



משרד הבריאות - האגף לשעת חירום

חיל הרפואה - מפקדת קצין רפואה ראשי,

ענף רפואת אב"כ



# התורה לטיפול באירוע בוטולינוס בשגרה

מאי 2011

## תורה זו נכתבה על ידי

ד"ר טל ברוש-ניסימוב<sup>1</sup>

ד"ר עידית הררי<sup>1</sup>

ד"ר איתי פוגל<sup>1</sup>

ד"ר ליאת הלרמן-טוסק<sup>1</sup>

ד"ר ניר מרכוס<sup>1</sup>

ייעוץ נוירולוגי: ד"ר רון דבי<sup>2</sup>

עריכה על ידי

ד"ר טל ברוש-ניסימוב<sup>1</sup>

**עדכון ואישור על ידי חברי הצוות לטיפול במגיפות (צט"מ) בראשות**

**פרופ' דן אנגלהרד – מאי 2011**

1 – ענף רפואת אב"כ, מפקדת קצין רפואה ראשי

2 – המחלקה הנוירולוגית, בית החולים וולפסון, חולון

## תוכן עניינים

|    |  |    |
|----|--|----|
| 4  | 1. תקציר   | 4  |
| 7  | 2. מבוא  | 7  |
| 8  | 3. בוטוליזם - מחולל, מחלה, אבחנה וטיפול  | 8  |
| 8  | 3.1 מחולל המחלה  | 8  |
| 8  | 3.2 רעילות   | 8  |
| 9  | טבלה 1: השוואת רעילות בין רעלנים וחומרים כימיים נבחרים בעכברי מעבדה <sup>7</sup>     | 9  |
| 10 | 3.3 פתוגנזה  | 10 |
| 10 | 3.4 צורות החשיפה האפשריות  | 10 |
| 10 | 3.5 אפידמיולוגיה   | 10 |
| 11 | 3.6 שימוש ברעלן הבוטולינום כחומר לחימה ביולוגי וכגורם איום לביوترור                  | 11 |
| 12 | 3.7 הסתמנות קלינית   | 12 |
| 13 | טבלה 2: שכיחות התסמינים והסימנים הקליניים בהרעלת מזון <sup>21,22</sup>               | 13 |
| 13 | טבלה 3: שכיחות התסמינים בילודים <sup>23,24</sup>                                     | 13 |
| 14 | טבלה 4: תסמינים וסימנים של בוטוליזם נשימתי על פי סדר הופעה <sup>19,25</sup>          | 14 |
| 14 | 3.8 פרוגנוזה   | 14 |
| 15 | 3.9 בדיקות עזר   | 15 |
| 16 | טבלה 5: בדיקת EMG בסיסית כסקר לבוטוליזם  | 16 |
| 16 | 3.10 אבחנה   | 16 |
| 17 | 3.11 אבחנה מבדלת   | 17 |
| 18 | טבלה 6: אבחנה מבדלת של בוטוליזם  | 18 |
| 19 | 3.12 הטיפול הרפואי   | 19 |
| 21 | 3.13 פירוט הטיפול אנטי טוקסין  | 21 |
| 23 | טבלה 7: מיוננים מומלצים של תכשירי אנטי-טוקסין  | 23 |
| 25 | טבלה 8: תופעות רגישות יתר לאחר מתן תכשירי אנטיטוקסין שונים                           | 25 |
| 27 | 4. התפתחות אירוע בוטוליזם על ציר הזמן: גילוי ואבחון חולים ונחשפים והגישה לטיפול בהם  | 27 |
| 27 | 4.1 כללי   | 27 |
| 27 | תרשים 1: התפתחות אירוע בוטוליזם (סמוי) ע"פ שלבים                                     | 27 |
| 28 | 4.2 שלב א': גילוי וזיהוי חולים ראשונים   | 28 |
| 29 | טבלה 9: פירוט דגימות קליניות להעברה למעבדת ייחוס                                     | 29 |
| 31 | 4.3 שלב ב': חקירת האירוע ומוכנות לטיפול בחולים נוספים                                | 31 |
| 32 | תרשים 2: הטיפול בפונים במהלך התפרצות בוטוליזם לאחר אישור מעבדתי ולפני סיום החקירה    | 32 |
| 33 | 4.4 שלב ג': סיום הטיפול בחולים ובנחשפים  | 33 |
| 34 | תרשים 3: הטיפול הרפואי בחולים באירוע בוטוליזם לאחר סיום החקירה וקביעת הסיבה להתפרצות | 34 |
| 35 | 5. חקירה אפידמיולוגית  | 35 |
| 35 | 5.1 עקרונות  | 35 |
| 35 | 5.2 מטרות החקירה האפידמיולוגית   | 35 |
| 35 | 5.3 דגשים בחקירה האפידמיולוגית   | 35 |
| 36 | 5.4 הוריות לפתיחת חקירה אפידמיולוגית   | 36 |
| 36 | 5.5 ביצוע החקירה האפידמיולוגית   | 36 |
| 37 | 6. עקרונות מיגון ומניעת זיהומים  | 37 |

|    |   |       |
|----|---|-------|
| 37 | כללי  | 6.1.  |
| 37 | המיגון הנדרש מהצוות הרפואי המטפל בחולה בוטוליזם או החשוד בבוטוליזם: | 6.2.  |
| 37 | מיקום החולה ומבקרים:  | 6.3.  |
| 37 | צוות המעבדה:  | 6.4.  |
| 38 | ניטור תחלואת סגל  | 6.5.  |
| 38 | ביצוע ניתוחים ופעולות פולשניות                                      | 6.6.  |
| 38 | הטיפול בפסולת:  | 6.7.  |
| 39 | 7. עקרונות הפעלת בתי חולים באירוע בוטוליזם                          | 7.    |
| 39 | כללי  | 7.1.  |
| 39 | הפעלת המלר"ד באירוע בוטוליזם  | 7.2.  |
| 40 | מחלקות האשפוז   | 7.3.  |
| 41 | תפקידי הנהלת בית החולים והמטה לשעת חירום                            | 7.4.  |
| 41 | דיווחים   | 7.5.  |
| 41 | טבלה 10: פורמט דיווח על חולה חשוד לבוטוליזם                         |       |
| 42 | 8. עקרונות הפעלת הרפואה בקהילה באירוע בוטוליזם                      | 8.    |
| 42 | כללי  | 8.1.  |
| 42 | הגישה לחולים חשודים בבוטוליזם במרפאות הקהילה                        | 8.2.  |
| 42 | נהלי מניעת זיהומים במרפאות הקהילה באירוע בוטוליזם                   | 8.3.  |
| 43 | 9. מרכזי נחשפים   | 9.    |
| 44 | 10. עבודת מד"א באירוע בוטוליזם                                      | 10.   |
| 44 | כללי  | 10.1. |
| 44 | עקרונות בידוד חולים ומיגון הצוות                                    | 10.2. |
| 44 | טיפול בצוותים   | 10.3. |
| 44 | טיהור אמבולנסים:  | 10.4. |
| 45 | 11. נתיחה לאחר המוות וטיפול בנפטרים                                 | 11.   |
| 45 | נתיחה לאחר המוות  | 11.1. |
| 45 | טיפול בנפטרים   | 11.2. |
| 46 | 12. עקרונות ההסברה באירוע בוטוליזם                                  | 12.   |
| 47 | רשימת נספחים  |       |
| 48 | נספח א' – תבחין עורי והטיפול בתגובת רגישות יתר                      |       |
| 49 | נספח ב' – פרוטוקול ביטול רגישות (Desensitization)                   |       |
| 51 | נספח ג' – EMG כבדיקת סקר לבוטוליזם                                  |       |
| 52 | נספח ד' – דף הסבר למשתחרר מהמלר"ד ללא תסמינים                       |       |
| 53 | נספח ג': תחקיר אפידמיולוגי למקרה חשוד בבוטוליזם                     |       |
| 57 | מקורות  |       |

## 1. תקציר

### 1.1. בוטוליזם – המחולל, המחלה, האבחנה והטיפול:

החיידק Clostridium botulinum הינו מתג גרם חיובי יוצר נבגים, שכיח בסביבה ועמיד בצורת הנבג. חלק מהזנים מייצרים את רעלני הבוטולינום. רעלנים אלו פוגעים ספציפית בסינפסות הכולינרגיות הפריפריות וגורמים לעיכוב בלתי הפיך בשחרור אצטיל כולין ובכך לשיתוק שרירים ולפגיעה במערכת העצבים האוטונומית. רעלן הבוטולינום הינו החומר הרעיל ביותר הידוע כיום. צורות חשיפה אפשריות כוללות בליעה של הרעלן במזון או משקה, נביטת נבגים בתוך הגוף וייצור הרעלן ע"י החיידקים, וחשיפה נשימתית לרעלן. המחלה קיימת בכל העולם, כולל בישראל, אך נדירה מאוד. הרעלן ניתן לשימוש כחומר לחימה ביולוגי וכגורם ביוטרור בשל רעילותו הגבוהה, היכולת להרעלה נשימתית, קלות ייצור ותקופת הדגירה הקצרה של המחלה. מאידך, הרעלן רגיש לתנאי הסביבה ולכן היקף אירוע ביוטרור בו מתקיים שימוש בבוטולינום קטן גם במספר הנפגעים וגם במשכו. באירוע ביוטרור מתארי החשיפה האפשריים הם אילוח מזון, אילוח מי שתייה ופיזור באוויר.

לאחר חשיפה, תקופת החביון נמשכת בין שעה אחת למספר ימים, ולרוב סביב יממה. לאחר מופיעים תסמינים בלתי ספציפיים כגון תסמיני מערכת העיכול, יובש וכאבים בפה ובלע, סחרחורת ותשישות, ואז סימנים נוירולוגיים אופייניים בסדר קבוע. ההסתמנות כוללת חולשה רפה יורדת החל מהעצבים הקרניאלים, הגפיים העליונות, שרירי הנשימה וכלה בגפיים התחתונות. תמותה נגרמת מאי ספיקה נשימתית. הפגיעה הנוירולוגית הינה ממושכת וחולים שזקוקים להנשמה מלאכותית לרוב מצריכים הנשמה למשך שבועות וחודשים.

אבחנה של בוטוליזם מסתמכת בעיקר על ההסתמנות הקלינית הנוירולוגית. בדיקת העזר היחידה שהיא בעלת תועלת הינה אלקטרומיוגרפיה (EMG). בחלק מהמקרים ניתן לבצע אבחנה מעבדתית ע"י הדגמת הרעלן ו/או החיידק מדגימות קליניות שונות. האבחנה המעבדתית מוגבלת גם בשל סף רגישות בלתי מספק וגם בשל משכן של חלק מהבדיקות (מספר ימים). אי לכך ניתן לאבחן בוטוליזם גם ללא הוכחה מעבדתית.

