסיטי.
5. ההמלצות המובאות מיועדות למדינות עם היארעות שחפת נמוכה מ־100 מקרים ל־100,000 תושבים בשנה.

לאחר קבלת החלטה כי מדובר ב-LTBI יש לבצע את השלבים הבאים (18):
שלב 1 - שלילת שחפת פעילה | שלב 2 - טיפול תרופתי ב-LTBI | שלב 3 - מעקב

שלב 1 - שלילת שחפת פעילה

1. יש לתשאל את המטופל אודות סימפטומים של TB (שיעול, המופטיזיס, חום, הזעות לילה, ירידה במשקל, כאבים בחזה, קוצר נשימה, חולשה).
2. יש לבצע צילום חזה לזיהוי סימנים המתאימים לשחפת פעילה.
3. נוכחות סימפטום או ממצא בצילום המחשידים לשחפת פעילה מחייבים התחלת בירור מלא לשחפת פעילה ואין להתחיל טיפול מניעתי לשחפת עד לשלילת מחלה פעילה. במקרים של דיכוי חיסוני, ביטוי לא טיפוסי למחלה, יש לשלול מחלה פעילה גם על סמך תסמינים או ביטויים רנטגניים לא אופייניים.

שלב 2 - טיפול תרופתי ב-LTBI

- אין מדובר בטיפול ב-DOT למעט מקרים מיוחדים.
- יעילות האפשרויות הטיפוליות השונות נבדקו בחלקן מול פלצבו, וחלקן מול טיפול של איזוניאזיד ל-6-9 חודשים. כל האפשרויות הטיפוליות נמצאו בעלות יעילות דומה.
- מבחינת טיפול טרום התחלתי בתכשירי אנטי TNF, על-פי expert opinion מומלץ, כי טרום התחלת הטיפול הביולוגי, ישלים המטופל **לפחות** חודש טיפול מניעתי.

האפשרויות הטיפוליות:

1. **ריפאפנטין** (Rifapentine) במינון 900 מ"ג (למטופלים במשקל 50 ק"ג או יותר) + **איזוניאזיד** (Isoniazid) במינון 15 מ"ג לק"ג (מינון מקסימלי 900 מ"ג), פעם בשבוע ב-DOT, ל-3 חודשים.
 2. **ריפמפיצין** (Rifampicin) במינון 10 מ"ג לק"ג, פעם אחת ביום, (מינון מקסימלי 600 מ"ג ליום), על בטן ריקה, למשך ארבעה חודשים בלבד.
 3. **איזוניאזיד** (Isoniazid) במינון 5 מ"ג לק"ג, פעם אחת ביום, (מינון מקסימלי 300 מ"ג ליום), למשך **6 חודשים**. יש ליטול ללא מזון. מטופלים הסובלים מתת-תזונה, סוכרת, שימוש מוגבר באלכוהול, HIV- מומלצת תוספת של פירידוקסין (Pyridoxin) במינון 10-50 מ"ג ליום, למשך כל זמן הטיפול.
 4. **איזוניאזיד** (Isoniazid) במינון 5 מ"ג לק"ג, פעם אחת ביום, מינון מקסימלי 300 מ"ג ליום, למשך **9 חודשים**. יש ליטול ללא מזון. מטופלים הסובלים מתת-תזונה, סוכרת, שימוש מוגבר באלכוהול, HIV- מומלצת תוספת של פירידוקסין (Pyridoxin) במינון 10 מ"ג ליום, למשך כל זמן הטיפול.
 5. **3-4 חודשים איזוניאזיד** (Isoniazid) במינון 5 מ"ג לק"ג פעם ביום, מינון מקסימלי 300 מ"ג ליום + **ריפמפיצין** (Rifampicin) במינון 10 מ"ג לק"ג (מינון מקסימלי 600 מ"ג ליום).
(Rimactazid - איזוניאזיד 300 - Isoniazid + ריפמפיצין 600 - Rifampicin).
- מכיוון ש-Rifapentine עדיין איננה זמינה בישראל בזמן כתיבת ההנחיות הועדה ממליצה על טיפול 2 בריפמפיצין (Rifampicin) על-אף שהוכח, כי יעילותה פחותה, זאת, בשל היענות גבוהה יותר להשלמת הטיפול (19,20).

* הטיפולים מסודרים על-פי סדר עדיפות.

* טיפול 3,4 נחשבים ה-Gold Standard כטיפול מניעתי אולם, לצורך שיפור היענות הטיפול להשלמת טיפול מלא, **טיפול 1 הינו הטיפול המומלץ על-ידי הוועדה.**

שלב 3 - מעקב

מבחינת רעילות: טיפול של חודשים בריפמפיצין (Rifampicin) נמצא פחות הפטוטוקסי, עם פחות תופעות לוואי, וכן עם שיעור השלמת טיפול גבוהה יותר, ביחס לטיפול ב-9 חודשים באיזוניאזיד (Isoniazid) (17).

טיפול של 3 חודשים בריפפנטין (Rifapentine) + איזוניאזיד (Isoniazid) חד-שבועי תחת DOT, נמצא פחות הפטוטוקסי ביחס לטיפול באיזוניאזיד (Isoniazid) 9 חודשים.