הטיפול התומך בחולי בוטוליזם מתמקד בהנשמה מלאכותית ומניעת סיבוכי שכיבה ממושכת. בטווח הארוך יש צורך בטיפול שיקומי ממושך. הטיפול הספציפי הוא מתן אנטי טוקסין, תכשיר נוגדני מיוצר מפלסמת סוסים. הטיפול ניתן לחולים תסמיניים בהקדם האפשרי על מנת שיהיה יעיל, ובמקרים מיוחדים גם לאחר חשיפה ולפני הופעת סימנים כטיפול מניעתי.

התורה מפרטת סוגים שונים של תכשירי אנטי טוקסין, שבחלקם קיימים במאגר הלאומי לשע"ח של משהב"ר, כולל צורת המתן והמינונים. מאחר שמדובר בתכשיר מפלסמת סוסים, הוא ניתן תוך ורידית באיטיות ולאחר מיהול, תוך כדי השגחה אחר הופעת סימני אנפילקסיס. ניתן לבצע בדיקת רגישות יתר מקדימה ואף דה-סנסיטיזציה לחולים רגישים – הנהלים מפורטים בתורה.

### 1.2. התפתחות אירוע בוטוליזם על ציר הזמן – גילוי ואבחון חולים ונחשפים והגישה לטיפול בהם

שלב א' – בו עולה חשד לבוטוליזם בחולה או צביר חולים. האבחנה מתבצעת באמצעים קליניים, ע"י EMG במידת האפשר וע"י בדיקות מעבדה אבחנתיות, במידת האפשר. אבחנה של בוטוליזם מחייבת דיווח מידי ללשכת הבריאות. דגימות מעבדה מועברות למעבדת המכון הוטרינרי ו/או למעבדה המרכזית של המכון הביולוגי, בהתאם לאופי האירוע ולהחלטת משהב"ר. החולים החשודים מטופלים באנטי טוקסין מיד לאחר נטילת דגימות המעבדה ומאושפזים להשגחה למשך 24 שעות לפחות.

שלב ב' – בשלב זה מתבצעת חקירה אפידמיולוגית וחקירות אחרות לגילוי סיבת האירוע. חולים נוספים מאובחנים בבתי חולים ע"י הגדרת מקרה קלינית, המחייבת קיומם של סימנים נוירולוגיים אובייקטיביים. מקרים ללא הסתמנות נוירולוגית יש לשחרר עם הנחיות לשוב לבדיקה במידה שמופיעה התדרדרות במצב.

שלב ג' – לאחר קבלת תוצאות החקירות והבנה של הסיבה לאירוע (מקום וזמן קובעים, צורת החשיפה) – אבחנת חולים נוספים תהיה גם ע"פ קריטריונים אפידמיולוגיים וגם קליניים. חולים עם הסתמנות בלתי ספציפית וקשר אפידמיולוגי לאירוע ייחשבו כחולי בוטוליזם. ניתן לאתר חשודים בחשיפה ע"פ קריטריונים אפידמיולוגיים. חשודים בחשיפה יבצעו מעקב עצמי אחר הופעת תסמינים, ובמקרים מיוחדים יקבלו טיפול מונע באנטי טוקסין, ע"פ הנחית משהב"ר.

### **1.3 חקירה אפידמיולוגית**

מקרה חשוד לבוטוליזם מחייב דיווח מידי טלפוני לשכת הבריאות. כל מקרה של בוטוליזם מחייב חקירה אפידמיולוגית. כהתפרצות יחשב גם מקרה יחיד למעט צורות מסוימות של המחלה שלהן אין השלכה על בריאות הציבור. החקירה תבוצע ע"י לשכת הבריאות בעזרת שאלון אפידמיולוגי ייעודי. עקרונות מיגון ומניעת זיהומים מחלת הבוטוליזם אינה מדבקת מאדם לאדם. אי לכך העבודה הקלינית תתבצע תוך נקיטת אמצעי זהירות שגרתיים (standard precautions). בדיקות מעבדה שגרתיות לחולי בוטוליזם יבוצעו תוך נקיטת אמצעי הזהירות השגרתיים. דגימות מעבדה אבחנתיות יטופלו ע"י המעבדה המיקרוביולוגית בתנאי BSL-2. אין צורך לבודד את החולים, למנוע גישת מבקרים, או לעקוב אחר תחלואת סגל.

### **1.4 עקרונות הפעלת בתי חולים באירוע בוטוליזם**

עיקר הפעילות האבחנתית, הטיפול וההשגחה על חולים בוטוליזם יתבצע במסגרת בתי החולים. כלל בתי החולים יהיו ערוכים לטיפול בחולים. צפוי, כי משך האירוע יהיה ימים בודדים. הפעלת המלר"ד תהיה ללא פתיחת "מיון ביולוגי". יבצע טריאז' ע"י אנשי צוות יעודיים לאיתור חשודים כחולים או חשודים כנחשפים. חשודים כחולים יעברו הערכה קלינית, כולל ע"י נוירולוג ובמידת הצורך ע"י מומחה טיפול נמרץ. בדיקות EMG יבוצעו רק לחולים הראשונים לצורך ביסוס האבחנה, ולא לאחר מכן. יש לעקוב אחר המצב הנשימתי של החולים באמצעים קליניים שונים, כולל מדידות של כח הנשימה (negative inspiratory force, NIF), במידת האפשר. החולים יטופלו בהקדם האפשרי באנטי טוקסין ויאושפזו ל- 24 שעות לפחות. במחלקות האשפוז יתבצע מעקב אחר חולים שטופלו באנטי טוקסין, תוך אפשרות למתן מנות נוספות במקרה של התדרדרות. נחשפים א-תסמיניים שיטופלו באנטי טוקסין יושהו לשעתיים לפחות למעקב אחר הופעת תופעות אנפילקטיות.

### **1.5 עקרונות הפעלת הרפואה בקהילה ומד"א**

במערך הרפואה בקהילה יאותרו מקרים חשודים קלינית לבוטוליזם לצורך הפנייתם לבתי החולים. אין צורך בהערכות מיוחדת של המרפאות מבחינת נהלי מניעת זיהומים. אין מקום לפתיחת מרכזי נחשפים באירוע בוטוליזם. בנוסף מערך זה יהיה אחראי על נושא השיקום ארוך הטווח של החולים לאחר שחרורם מבית החולים.

מד"א יעסקו בהובלת חולים לבתי החולים וביניהם ובסיוע בהנשמה במהלך ההובלה. אין צורך בהערכות מיוחדות של מד"א מבחינת נהלי מניעת זיהומים.

#### **1.6. נתיחה לאחר המוות וטיפול בנפטרים**

לא נדרשת נתיחה לצורך אבחנה של בוטוליסם, אך אם זו תתבצע, היא תוגבל למכון לרפואה משפטית ותערך תוך שימוש באמצעי מיגון ייעודיים, המפורטים בתורה. הטיפול בנפטרים מבחינת טהרה וקבורה אינו שונה מבשגרה.

פינתרפיה

## **2. מבוא**

רעלן הבוטולינום ניתן לשימוש כחומר לחימה ביולוגי, מוגדר כגורם איום לביו-טרור ומהווה איום מולו נערכת מדינת ישראל. בנוסף, קיימת אפשרות להתפרצות טבעית של בוטוליזם כתוצאה מהרעלת מזון המונית, שאופן התגובה אליה יהיה דומה מבחינות מסויימות לאירוע ביו-טרור.

האיום הטמון באירוע בוטוליזם כולל מספר אתגרים ייחודיים. הבוטולינום מאופיין ברעילות גבוהה מאוד, יותר מכל חומר ביולוגי או כימי מוכר, ודי במנות זעירות על מנת לגרום למוות. קצב הופעת המחלה יכול להיות עלול יחסית להתפתחות מחלות זיהומיות ומאפיין יותר חשיפה לרעלים. האבחנה של המחלה מתבססת על מאפיינים קליניים בעיקר מאחר שקיים קושי טכני מהותי לבצע אבחנה מעבדתית בחלק ניכר של המקרים. למרות זאת ישנה חשיבות לאבחנה מדוייקת ומהירה של התסמונת מכיוון שיעילות הטיפול פוחתת עם התקדמות סימני המחלה. הטיפול בבוטוליזם, מלבד הטיפול התומך, מבוסס על מתן אנטי טוקסין, תכשיר ביולוגי המופק בסוסים שכמותו מוגבלת ותופעות הלוואי שלו מחייבות זהירות במתן. אי לכך יש צורך לבחור בצורה מושכלת את המטופלים שיהיו מועמדים לקבל את הטיפול.

היבטים אחרים של בוטוליזם מקלים על ההתמודדות עם האירוע. המחלה אינה מדבקת ואין צורך בנקיטת צעדים מיוחדים להגנה על סגל רפואי, הסביבה, חולים אחרים ומגעים של החולים. הרעלן לרוב אינו יציב בסביבה ולכן פיזור יזום שלו ייצור אירוע מוגבל בהיקפו ובמשכו ולא יצריך טיהור של בני אדם או של הסביבה.

תורה זו נכתבה ע"י ענף רפואת אב"כ במקרפ"ר על מנת לשמש כקווים מנחים לאחר גילוי התפרצות של בוטוליזם, אם כאירוע טבעי, ואם כאירוע ביו-טרור. התורה עוסקת בפעילות המערכת הרפואית על חלקיה השונים ואינה כוללת מרכיבים אחרים של התגובה לאירוע, כגון חקירה פלילית, גויז סביבתי, וכיוב'.



### 3. בוטוליזם - מחולל, מחלה, אבחנה וטיפול

#### 3.1 מחולל המחלה

מחלת הבוטוליזם הינה מחלה נוירופריליטית הנגרמת ע"י רעלן הבוטולינום. הרעלן מופרש ע"י החיידק *Clostridium botulinum*.

##### 3.1.1 החיידק *Clostridium botulinum*

החיידק הינו מתג גרם חיובי אנאירובי אובליגטורי, יוצר נבגים בעלי עמידות גבוהה לתנאי הסביבה. נבגי החיידק שכיחים בסביבה, בעיקר בקרקע, בקרקע ימית ובמערכות העיכול של בעלי חיים מלחכים. חלק מזני החיידק מייצרים את הנוירוטוקסינים שגורמים למחלה. בנוסף זנים אחרים של *Clostridia* יכולים לייצר גם כן רעלני בוטולינום (*C. baratii*, *C. butyricum*, <sup>2,1</sup>*C. argentinense*).

##### 3.1.2 רעלן הבוטולינום

רעלן הבוטולינום הינו החומר הביולוגי הרעיל ביותר הידוע כיום<sup>3</sup>. כיום ידועים שבעה רעלנים המכונים A, B, C<sub>(1,2)</sub>, D, E, F, G. כל זן מפריש סוג אחר של רעלן. כל הרעלנים דומים במבנה, בגודלם ובפעילותם הביולוגית, אולם שונים אימונולוגית<sup>1</sup>. המחלה בבני אדם נגרמת בעיקר ע"י הזנים A, B, E ובמקרים נדירים F<sup>4</sup>. הרעלנים C, D גורמים למחלה בבעלי חיים, אולם במינונים גבוהים דיים עלולים לגרום למחלה גם בבני אדם<sup>1</sup>. הרעלן, שמשקלו הוא כ- 150 kD, מורכב משתי תת-יחידות. תת היחידה הכבדה משמשת לקשירה לקולטן המתאים על תא המטרה ותת היחידה הקלה היא פרוטאזה ספציפית (endopeptidase)<sup>2</sup>.

רעלן הבוטולינום רגיש למדי לתנאי הסביבה ועובר אינאקטיבציה בחום (לדוגמא חימום מזון ומים ל- 85 מעלות למשך 5 דקות<sup>5</sup>), במגע עם חומרים פעילים (לדוגמא - הגדלת ריכוז כלור נותר במים ל - 10 חל"מ (ppm) למשך שעה<sup>2</sup>) ובחשיפה לקרינת השמש בתוך 1-3 שעות<sup>2</sup>.

#### 3.2 רעילות

המנה הממיתה ל - 50% מהאוכלוסיה בהזרקה תוך ורידית ( $LD_{50}$ ) מוערכת בכ- 1-2 ng/Kg<sup>6,1</sup>. המנה הממיתה ל - 50% מהאוכלוסיה בחשיפה נשימתית מוערכת בכ- 10-13 ng/Kg ובחשיפה פומית בכ- 1<sup>1</sup>  $\mu\text{g/Kg}$ .

| <b>Agent</b>          | <b>LD<sub>50</sub> µg/kg</b> | <b>Molecular weight</b> | <b>Source</b>                      |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Botulinum Toxin       | 0.001                        | 150.000                 | <b>Bacterium</b>                   |
| Shiga Toxin           | 0.002                        | 55.000                  | <b>Bacterium</b>                   |
| Tetanus Toxin         | 0.002                        | 150.000                 | <b>Bacterium</b>                   |
| SEB(Rhesus/Aerosol)   | 0.027                        | 28.494                  | <b>Bacterium</b>                   |
| Abrin                 | 0.04                         | 65.000                  | <b>Plant (Rosay Pea)</b>           |
| Diphtheria Toxin      | 0.10                         | 62.000                  | <b>Bacterium</b>                   |
| Maitotoxin            | 0.10                         | 3.400                   | <b>Marine Dinoflagellate</b>       |
| Palytoxin             | 0.15                         | 2.700                   | <b>Marine Soft Coral</b>           |
| Ciguatoxin            | 0.40                         | 1.000                   | <b>Fish/ Marine Dinoflagellate</b> |
| Textilotoxin          | 0.60                         | 80.000                  | <b>Elapid Snake</b>                |
| C. Perfringens toxins | 0.1-5.0                      | 35.000-40.000           | <b>Bacterium</b>                   |
| Batrachotoxin         | 2.0                          | 539                     | <b>Arrow Poison Frog</b>           |
| Ricin                 | 3.0                          | 64.000                  | <b>Plant (Castor Bean)</b>         |
| Conotoxin             | 5.0                          | 1.500                   | <b>Cone Snail</b>                  |
| Taipoxin              | 5.0                          | 46.000                  | <b>Elapid Snake</b>                |
| Tetrodotoxin          | 8.0                          | 319                     | <b>Puffer Fish</b>                 |
| α Tityustoxin         | 9.0                          | 8.000                   | <b>Scorpion</b>                    |
| Saxitoxin             | 10.0(inhal:2.0)              | 299                     | <b>Marine Dinoflagellate</b>       |
| VX                    | 15.0                         | 267                     | <b>Chemical Agent</b>              |
| Anatoxin-A(s)         | 50.0                         | 500                     | <b>Blue Green Alga</b>             |
| microcystin           | 50.0                         | 994                     | <b>Blue Green Alga</b>             |
| Soman(GD)             | 64.0                         | 182                     | <b>Chemical Agent</b>              |
| Sarin(GB)             | 100.0                        | 140                     | <b>Chemical Agent</b>              |
| Aconitine             | 100.0                        | 647                     | <b>Plant (Monkshood)</b>           |
| T-2 Toxin             | 1,210.0                      | 466                     | <b>Fungal Mycotoxin</b>            |

### 3.3 פתוגנה

לאחר פיזור הרעלן בגוף, הוא נקשר אל הנוירון הפרה-סינפטי בסינפסות הכולינרגיות (בגנגליונים ובצומת עצב-שריר), וחודר לתוך העצב באמצעות אנדוציטוזיס. אין חדירה של הרעלן למערכת העצבים המרכזית ולכן אין השפעות מרכזיות שלו. בתוך התא משתחררת היחידה הקטליטית של הרעלן ומבצעת חיתוך ספציפי של חלבון בקומפלקס SNARE, המערכת המאפשרת איחוי של וסיקולות של אצטיל כולין עם הממברנה ושחרורו. לכל רעלן אתר חיתוך ספציפי משלו. התוצאה היא הפסקה בשחרור אצטיל כולין ופגיעה בתפקוד הסינפסה, המתבטאת בעיקר בשיתוק שרירים רפה, אך גם בהפרעה בתפקוד אוטונומי<sup>2</sup>. הפגיעה בסינפסה היא בלתי הפיכה, וריפוייה מצריך גידול מחדש של קצה האקסון ושל קומפלקס ה-SNARE ולכן נמשך זמן רב (חודשים)<sup>2</sup>.

### 3.4 צורות החשיפה האפשריות

הרעלן חודר לגוף דרך ריריות או דרך פצעים. הרעלן אינו יכול לחדור דרך עור שלם. ישנן מספר דרכים ידועות לחשיפה:

- 3.4.1 הרעלת מזון – אכילת מזון המכיל את הרעלן וספיגתו במערכת העיכול. הרעלן יכול להמצא במזון עקב גדילת חיידקים והפרשת רעלן (לדוגמה בשימורים ביתיים) או כתוצאה מאילוח יזום של המזון.
- 3.4.2 בוטוליזם הינקות (Infantile Botulism) – שגשוג חיידקי *C. botulinum* במערכת העיכול של התינוק, הפרשה של הרעלן וספיגתו.
- 3.4.3 בוטוליזם סמוי – שינוי הפלורה במעי של ילד או מבוגר, שגשוג חיידקי *C. botulinum* במערכת העיכול והפרשה של הרעלן. מוכר גם כ"בוטוליזם הינקות של המבוגר" או כ- colonization syndrome.
- 3.4.4 בוטוליזם בפצעים – שגשוג חיידקי *C. botulinum* בפצעים, בדרי"כ עקב תנאים אנאירוביים מקומיים, הפרשה וספיגת הרעלן מן הפצע. כמו כן תוארו מקרים של בוטוליזם כתוצאה מהזרקת סמים, שהיו נגועים בנבגי *C. botulinum*.
- 3.4.5 בוטוליזם יאתרוגני – תואר בחולים שטופלו בזריקות של רעלן הבוטולינום לבעיות בטונוס השרירים ולבעיות תנועה אחרות.
- 3.4.6 חשיפה נשימתית – בתרחיש ביוטרור או תאונת עבודה במעבדה. אופן החשיפה לרעלן קובע את חלון הזמן עד להופעת הסימפטומים. בחשיפה נשימתית משך זמן זה ארוך יותר מאשר במתן תוך ורידי, תת עורי או תוך ציפקי<sup>8</sup>, אך קצר יותר ממשך הזמן עד להופעת סימפטומים במקרה של הרעלה דרך דרכי העיכול.

### 3.5 אפידמיולוגיה

המחלה נדירה אך תוארה בכל חלקי העולם. בהרעלת מזון המקור העיקרי להרעלה הוא מאכילת שימורים של ירקות, פירות, דגים או בשר שלא הוכנו כראוי וזוהמו בחיידק שהפריש את הרעלן.

המחלה אינה מדבקת מאדם לאדם אך הופעתה מתאפיינת בד"כ במספר חולים מאותו אזור שחלו לאחר אכילת מזון נגוע. שיעור התמותה במקרה של התפרצות מהרעלת מזון הוא כ - 5%. כאשר קיים מקרה בודד ו/או מקרה ראשון מתוך רבים שיעור התמותה יכול להגיע עד 25%<sup>9</sup>. הצורה השכיחה כיום של הרעלת בוטוליזם בעולם המערבי היא בוטוליזם הינקות<sup>10</sup>. בישראל המחלה נדירה מאוד. התפרצות של בוטוליזם E כתוצאה מהרעלת מזון הקשורה בדגים עם מעורבות 8 חולים דווחה ב- 1987 ושני מקרים בודדים של בוטוליזם הינקות עם זן B דווחו ב- 2002 וב- 2007<sup>11</sup>.

### 3.6 שימוש ברעלן הבוטוליזם כחומר לחימה ביולוגי וכגורם איום לביטור

רעלן הבוטוליזם מהווה גורם איום ביולוגי אטרקטיבי בשל רעילותו הגבוהה, בשל תקופת הדגירה הקצרה, בשל היכולת לחדור דרך מערכת הנשימה ובשל הקלות היחסית בייצורו. בנוסף, אירוע המוני של בוטוליזם יגרום לעומס ניכר על מערכות הבריאות בשל הצורך בהנשמה וטיפול נמרץ עבור מספר רב של נפגעים. החסרון העיקרי בשימוש בו הוא רגישותו הרבה יחסית לתנאי הסביבה. ניסיונות להשתמש בחיידקי בוטוליזם כנגד אוכלוסייה החלו ע"י יחידה 731 היפנית במהלך מלחמת העולם השנייה. ייצור רעלן בוטוליזם כחומר לחימה ביולוגי (חל"ב) התקיים בארה"ב, רוסיה, עיראק ואולי מדינות נוספות<sup>1</sup>. כת האמת הצרופה (Aum Shinrikyo) היפנית ניסתה לפזר את רעלן הבוטוליזם כאקט של טרור ביולוגי, אך ללא הצלחה<sup>1</sup>. מתארים אפשריים לשימוש ברעלן הבוטוליזם לטרור ביולוגי כוללים:

3.6.1 הרעלת מזון – החדרה יזומה של חיידקי *C. botulinum* לתוך מזון הינה בעלת פוטנציאל נמוך לנזק, וזאת מאחר שצורת ההכנה ושימור המזון במדינה מתקדמת אינה תומכת בשגשוג של החיידקים והפרשת הרעלן. פיסטור מזון גורם להרס הרעלן. הפוטנציאל העיקרי לשימוש בבוטוליזם להרעלת מזון הוא החדרה ישירה של הרעלן למזון מוכן שייאכל ללא בישול, כגון סלטים מוכנים או משקאות קרים. גם דרך זו הינה בעייתית בשל שרידותו הנמוכה של הרעלן במזון לאורך זמן, בעיקר עקב פירוקו ע"י חיידקים במזון וכי<sup>2</sup>. בעבר הודגמה האפשרות התיאורטית להחדרת הרעלן למאגרי החלב הטרי בארה"ב טרם שיווקו לצרכנים ונתחו מימדי התחלואה שתגרם מכך<sup>12,13</sup>.