- יש לבדוק אינטרקציות בין הטיפול התרופתי לבין סטרואידים, גלולות למניעת היריון, תרופות ל-HIV, לבין רפרין (Rifadine).

מעקב אחר רעילות כבדית:

1. כל הטיפולים הניתנים ל-LTBI הם בעלי פוטנציאל הפטוטוקסי. ברוב המקרים, מנגנון הרעילות הכבדית הוא תגובה אידיוסינקרטית מטבולית.

2. טרם התחלת טיפול יש לבצע הערכה כוללת על הסיכון של המטופל לסבול מפגיעה כבדית. ההערכה תכלול בדיקה גופנית, בדיקת תפקודי כבד (ALT,AST,ALP,Bilirubin), ובמטופלים עם סיכון מוגבר להפטיטיס ויראלית שקילת בירור זיהום ב-HBV,HCV,HIV.

3. יש להנחות את המטופל כי במקרה של הופעת בחילה קשה, כאבי בטן קשים, הקאות או חולשה קיצונית יש לפנות מיידית למלש"ח המטפל.

4. יש להנחות את המטופל להימנע משתיית אלכוהול או נטילת תרופות הפטוטוקסיות אחרות במהלך הטיפול ב-LTBI.

5. במטופלים הסובלים ממחלה כבדית ברקע או מהפרעה בתפקודי כבד (רמת אנזימי כבד מעל 2.5 מהערך הגבוה הנורמלי), טרם התחלת הטיפול, הסיכון מטיפול בשחפת חבויה לעיתים, עולה על היתרון. במקרים אלו, יש לשקול בכובד ראש האם להתחיל טיפול, ובאם מחליטים להתחיל טיפול יש צורך בביצוע מעקב צמוד (פעם בשבוע) אחר תפקודי הכבד.

6. מטופלים ללא גורמי סיכון לפגיעה כבדית המטופלים בריפמפיצין (Rifampicin) בלבד, אינם זקוקים לבדיקת תפקודי כבד טרם התחלת הטיפול או במהלכו.

7. במטופלים מעל גיל 35, המטופלים באיזוניאזיד (Isoniazid) בלבד או בשילוב איזוניאזיד (Isoniazid) + ריפמפיצין (Rifampicin), מומלץ, לבצע בדיקת תפקודי כבד טרם התחלת הטיפול ואחת לחודש במהלך כל הטיפול.

8. יש להפסיק את הטיפול במקרים הבאים:

א. עלייה בתפקודי הכבד (בעיקר של ALT) פי חמש מעל הערך הנורמלי הגבוה
ב. עלייה בתפקודי כבד (בעיקר ALT) מעל לפי 3 מהערך הנורמלי הגבוה וכן, הופעת צהבת או סימפטומים של הפטיטיס.

9. אם הוחלט לא להפסיק את הטיפול, יש לעקוב אחר תפקודי הכבד תוך שבועיים, וכל שבועיים עד גמר הטיפול.

10. יש לתעד את היענות הטיפול ותאריך סיום הטיפול בתיק הרפואי.

1. The global tuberculosis report WHO 2017.
2. Tuberculosis cases by place of origin - Israel. Ministry of health Israel.
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(22):2127-35.
4. Lewinsohn DM, Leonard, MK. LoBue PA et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases* 2017;64(2):111-5.
5. Horsburgh CR and Rubin EJ. Latent Tuberculosis Infection in the United States. *N Engl J Med* 2011; 364:1441-8.
6. Guidelines on Health Aspects of Sub-Saharan Africa Immigrants and Prevention of tuberculosis among employees significantly exposed to tuberculosis as a part of their work with this population.
7. Blount RJ, Tran MC, Everett CK, et al. Tuberculosis progression rates in U.S. Immigrants following screening with interferon-gamma release assays. *BMC Public Health.* 2016 Aug 25;16 (1):875.
8. World Health Organization: Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO 2015 ISBN-13: 978-92-4-154890-8.
9. Latent Tuberculosis Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management: WHO 2018 ISBN 978-92-4-155023-9.
10. obler CC, Cheung K, Nguyen J and Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 50:pil 1700157.
11. Testing Health Care Workers CDC 2016.
<https://www.cdc.gov/tb/topic/testing/healthcareworkers.htm>
12. Slater ML, Welland G, Pai M et al. Challenges with QuantiFERON-TB Gold assay for large-scale, routine screening of U.S. healthcare workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 15;188(8):1005-10.
13. Guidelines on the prevention of tuberculosis in health care workers and other workers
https://www.health.gov.il/hozer/bz02_2007.pdf.
14. Vaccination of Health Care Students and Workers https://www.health.gov.il/hozer/mk08_2016.pdf.
15. Altet N, Dominguez J, Souza-Galvao ML et al. Predicting the development of tuberculosis with the Tuberculin Skin Test and Quantiferon Testing . *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(5):.
16. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al .Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis. A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:200.
17. Pai M, Zwerling A, and Menzies D. Systematic review: T cell based Assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. An update *Ann Intern Med.* 2008; 149(3):177-184.
18. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I et al Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-1576.
19. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults: *N Engl J Med* 2018; 379:440-53.
20. Timothy RS, Villarinos, Borisov AS et al three months of Rifapentine and Isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365:2155-2166.