3.6.2 הרעלת מים – רעלן הבוטוליזם עמיד במים לתקופות ממושכות (עד 50% שרידות למשך 5-70 ימים) ולכן מהווה גורם איום אפשרי להרעלה באמצעות מי שתייה. מאידך, הרעלן רגיש ביותר לטיפול סטנדרטי במי השתייה (כלורינציה, סינון וכיובי) ונמהל במאגרי מים גדולים, ולכן האפשרות להרעלת מי הברז אינה סבירה. הרעלת מים שאינם מוכלרים ואינם עוברים טיפול בסמוך לצריכתם (כמו למשל מים "מינרלים" ארוזים בבקבוקים או מאגרי מים קטנים) אפשרית, אולם הפוטנציאל הטכני לביצוע הרעלה זו ומימדי התחלואה שייגרמו ממנה אינם ברורים<sup>2</sup>.

3.6.3 פיזור אוירוסולי – באופן תיאורטי פיזור אוירוסולי יעיל של רעלן הבוטוליזם ונשימתו ע"י אוכלוסייה יגרום לנזק בריאותי רחב היקף, וזאת לאור הרעילות הגבוהה. ברם, לא ברור האם מתאר זה בשימוש ארגוני טרור יוכל לגרום לחשיפה נרחבת אמיתית, וזאת בשל הקושי לפזר את הרעלן ובשל דעיכתו המהירה בתנאי הסביבה<sup>2</sup>.

### 3.7. הסתמנות קלינית

#### 3.7.1. תקופת חביון

פרק הזמן החולף מחשיפה ועד הופעת התסמינים תלוי בזן החיידק, בכמות הטוקסין, ובדרך החשיפה. הופעת סימנים תוך פחות מ- 24 שעות מחשיפה מנבאת מחלה קשה ופרוגנוזה גרועה<sup>14</sup>. באחת הסקירות נמצא כי תקופת החביון בחולים שנזקקו להנשמה היתה קצרה פי שניים מתקופת הדגירה בשאר החולים<sup>15</sup>. בהרעלת מזון, משך הזמן עד להופעת התסמינים הוא בדרך כלל 18-36 שעות מהאכילה אך משך הזמן הזה יכול להיות משעה אחת ועד שמונה ימים<sup>1,2,16,17</sup>.

#### 3.7.2. תסמינים וסימנים

התסמינים והסימנים של בוטוליזם נובעים משיתוק שרירים ומהפרעה במערכת העצבים האוטונומית. ההסתמנות האופיינית היא של שיתוק רפה (flaccid paralysis) חריף סימטרי שמתחיל בחלק העליון של הגוף ויורד למטה. טבלה 2 מפרטת את התסמינים והסימנים בהרעלות בוטוליזם מזנים שונים, וטבלה 3 מפרטת את ההסתמנות בילודים (בוטוליזם הינקות), אם כי התסמינים יכולים להגרם גם מחשיפות בצורות נוספות). למחלה ישנם תסמינים בלתי ספציפיים ותסמינים נוירולוגיים:

תסמינים בלתי ספציפיים – אלו כוללים תסמיני מערכת העיכול (בחילה, הקאה, כאבי בטן, עצירות, שלשול), תחושת יובש קשה וכאב בגרון בשל הפרעה בעצבוב הפאראסימפטטי<sup>18</sup>, סחרחורת ותשישות. שינויים בחום הגוף אינם אופייניים. תסמינים בולטים של מערכת העיכול דווחו לרוב במקרי הרעלת מזון, ועשויים להיות קשורים לגורמים אחרים במזון המקולקל. במקרים הבודדים של חשיפה נשימתית לא דווחו תסמינים כאלו (ראה בהמשך), אולם אין לשלול הופעתם.

תסמינים נוירולוגיים – פער הזמן בין הופעת התסמינים הגסטרואינטסטינלים לבין הופעת התסמינים הנוירולוגיים תלוי במנת הרעלן. בהתפרצויות foodborne botulism הוא נמצא כ- 10-14 שעות<sup>17</sup>. חולשת שרירים המתחילה בעצבוב הקרניאלי (ראייה כפולה, אופתלמופלגיה, אישונים מורחבים ובלתי מגיבים לאור, פוטופוביה, טשטוש ראייה, פטוזיס, חולשת שרירי הבעה, דיסארטריה, דיספוניה (בתינוקות שינוי או חולשה של הבכי), דיספגיה, חולשת שרירי הלשון, שמיתה של הראש בתינוקות) ובהמשך נצפית חולשת שרירי הגפיים העליונות (מתקדמת דיסטלית, עם ירידה בהחזרים גידיים), חולשת שרירי נשימה (ובעטייה קוצר נשימה, היפופנאה ואי ספיקה נשימתית), ולבסוף מופיעה חולשת שרירי הגפיים התחתונות. חשוב לציין, כי אבחנה של בוטוליזם מחייבת הופעה של שיתוק בולבארי וקרניאלי אחר<sup>19</sup>. הסימנים העיניים העיקריים והשכיחים ביותר של בוטוליזם הם טשטוש ראייה ופטוזיס<sup>20</sup>.

לעתים ההסתמנות אינה סימטרית ומתבטאת בחולשה דומיננטית יותר של גפה מסוימת. בנוסף ייתכנו תסמינים אוטונומיים כולל יובש בריריות הפה והלע, הפרעה בכיווץ האישונים ובאקומודציה ( internal ophthalmoplegia), עצירת שתן, ברדיקרדיה והפרעות קצב נוספות כגון פרפור פרוזודורים<sup>17</sup>, postural hypotension ועוד.

רעלן הבוטוליזם אינו משפיע על עצבים סנסורים, ולכן ההרעלה אינה מתבטאת בהפרעות תחושה. למרות זאת תוארו פרסתזיות וכאבים במספר מקרים.

מספר גורמים משפיעים על התמונה הקלינית:

מנת הרעלן – נמצאת ביחס ישר עם חומרת ההסתמנות וקצב הופעתה גדולים יותר.

סוג הרעלן – הרעלות מרעלן A מתבטאות בחומרה קשה יותר מאשר B, E.

בהרעלת מזון הנגרמת ע"י זני הרעלן B או E התסמינים הראשוניים הם לרוב גסטרואינטסטינליים, ואילו בהרעלה הנגרמת ע"י זן A הביטוי הראשוני של המחלה הוא לרוב נוירולוגי.

טבלה 2 : שכיחות התסמינים והסימנים הקליניים בהרעלת מזון<sup>2221</sup>.

| תסמין/סימן                         | רעלן | A* (%) | B* (%) | E(%)<br>(N=45) |
|------------------------------------|------|--------|--------|----------------|
| קושי בבליעה                        |      | 96     | 97     | 82             |
| ראיה כפולה (סובייקטיבי)            |      | 90     | 92     | 39             |
| קושי בדיבור                        |      | 100    | 69     | 50             |
| טשטוש ראיה (סובייקטיבי)            |      | 100    | 42     | 91             |
| קוצר נשימה                         |      | 91     | 34     | 88             |
| עצירות                             |      | 73     | 73     | 52             |
| בחילה                              |      | 73     | 57     | 84             |
| כאב בטן                            |      | 33     | 46     | לייד           |
| שלשול                              |      | 35     | 8      | 39             |
| כאבי גרון                          |      | 75     | 39     | 38             |
| צניחת עפעף/ים                      |      | 96     | 55     | 46             |
| ירידה ברפלקס הבליעה                |      | 81     | 54     | לייד           |
| חולשת שרירי גלגל העין (אובייקטיבי) |      | 87     | 46     | לייד           |
| חולשה שרירי הפנים                  |      | 84     | 48     | לייד           |
| חולשת שרירי הלשון                  |      | 91     | 31     | 66             |
| אישוניים מורחבים מקובעים           |      | 33     | 56     | 75             |
| חולשת גפיים עליונות                |      | 91     | 62     | לייד           |

לייד – לא דווח. \* אין תיעוד של מספר המקרים

טבלה 3 : שכיחות התסמינים בילודים<sup>2423</sup>.

| תסמין                     | Thompson et al.<br>N=12 (1980) | Wilson et al.<br>N=99(1982) | Schreiner et al.<br>N= 57(1991) |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| חולשה, רפיון כללי         | 100%                           | 93%                         | 88%                             |
| קושי בהאכלה, ירידה במציצה | 100%                           | 96%                         | 79%                             |
| עצירות                    | 75%                            | 83%                         | 65%                             |
| ירידה בתנועתיות           | לייד                           | 71%                         | 60%                             |
| בכי חלש                   | 75%                            | 89%                         | 18%                             |
| חוסר שקט                  | לייד                           | 61%                         | 18%                             |
| מצוקה נשימתית             | 75%                            | 43% <sup>b</sup>            | 11% <sup>a</sup>                |
| פרכוסים                   | לייד                           | לייד                        | 2%                              |
| חוסר יציבות ראש           | לייד                           | 96%                         | לייד                            |
| בעיות בליעה               | 75%                            | 92%                         | לייד                            |
| חולשה שרירי הפנים         | לייד                           | 69%                         | לייד                            |
| ירידה ברפלקסים            | לייד                           | 52%                         | לייד                            |
| תגובת אישוניים איטית      | לייד                           | 50%                         | לייד                            |
| צניחת עפעף                | 75%                            | לייד                        | לייד                            |
| ירידה ברפלקס הבליעה       | 75%                            | לייד                        | לייד                            |
| הרחבת אישוניים            | 17%                            | לייד                        | לייד                            |

לייד = לא דווח. a = מצוקה נשימתית בקבלה. b = כשל נשימתי במהלך האשפוז.

\* אין התייחסות לשיעור המקרים מכל רעלן למעט ציון העובדה שמרבית המקרים נגרמים עקב רעלן A או B.

## חשיפה נשימתית

מקרים טבעיים של בוטוליזם על רקע נשימתי, המתאר הרלבנטי ללוחמה ביולוגית, נדירים ביותר. אירוע בודד של חשיפה נשימתית לרעלן הבוטולינום אירע במעבדה בגרמניה ב-1962. בעקבות בדיקה פתולוגית בחיות מעבדה שנחשפו נשימתית לרעלן A הופיעו תסמינים של הרעלת בוטולינום אצל שלושה עובדי מעבדה; שלושה ימים לאחר החשיפה התלוננו העובדים על הפרעה בבליעת רוק ומוצקים המלווה בתחושה של הצטננות. חום הגוף היה תקין. ביום הרביעי נוספו תלונות על קושי בחשיבה וחולשה. בבדיקתם נצפתה איטיות בתנועות העיניים, האישונים היו מעט מורחבים עם ניסגמוס רוטטורי קל. עם ההחרפה בתלונות על החולשה, הדיבור הפך לא ברור והיציבות נפגעה. בימים הרביעי והחמישי טופלו החולים ע"י אנטי-טוקסין לרעלן הבוטולינום. מהיום השישי ועד העשירי חשו החולים שיפור בתפקודי ראייה, בערנות ובבליעה. הם שוחררו מבית החולים לאחר פחות משבועיים עם ממצאים של חולשה כללית בלבד (טבלה 4)<sup>25</sup>.

מידע נוסף התקבל מחשיפה של חיות לרעלן. חשיפה נשימתית של קופים למנה של  $LD_{50}$  5-10 רעלן A הסתיימה במוות תוך 2-4 ימים. סימנים קליניים של הרעלה הופיעו כ- 12-18 שעות לפני המוות.<sup>19</sup>

טבלה 4 : תסמינים וסימנים של בוטוליזם נשימתי על פי סדר הופעה<sup>25,19</sup>

| קופים (Lethal Dose)  | בני אדם (Sublethal Dose) (N=3)   |
|--|--|
| חולשת שרירים קלה<br>צניחת עפעף חולפת<br>חולשה קיצונית של שרירי יציבה וצואר<br>נשימת פה<br>הפרשה סרוטית מהאף<br>ריור יתר, הפרעות בבליעה<br>נשימת פה<br>חרחורים<br>ירידה בתאבון<br>חולשה כללית קיצונית<br>שכיבה על הצד | יום שלישי לאחר החשיפה:<br>ליחה בלוע<br>הפרעה בבליעת מוצקים<br>תחושה של הצטננות עם חום גוף תקין<br>יום רביעי לאחר החשיפה:<br>ישנוניות<br>הפרעות בתנועות גלגלי העיניים<br>הרחבה קלה של האישונים עם ניסגמוס קל<br>דיבור לא ברור<br>הפרעה ביציבות<br>חולשה קיצונית |

### 3.8. פרוגנוזה

פרוגנוזה של בוטוליזם קשורה במנת הרעלן, בצורת החשיפה, בגיל החולה ומצבו הבריאותי הכללי ובטיפול הניתן. המחלה יכולה להסתמן כהפרעות גסטרואינטסטינליות ונזירולוגיות קלות שחולפות בתוך מספר ימים או כשיתוק מלא כולל שרירי נשימה למשך חודשים רבים. התמותה בבוטוליזם נגרמת כתוצאה משיתוק שרירי נשימה. במקרה של מתן טיפול תומך נשימתי, המוות נגרם מסיבוכי הנשמה ואשפוז ממושכים. גורמים שנמצאו כקשורים לפרוגנוזה רעה יותר כוללים: גיל מעל 60, חולים שהם index patients (החולים הראשונים להיות מאובחנים בהתפרצות), תקופת דגירה קצרה מ- 24-36 שעות, אי-מתן טיפול באנטי טוקסין ומתן אנטי טוקסין לאחר יותר מ- 24 שעות<sup>26</sup>. מתן אנטי

טוקסין לאחר פחות מ- 4 ימים מהחשיפה לא הפחית את שיעור התמותה, אך קיצר את משך האשפוז<sup>17</sup>. הרעלה ברעלן מסוג A כרוכה בשיעורי תמותה גבוהים יותר מאשר B ו- E<sup>16</sup>. חולים שהחלימו מבוטוליזם עלולים לסבול מתופעות קליניות ממושכות הכוללות חולשה, עייפות וקוצר נשימה במאמץ, למשך חודשים ואף שנים<sup>27</sup>.

### 3.9. בדיקות עזר

#### 3.9.1. מעבדה קלינית

הרעלת בוטוליזם אינה מתבטאת בממצאים מעבדתיים אופייניים. בדיקת CSF תהיה לרוב תקינה או עם עלייה קלה של רמת החלבון. כאשר מתפתחת אי ספיקה נשימתית – יופיעו ממצאים אופייניים (היפר קרביה, היפוקסמיה, חמצת נשימתית). בבוטוליזם המעי המופיע באופן טבעי (הרעלת מזון, בוטוליזם ינקות, בוטוליזם סמוי) ניתן על פי רוב לבדד את החיידק בעצמו מהצואה, מדגימות מטוש רקטאלי או מתוכן קיבה<sup>1</sup>. במקרים של הרעלה יזומה, בה משתמשים ברעלן מנוקה מחיידקים כמובן שלא תהיה צמיחה.

#### 3.9.2. אלקטרומיוגרפיה – הפגיעה העצבית בהרעלת בוטוליזם ניתנת להוכחה ע"י בדיקת EMG.

ממצאי הבדיקה נמצאים בקורלציה לחומרת ההרעלה, ולכן רגישותה בהרעלה קלה נמוכה יותר. בהרעלה משמעותית הבדיקה נחשבת לרגישה וגם לספציפית.

##### 3.9.2.1. קיימים מספר ממצאים אופייניים לבוטוליזם:

- בגירוי סופר-מקסימלי של עצב מוטורי (SNS) – ירידה באמפליטודה של Compound Muscle Action Potential (CMAP) – ממצא רגיש אך לא ספציפי לחלוטין<sup>28-30</sup>.
- עלייה באמפליטודה של CMAP מעל 125% מהבסיס לאחר מאמץ וולונטרי קצר של השריר (כ- 10 שניות) – ממצא ספציפי ורגיש, אך מצריך שיתוף פעולה של החולה<sup>28</sup>.
- עלייה באמפליטודה של CMAP מעל 120% מהבסיס בזמן גירוי בתדירות גבוהה של 50 Hz (repetitive nerve stimulation, RNS) במשך 10 שניות - Tetanic and post-tetanic facilitation. בדיקה דומה לקודמת אך אינה מצריכה שיתוף פעולה של החולה. ממצא ספציפי יחסית לבוטוליזם<sup>30,29</sup>.
- לאחר גירוי טטני ממשיכים לגרות במרווחים של 30 שניות עד לחזרת ה- CMAP לרמת הבסיס. העדר תשישות פוסט-טטנית (absence of post-tetanic exhaustion) מוזכר כסימן אופייני לבוטוליזם, אך בדיקה זו הינה מורכבת יחסית לביצוע ותרומתה הסגולית אינה רבה<sup>29</sup>.
- בדיקת single fiber EMG (SFEMG) – בבדיקה זו ניתן להדגים ממצאים אופייניים לפגיעה בחלק הפרה-סינפטי, כולל ממצאים המבדילים בוטוליזם מאבחנות נוירולוגיות אחרות כגון תסמונת Lambert-Eaton ומיאסתניה גרביס. חלק מהממצאים מתפתחים מאוחר במהלך המחלה ולא יהיו קיימים בבדיקת החולה בתחילת המחלה. בדיקה זו ספציפית מאוד, אולם מורכבת לביצוע ומצריכה מיומנות ייחודית של הבודק<sup>32,31</sup>.



3.9.2.2. לאור הנתונים לעיל בדיקת הסקר המומלצת ב-EMG למקרים חשודים בבוטוליזם תכלול:

טבלה 5 : בדיקת EMG בסיסית כסקר לבוטוליזם

| תוצאה מתאימה לבוטוליזם   | בדיקה  |
|--|--|
| תקינה  | מהירות הולכה עצבית מוטורית (לשילת אבחנות אחרות)          |
| ירידה באמפליטודה של CMAP.  | גירוי עצבי סופר-מקסימלי בתדירות נמוכה (2 Hz) ומדידת CMAP |
| פסיליטציה טטניות ופוסט-טטניות (אמפליטודה מעל 120% מהבסיס) – ממצא ספציפי יחסית לבוטוליזם. |  |

3.9.3. ספירומטריה – מאפשרת הערכה של הפגיעה הנשימתית הרסטריקטיבית הקשורה לחולשת שרירי הנשימה. השיטה אינה ספציפית לבוטוליזם, אולם מאפשרת הערכה של חומרת הפגיעה. ירידה ב – Vital Capacity (VC) תוארה כמדד האמין ביותר להערכת פגיעה נשימתית כבר בקבלת החולה. חולים שנמצא בבדיקתם ערך VC נמוך משליש מהצפוי, מומלץ לאשפז ביחידת טיפול נמרץ ולנטר מדדים נשימתיים<sup>33</sup>. מדידת VC מחייבת מערכת בדיקה מורכבת, אשר נמצאת בדרי"כ במרפאות או במכוני ריאות בבתי החולים. ניתן להתרשם באופן אמין מנשימת החולה גם ע"י מדידת Negative Inspiratory Force (NIF). למדידה זו משתמשים בציוד פשוט ונייד והבדיקה פשוטה, ולכן מומלצת לצורך מעקב אחר החולה וככלי תומך להחלטה על הנשמתו. הבדיקה ניתנת לביצוע על יד מיטת החולה במלר"ד או במחלקת האשפוז. הערך הממוצע עבור אדם מבוגר הינו  $(-100) - (-50)$  cmH<sub>2</sub>O. ירידה ב- 50% מערך הבסיס או ירידה אבסולוטית מתחת ל-  $(-30) - (-20)$  cmH<sub>2</sub>O מעידות על אי ספיקה נשימתית ועל הצורך לשקול הנשמה של החולה<sup>34,30</sup>.

3.9.4. סרולוגיה - חשיפה לכמות מזערית של הרעלן (1 ng/kg) דיה לגרום למוות ללא השראת יצירת נוגדנים, ולכן בדיקות סרולוגיות אינן רלוונטיות<sup>35</sup>.

### 3.10. אבחנה

מקובל כי בשל האחוז הגבוה של המקרים שאינם מאובחנים מעבדתית מתחילים בטיפול על סמך חשד קליני.

3.10.1. בהעדר חשד מקדים, אבחנה קלינית של בוטוליזם קשה במיוחד. הופעת חולשה רפה סימטרית יורדת עם מעורבות קרניאלית, ללא חום, ללא הפרעה במצב ההכרה וללא הפרעות תחושתיות משמעותיות צריכה לעורר את החשד לבוטוליזם (הופעת סימנים אלו אצל מספר אנשים מעמידים את האבחנה של בוטוליזם בסבירות גבוהה).

3.10.2. האבחנה המעבדתית לבוטוליזם<sup>36</sup> מתבססת על מציאת הרעלן בדגימות קליניות (צואה, תוכן קיבה, דם, מטושים מנחיריים או מפי הטבעת) או בדגימות סביבה או מזון אליהם נחשף החולה. האתגר ביזהוי רעלן הבוטולינום נעוץ בכמויות הזעירות המספיקות להופעת התסמונת. אי לכך במקרים רבים לא ניתן יהיה להדגים את הרעלן. בחשיפה נשימתית, האפשרית במתאר טרור, לא ניתן יהיה למצוא את הרעלן בדגימות צואה, אולם קיים סיכוי מסוים למצוא את הרעלן בדגימת מטוש מהנחיריים, אם נלקחת בתוך 24 שעות מהחשיפה. קיימות שיטות שונות לזיהוי הרעלן:

3.10.2.1. מבחן רעילות בעכברים – מהווה את ה- gold standard לזיהוי של רעלן הבוטולינום. במבחן זה מזריקים את הדגימה או מיצוי של הדגימה לעכברים, עם או בלי אנטיסרום ספציפי לבוטולינום, ועוקבים אחר תמותה במשך עד 96 שעות. תוצאה חיובית כוללת מוות של עכברים להם הוזרקה הדגימה, במקביל להשרדות של עכברים להם הוזרקו הדגימה ואנטי סרום. באמצעות שימוש באנטי סרום ספציפי לזנים שונים של הרעלן ניתן לאבחן את הזן הספציפי על מנת לכוון את הטיפול בהמשך. היתרונות בבדיקה זו הם ספציפיות ורגישות גבוהות, יכולת להבחין בין הרעלנים השונים והוכחה לרעילותו של החלבון אותו מאתרים. החסרון העיקרי מבחינה קלינית הוא משך הבדיקה הארוך (עד 4 ימים מתחילת המבחן).

3.10.2.2. תרבית לגידול החיידק *C. botulinum* – בדיקה זו רלוונטית רק למתארים בהם החיידק נוכח, דהיינו – בוטוליזם ינקות, תסמונות קולוניזציה, בוטוליזם בפצעים ובניסיונות לגדל חיידק משאריות מזון חשודות. אין אפשרות לבדוד חיידק במקרים של חשיפה נשימתית. בידוד החיידק נעשה ע"י הצמחתו על מצע Fortified Egg Medium (FEM) בטמפי' 33 מעלות צלזיוס למשך 4 ימים. לאחר הצמחת החיידק יש לבדוק האם מדובר בזן טוקסיקוגני ע"י ביצוע מבחן רעילות בעכברים. בדיקה זו משפרת את סף הרגישות של מבחן הרעילות בעכברים, כאשר כמות הרעלן בדגימה נמוכה, אולם היא מאריכה את זמן המבחן בכ- 4 ימים נוספים.

3.10.2.3. אבחנה בשיטות אימונולוגיות שונות כדוגמת ELISA לרעלן. בדיקות אלו פחות רגישות, אך הן אורכות מספר שעות בלבד.

### 3.11. אבחנה מבדלת

האבחנה המבדלת תלויה בצורת ההסתמנות של החולה:

תסמיני הרעלת מזון: שלב התלונות הגסטרו-אינטסטינליות בהרעלת בוטולינום אינו שונה מכל הרעלת מזון אחרת.

תסמינים נוירולוגיים: האבחנה המבדלת הנוירולוגית של בוטוליזם מוגבלת וכוללת מחלות עצבים שאת רובן ניתן לשלול על בסיס קליני בלבד או על סמך חשיפה ידועה. המצבים הרפואיים העיקריים באבחנה המבדלת של בוטוליזם מפורטים בטבלה מס' 6.

כאשר מקרים של בוטוליזם אובחנו באופן שגוי, האבחנה היתה לרוב מחלה גסטרואינטסטינלית או בעייה נשימתית, וזאת בשל האופי הלא ספציפי של חלק מהתסמינים<sup>16</sup>.

| המחלה  | דמיון לבוטוליזם  | הבדלים עיקריים מבוטוליזם  |
|--|--|---|
| <b>Myasthenia gravis</b><br><b>(מחלה אוטואימונית הפוגעת בסינפסת עצב-שריר)</b>                    | חולשת שרירים רפה מעורבות בולברית וקרניאלית אחרת פגיעה ב- Neuromuscular junction ב- EMG | שיפור משמעותי בתסמינים אחרי מתן Edrophonium (מבחן טנסילון). [בוטוליזם ייתכן שיפור קל בלבד] היסטוריה של אירועים קודמים סימנים אופייניים ב- EMG קיום נוגדנים כנגד רצפטורים כולנרגיים  |
| <b>Lambert-Eaton Syndrome</b><br><b>(מחלה פאראנאופלסטית אוטואימונית הפוגעת בסינפסת עצב-שריר)</b> | שיתוק רפה פגיעה ב- Neuromuscular junction ב- EMG עם מאפיינים דומים לבוטוליזם           | בדר"כ בחולה עם ממאירות ידועה (בעיקר ריאתית) המחלה בדר"כ הדרגתית וכרונית ולא חריפה מעורבות של גפיים ובדר"כ ללא מעורבות קרניאלית  |
| <b>Gullian Barre Syndrome</b><br><b>(מחלה זלקתית של שורשי עצבי השדרה, לרוב postinfectious)</b>   | חולשה רפה חריפה  | בדר"כ חולשה עולה, המתחילה מהרגלים מעורבות סנסורית לרוב מקדימה את התופעות המוטוריות א-סימטריה אופיינית ברוב המקרים יש סיפור של מחלה (לרוב ויראלית) מקדימה כ- 1-3 שבועות קודם לכן ב- CSF עלייה של חלבון תמונה אופיינית ב- EMG           |
| <b>Poliomyelitis</b><br><b>(זיהום ויראלי של חוט השדרה)</b>                                       | חולשה רפה חריפה  | בתחילת המחלה – חום חולשה לא סימטרית ב- CSF ממצאים מתאימים ל- aseptic meningitis   |
| <b>אוטם מוחי (CVA), בעיקר ורטברו-בזילרי</b>  | חולשת שרירים עם מעורבות עצבים קרניאלים   | חולשה ספסטית ולא רפה לעתים קרובות חד-צדדי לעתים מערב הפרעות תחושה לעתים מלווה בבלבול ושינויים במצב ההכרה ניתן לאפיין את קבוצות השרירים הפגועות ע"פ פיזור אנטומי מוחי ווסקולרי ברור גורמי סיכון וסקולרים ניתן להדגמה ע"י הדמייה של המח |
| <b>זיהום CNS</b>   | חולשה. במעורבות של גזע המוח – סימנים בולבריים וקרניאלים                                | חום שינויים במצב ההכרה  |

| אחרים  | CSF פתולוגי   | EEG פתולוגי  |
|--|---|--|
| <b>Tick paralysis (הרעלה הנגרמת ע"י נשיכת קרציות מזני Dermacentor ו-Amblyomma)</b> | חולשה רפה חריפה   | הקרציות אינן אנדמיות בישראל ניתן למצוא את הקרציה צמודה לעור, והסרתה גורמת להעלמות התסמינים<br>חולשה עולה<br>מעורבות סנסורית<br>לרוב אין מעורבות קרניאלית   |
| <b>הרעלה מאכילת paralytic shellfish</b>  | חולשה רפה   | היסטוריה של אכילת פירות ים<br>פרסתזיות משמעותיות   |
| <b>תופעת לוואי של aminoglycosides</b>  | חולשה רפה   | היסטוריה של מתן אמינוגליקוזידים<br>נימול   |
| <b>הכשת נחשים מסויימים</b>   | חולשה רפה   | היסטוריה של הכשת נחש<br>סימנים מקומיים באתר ההכשה  |
| <b>הרעלת זרחנים אורגניים (חל"ך עצבים, חומרי הדברה)</b>                             | שיתוק שרירים רפה<br>יכול להסתמן כאירוע המוני מחשיד לטרור בלתי קונבנציונלי<br>תופעות גסטרואינטסטינליות | לרוב הופעת התסמינים תוך דקות מהחשיפה<br>שיתוק השרירים מוקדם בהתכווצויות ופסיקולציות<br>שינוי במצב ההכרה, פרכוסים<br>תופעות נוספות – ריור, דמעת, הפרשות דרכי נשימה, ברונוכספזם, עלייה בתנועתיות המעי<br>אישונים מכווצים |
| <b>הפרעה פסיכיאטרית – conversion paralysis</b>                                     | חולשה   | העדר ממצאים קרניאלים<br>EMG תקין   |
| <b>מיופתיה דלקתית</b>  | חולשה רפה   | מעורבות גפיים דומיננטית<br>CPK מוגבר<br>ממצאים אופייניים ב-EMG   |

### 3.12. הטיפול הרפואי

#### 3.12.1. מניעה:

- 3.12.1.1. אינאקטיבציה של הטוקסין - חימום מזון ומים ל-  $85^{\circ}$  למשך 5 דקות מפרקת את הרעלן. מים מטופלים בכלור בריכוזים המקובלים בדרי"כ ינטרלו את הטוקסין<sup>2</sup>.
- 3.12.1.2. חיסון פעיל – מבוסס על רעלן מטופל בפורמלין (toxoid). חיסון אמריקאי שכזה, Pentavalent Botulinum Toxoid (PBT) מתוצרת Parke Davis, נמצא בשימוש מזה עשרות שנים עבור אנשי מעבדה שעוסקים ברעלן והוא ככל הנראה יעיל. החיסון,

שיוצר בשנות ה-70, מעולם לא נרשם ולא אושר לשימוש ע"י ה-FDA וניתן גם כיום תחת פרטוקול (Investigational New Drug (IND). החיסון מחייב מתן מספר מנות (הפרטוקול המקובל כולל מנות בשבועות 0, 2, 12, 24, מנה לאחר שנה ומנות דחף שנתיות לאחר מכך), יוצר תגובה חיסונית שלרוב אינה ארוכת-חיים (ולכן מצריך מנות דחף שנתיות בדר"כ), ומאבד עם השנים את האימונווגניות שלו, בעיקר לזן הרעלן E<sup>1</sup>. מאחר שהחיסון אינו מספק הגנה מיידית, אין לו מקום בטיפול בתר-חשיפת. חיסונים שונים נמצאים במחקר ובפיתוח. אלו כוללים חיסונים רקומביננטים, חיסוני DNA וחיסון באמצעות וקטורים כדוגמת Venezuelan Equine Encephalitis Virus הנושא גן לייצור חלק מן הרעלן<sup>37,1</sup>.

3.12.1.3 במצב של חשיפה ודאית לרעלן ניתן להשתמש באנטי-טוקסין כטיפול מניעת.

3.12.2 טיפול בתר-חשיפתי :

3.12.2.1 טיפול ספציפי באנטי – טוקסין (חיסון סביל) : האנטי טוקסין הוא הטיפול הספציפי

היחיד לבוטוליזם. מידע מפורט מופיע בסעיף 3.13. מומלץ לטפל באנטי טוקסין בכל המקרים של בוטוליזם, למעט בבוטוליזם הינקות, שבו הפרוגנוזה היא לרוב טובה (תורה זו לא עוסקת בפירוט בצורת מחלה זו ולא תפרט את ההנחיות הקליניות לטיפול בה).

3.12.2.2 טיפול למניעת ספיגה של רעלן לאחר חשיפה פומית – מתן פחם פעיל או תכשירים משלשלים עשויים להקטין את ספיגת הרעלן, אם כי הדבר אינו מוכח<sup>19</sup>.

3.12.2.3 טיפול תומך בהרעלה קשה

הסיכון העיקרי בהרעלה קשה הוא שיתוק שרירי הנשימה. יש לעקוב בזהירות אחר סימנים (קוצר נשימה, ישנוניות, ירידה ב- negative inspiratory force (NIF), ירידה ב- vital capacity (VC), חמצת נשימתית).

טיפול תומך בחולה עם בוטוליזם אינו שונה מבכשל נשימתי מסיבה אחרת, וכולל הנשמה ממושכת, הזנה באמצעות nasogastric tube או gastrostomy, פיזור לחץ למניעת decubitus ulcers, פיזיותרפיה וכיוב'.

ההנשמה עשויה לארוך שבועות עד חודשים.

סיכונים נוספים בבוטוליזם קשורים בפגיעה האוטונומית וכוללים אצירת שתן, התפתחות אילאוס, שינויים בקצב הלב והפרעות קצב – הטיפול בסיבוכים אלו יהיה כמקובל. יש להשגיח אחר מתן שתן ופעולת מעיים. במקרים מסויימים יש צורך בהחדרת קטטר לשלפוחית בשל אצירת שתן או nasogastric tube.

3.12.2.4 אין להשתמש בתכשירים בעלי השפעה מדכאה על הצומת הנוירומוסקולרית, כגון

אמינוגליקוזידים, טטראציקלינים או פולימיקסין B<sup>38,20</sup>.

3.12.2.5 אין מקום לטיפול אנטיביוטי בבוטוליזם במתאר של חשיפה נשימתית בטרור ביולוגי

(בהעדר החיידק). במקרה של בוטוליזם טבעי הנובע משגשוג חיידקים בפצע יש לטפל

בהטרייה ובאנטיביוטיקה מתאימה (פניצילין G). טיפול אנטיביוטי בבוטוליזם של

המעי (בילד או במבוגר) עלול להחמיר את המצב באופן פרדוקסלי בשל הרס חיידקים

בתוך המעי ושחרור רעלן, אם כי דבר זה אינו מוכח<sup>38</sup>. כמו כן טיפול אנטיביוטי עלול לפגוע בפלורה החיידקית הטבעית של המעי, המתחרה עם חיידקי הבוטולינוס. לאור הסיבות הללו לא מומלץ בדר"כ לטפל באנטיביוטיקה גם בבוטוליזם המעי.

### 3.13. פירוט הטיפול באנטי טוקסין

3.13.1. תפקיד האנטי-טוקסין לנטרל את הרעלן החופשי שעדיין לא נקשר לקצות העצבים. מתן אנטי טוקסין מפחית את הצורך בהנשמה ואת הסיכון לתמותה<sup>17,1</sup>. לאחר הופעת סימנים האנטי-טוקסין מסוגל לעצור את ההדרדרות ע"י היקשרות לרעלן החופשי בפלזמה, אך אינו מסוגל לתקן נזק נוירולוגי קיים. אי לכך יש לתת את האנטי-טוקסין בשלב מוקדם של ההרעלה, ובעדיפות בתוך 24 שעות מהחשיפה<sup>19,18</sup>. למרות זאת, ולאור עדויות ליעילות מסויימת גם לאחר מספר ימים מהחשיפה, ישנה חשיבות למתן אנטי טוקסין גם בשלבים מאוחרים יחסית<sup>17</sup>.

3.13.2. הוריות לטיפול – המלאי המוגבל של התכשיר ושיעור תופעות הלוואי מחייבים שימוש מושכל בו. מחד, יעילות האנטי טוקסין פוחתת עם הזמן מהחשיפה, ולכן קיים היגיון מדעי לטפל קרוב ככל הניתן למועד החשיפה. מאידך, במקרים רבים קשה לקבוע כי אכן היתה חשיפה או מה היתה חומרתה. אי לכך מקובל להתחיל טיפול רק לאחר הופעת סימני מחלה ספציפיים ראשוניים, ללא המתנה לאישור מעבדתי<sup>19,18,1</sup>. במצבים ספציפיים, בהם קיימת ודאות גדולה ל- intake משמעותי של הרעלן, כמו למשל במתאר של הרעלת מזון, בה זוהה בבירור מקור ההרעלה וברור כי החולה צרך את המזון, ניתן לטפל באנטי טוקסין עוד לפני הופעת התסמינים.

### 3.13.3. תכשירים קיימים

תכשירי האנטי טוקסין מופקים מפלסמת סוסים (equine antitoxin). קיימים תכשירים נפרדים לסוגי הרעלנים השונים וגם תכשירים מעורבים, המכילים אנטי טוקסינים למספר רעלנים (AB, ABE, ABCDE, ABCDEFG). התכשירים המודרניים המופקים מפלסמת סוסים עוברים תהליך ניקוי, בו מוסרים מקטעי Fc של הנוגדנים ממקור סוס. המקטע F(ab)<sub>2</sub> שומר על יעילותו, תוך הקטנה משמעותית בשיעור תופעות הלוואי האלרגיות והאימונולוגיות. בארה"ב פותח תכשיר נוגדנים ממקור הומני, אשר הופק מפלסמה של אנשים שחוסנו ב- Pentavalent Botulinum Toxoid (PBT). המוצר, שנקרא Botulinum Immune Globulin Intravenous (BabyBIG-IV), מיועד לשימוש עבור ילדים קטנים, בהם מומלץ שלא להשתמש בתכשירים ממקור סוסי. התכשיר נבדק במחקר קליני ונמצא יעיל ובטוח לשימוש ל- infant botulism<sup>38</sup>. התכשיר מיוצר ומנוהל ע"י רשויות הבריאות של מדינת קליפורניה ואינו קיים בישראל.

**במשרד הבריאות מצוי מלאי של תכשירי אנטי טוקסין מונו-ולנטיים מתוצרת החברה הישראלית לחקר מדעי החיים (LSRI) לשימוש בעת הצורך. התכשירים יסופקו לבתי החולים ע"י האגף לשע"ח. הנחיות מדוייקות לגבי אופן המתן יסופקו איתם. הסעיפים**

**הבאים מתייחסים לתכשירים אלו.** בנוסף, מצוי במשהב"ר מלאי של תכשירים מעורבים (מולטי-ולנטים) כנגד מספר זני הרעלן (ABE).

#### 3.13.4. מינון

מינון האנטי טוקסין נקבע ע"פ כמות הנוגדן הנדרשת. הכמויות נמדדות ב- International Units (IU). כל IU של אנטי טוקסין מנטרלת 10,000 mouse LD<sub>50</sub> של רעלן מסוג A או B, או 1,000 mouse LD<sub>50</sub> של רעלן מסוג E.<sup>40,39</sup> ניתן להשתמש בתכשיר ספציפי לאותו הרעלן. במידה שלא ידוע סוג הרעלן, יש להשתמש בתכשיר / תכשירים המספקים נוגדנים עבור מספר סוגי רעלן (E, B, A). במתאר של foodborne botulism, כמות הנוגדנים במנה יחידה של התכשירים השונים יוצרים כויל גדול בסדרי גודל לעומת הדרוש על מנת לנטרל את הרעלן בסרום, ולפיכך נדרשת מנה בודדת בלבד.<sup>40,39</sup> במקרים קיצוניים של חשיפה נשימתית (כמו למשל באירוע טרור ביולוגי) או אחרת למנה גדולה מאוד של הרעלן ייתכן ותדרשנה מנות נוספות לאחר כ- 4 שעות אם ההחולה ימשיך להתדרדר. ניתן לתת עד 3 מנות של התכשיר, ובמקרים חריגים גם מנה רביעית. נפח המנה הטיפולית תלוי בסוג התכשיר וברמת ההרעלה. טבלה 7 מפרטת את המינון המומלץ ע"פ הנחיות היצרן עבור תכשירים קיימים:

| שם התכשיר והיצרן   | כמות אבסולוטית של נוגדנים במנה מומלצת של התכשיר  | נפח מנה מומלץ ע"י היצרן                            | הערות   |
|--|--|--|---|
| תכשיר אנטי טוקסין מתוצרת LSRI  | 5000 IU לפחות כנגד כל סוג רעלן   | 10 מ"ל כמנה ראשונה                                 | תכשירים מונו-ולנטיים. ניתן לתת 3 מנות ובמקרים חריגים מנה רביעית.  |
| <b>Botulinum Antitoxin Behring מתוצרת Novartis<sup>41</sup></b>                                | 375,000 IU anti-A<br>250,000 IU anti-B<br>25,000 IU anti-E   | 250 מ"ל כמנה ראשונה ו- 250 מ"ל נוספים מיד לאחר מכן | תכשיר טרי-ולנטי. המינון המומלץ ע"י היצרן גבוה באופן משמעותי (פי 50 ויותר) לגבי רעלנים A, B, מאשר בתכשירים מקבילים, ללא סיבה ברורה. לגבי רעלן E המינון גבוה פי 3-5 מתכשירים אחרים. |
| <b>Botulism Antitoxin Bivalent (Equine) types A &amp; B מתוצרת Sanofi-Pasteur<sup>40</sup></b> | 7500 IU anti-A<br>5500 IU anti-B   | 10 מ"ל כמנה ראשונה                                 | תכשיר בי-ולנטי. ניתן לתת מנות נוספות. תכשיר מאושר FDA. שימש כתכשיר הטיפול של ה-CDC עד 2009  |
| <b>Heptavalent Botulinum Antitoxin (H-BAT) מתוצרת Cangene Corp.<sup>42,43</sup></b>            | 7500 IU anti-A<br>5500 IU anti-B<br>5000 IU anti-C<br>1000 IU anti-D<br>8500 IU anti-E<br>5000 IU anti-F<br>1000 IU anti-G | 20 מ"ל כמנה ראשונה                                 | תכשיר הפטה-ולנטי. החליף ב- 2010 את התכשיר לשימוש ב-CDC. נמצא תחת מעמד IND.  |

זמן מחצית החיים של הנוגדנים ממקור סוס בסרום הוא כ- 5-8 ימים<sup>39,44</sup>. במקרה של מתן טיפול מניעתי באנטי-טוקסין לאדם שנחשף וטרם מדגים תסמינים כלשהם, ניתן לשקול מתן מנה מופחתת של אנטי-טוקסין (ע"פ הנחיית משהב"ר ועל פי המלצת הצט"מ).

### 3.13.5 ביצוע skin testing לפני מתן אנטי טוקסין ודה-סנסיטיזציה<sup>40</sup>.

לפני מתן התכשיר אפשר (אך לא חובה) לבצע skin testing עם אנטי טוקסין מהול על מנת לזהות רגישות יתר מנידית לתכשיר. מאחר שבדיקה זו אורכת כחצי שעה, אין לבצעה במקרה של טיפול דחוף באנטי טוקסין, כמו למשל בחולה עם סימנים נוירולוגיים מתקדמים וחשד ברור לבוטוליזם. נוהל ביצוע skin testing מצורף בנספח א'. תגובה שלילית לתבחין אינה מבטיחה העדר תגובה אנפילקטית לתכשיר, אך הסיכון לכך קטן יותר. כמו כן, תגובה שלילית אינה שוללת בכלל תגובות אימוניות מאוחרות כגון serum sickness.



במקרה של תגובה חיובית ל- skin testing ניתן לתת את התכשיר לאחר דה-סנסיטיזציה. הנחיות לביצועה רשומות בנספח ב'.  
בדיקת ה- skin testing בעצמה כרוכה בסיכון לתגובות אנפילקטיות, ולכן צריכה להתבצע באתר ערוך לכך.  
כמו כן יש לשקול דה-סנסיטיזציה בחולים עם היסטוריה של קבלת סרום ממקור סוס בעבר, אנשים עם היסטוריה של תגובות אנפילקטיות משמעותיות או אנשים המפתחים תגובות אלרגיות בקרבת סוסים.

#### 3.13.6 צורת המתן

צורת המתן תלוייה בתכשיר הספציפי שניתן, ולכן הנחיות מדוייקות יפורסמו במקרה של אירוע ע"י משהב"ר.  
התכשירים ניתנים IV או IM כאשר התכשיר בטמפרטורת החדר. קיימת עדיפות למתן IV מבחינת היעילות.  
א. תוך – ורידית (IV): מנה של האנטי-טוקסין (לרוב 10 מ"ל, הנחייה פרטנית תינתן יחד עם התכשיר שיסופק) במיהול 1:10 עם סליין בעירווי איטי. במקרים בהם יש צורך בטיפול דחוף ומהיר, כמו למשל באירוע המוני, ניתן להזריק 1 מ"ל של התכשיר ללא מיהול באיטיות תוך מעקב אחר המצב ההמודינמי של החולה ולאחר מכן הזרקה איטית של 9 מ"ל נוספים.

ב. תוך שרירית: הזרקה תוך שרירית עמוקה של 10 מ"ל אנטי טוקסין לא מהול (יוזרק בשתי מנות בנות 5 מ"ל בשני אתרים שונים).

בחולה המפתח תגובת רגישות יתר, יופסק מיד מתן האנטי טוקסין וינתן טיפול לדח-סנסיטיזציה כמפורט בנספח ב'. חידוש המתן של אנטיטוקסין (עם או בלי דסנסיטיזציה) יישקל רפואית לגופו של המקרה.  
מנות נוספות ניתן לתת כל 4 שעות בתלות בשיפור הקליני עד מספר כולל של 3 מנות. במקרים חריגים ניתן לשקול מתן מנה רביעית.

3.13.7 במתאר של חשיפה נשימתית יינתן לתינוקות טיפול כמו במבוגרים, דהיינו אנטי טוקסין ממקור סוסי באותו מינון. בשונה מהמקרה בבוטוליזם הינקות, הפרוגנוזה במצב זה אינה טובה ומתן האנטי טוקסין מוצדק למרות הסיכונים.

3.13.8 הטיפול יינתן תחת השגחה רפואית או באשפוז.

3.13.9 יש להכין באתר הטיפול ציוד לטיפול בתגובות אנפילקטיות כולל:

מזרק עם אדרנלין שאוב מראש

אנטיהיסטמינים להזרקה

סטרואידים להזרקה

ציוד לאינטובציה והעשרה בחמצן

ציוד לביצוע קוניוטומיה

תופעות הלוואי העיקריות של מתן אנטי טוקסין הן חום ותגובות רגישות יתר (hypersensitivity reactions). תגובות אלו נובעות מהמקור הסוסי של האנטי טוקסין וקשורות לכמות החלבון הזר בתוכן. התכשירים שנמצאים בשימוש כיום מכילים בעיקר  $F(ab)_2$  וניתנים במינון נמוך יותר, ולכן כרוכים בפחות תופעות רגישות יתר.

שיעור תופעות הלוואי באנטי טוקסין ממקור סוס לרעלן הבוטולינום דומה לשיעור תופעות הלוואי שדווח לגבי אנטי טוקסין ממקור סוס לרעלן הטטנוס<sup>45</sup>.

תגובות רגישות יתר לתכשיר ממקור סוס כוללות תופעות אנפילקטיות, תופעות אלרגיות קלות ותופעה מאוחרת של serum sickness. התגובות האנפילקטיות מופיעות בתוך זמן קצר (עד 20 דקות) לאחר קבלת האנטי טוקסין. לא דווח על תמותה כתוצאה מתגובה אלרגית לאנטי טוקסין. לא נמצא קשר בין שכיחות תופעות הלוואי למין או גיל<sup>46</sup>. גורמי סיכון אפשריים לתגובה אנפילקטית הם מתן חוזר של אנטי טוקסין (ללא קשר למינון הניתן) ורקע אלרגי כאסטמה, קדחת השחת או חרלת (Urticaria). נמצא קשר בין מתן אנטי טוקסין במינונים מעל 40 מ"ל להתפתחות מחלת הסרום<sup>46</sup>.

מנתונים עדכניים על חולים שטופלו במינון של אנטי טוקסין המקובל כיום (10 מ"ל), שיעור תופעות רגישות היתר היה פחות מ- 1%<sup>18</sup>. בניסוי שנערך בחמישה מתנדבים שקיבלו אנטי סרום שהכיל מקטעי  $F(ab)_2$  לא נצפו כל תגובות מקומיות או סיסטמיות במהלך ארבעה חודשי מעקב<sup>47</sup>. במחקר שבו ניתן תכשיר המבוסס על  $F(ab)_2$  סוסי ל- 50 אנשים, דווחו תופעות לוואי מקומיות ב- 12%, תופעות לוואי מערכתיות קלות הקשורות לרגישות יתר (פריחה, גרד) ב- 4% ומקרה יחיד (2%) עם חשד לא מוכח למחלת סרום<sup>48,8</sup>.

בנוסף, מתן חלבוני פלסמה ממקור סוס כרוך בסיכון של ריגוש אלרגי לחלבונים ממקור סוס. טבלה 8 מפרטת את שיעורי תופעות רגישות היתר לאחר מתן תכשירי אנטי טוקסין שונים :

טבלה 8 : תופעות רגישות יתר לאחר מתן תכשירי אנטיטוקסין שונים

| reference                    |                           | תופעת לוואי   |
|------------------------------|---------------------------|---|
| Franz et al <sup>8</sup>     | Sobel et al <sup>18</sup> |   |
| לא תואר                      | לא תואר                   | אנפילקסיס (ירידת לייד, ברונכוספזם, קוצר נשימה)  |
| 4%                           | <1%                       | רגישות יתר מיידית קלה (אורטיקריה, פריחה אחרת, גרד, אנגיואדמה)   |
| מקרה יחיד חשוד ולא מוכח (2%) | לא תואר                   | מחלת סרום (חום, כאבי מפרקים, פריחה, שריעות קשרי הלימפה, לעתים פגיעה כלייתית – כשבוע ויותר לאחר מתן אנטי טוקסין) |

3.13.11 השהייה והשגחה לאחר טיפול באנטי טוקסין :

להשהייה לאחר מתן אנטי טוקסין שתי סיבות עיקריות :

- א. השגחה אחר הופעת תופעות לוואי מסוכנות. תופעות אנפילקטיות מופיעות לרוב במהלך חצי השעה – שעה הראשונה.
  - ב. השגחה אחר סימני בוטוליזם בחולה. לאחר מתן אנטי טוקסין צפוייה התייצבות במצב החולה ובהמשך שיפור. המשך התקדמות הסימנים לאחר מספר שעות מעיד על צורך במנה נוספת של אנטי טוקסין.
- לאחר קבלת מנת אנטי טוקסין המטופל יושה למשך שעתיים לפחות במתקן רפואי להשגחה אחר הופעת תופעות אנפילקטיות.

פטר פטר

## 4. התפתחות אירוע בוטוליזם על ציר הזמן: גילוי ואבחון

### חולים ונחשפים והגישה לטיפול בהם

#### 4.1 כללי

התפרצות תחלואה "טבעית" של בוטוליזם תהיה סמוייה עד להופעת התסמינים אצל החולים הראשונים. תרחיש דומה צפוי גם באירוע טרור ביולוגי, בו פיזור הרעלן (באמצעות האוויר, המים או המזון) יהיה סמוי (covert). במקרה שכזה האירוע יתפתח במספר שלבים צפויים. תרשים 1 מתאר את השלבים והאירועים העיקריים בכל שלב.

קיים תרחיש ביו-טרור שונה, שסבירותו נמוכה יותר, בו אירוע החשיפה לרעלן יהיה ברור (overt), כמו למשל חשיפה ברורה לנוזל או אבקה חשודה, או קיום מידע מודיעיני מקדים. במקרה זה ישנה אפשרות שהאירוע יזוהה עוד טרם יופיעו תסמינים כלשהם בנחשפים. ניהול אירוע זה יהיה מעט שונה. פרק זה מתייחס לאפשרות הראשונה, דהיינו לתרחיש סמוי.

תרשים 1 : התפתחות אירוע בוטוליזם (סמוי) ע"פ שלבים



## 4.2. שלב א': גילוי זיהוי חולים ראשונים

- 4.2.1 תחילת שלב זה בפניית חולה או צביר חולים לקבלת סיוע רפואי עם תלונות המתאימות לבוטוליזם. הממצאים הקליניים האופייניים לבוטוליזם והאבחנה המבדלת מתוארים בפירוט בסעיף 3.7 ו-3.11. הופעת צביר מקרים עם שיתוק רפה יורד, המערב עצבים קרניאלים, ללא שינויים במצב ההכרה וללא חום, היא אירוע מחשיד ביותר להתפרצות בוטוליזם.
- 4.2.2 אבחנה קלינית של בוטוליזם בחולים הראשונים תקבע בבית חולים בלבד והיא מחייבת:
- א. בדיקת נוירולוג מומחה – על מנת לוודא כי התמונה הקלינית מתאימה להסתמנות של בוטוליזם ולסייע בשלילת מצבים שבאבחנה המבדלת.
- ב. שלילת מצבים נוירולוגיים שנמצאים באבחנה המבדלת (מיאסתניה גרביס, Guillian Barre syndrome, פוליו-מיאליטיס ועוד) – ע"פ הסתמנות קלינית, אפידמיולוגית ובמידת הצורך ע"י בדיקות עזר (לדוגמא – ניקור מותני), וע"י edrophonium test.
- ג. מומלץ לעשות כל מאמץ לבצע באופן דחוף בדיקת EMG לחולה (ראה סעיף 3.9.2) על מנת לבסס את האבחנה, וזאת למרות שהשירות ניתן בדר"כ כשירות אמבולטורי בבתי החולים או במרפאות בקהילה. קביעה זו חשובה במיוחד באירוע המחשיד לביו-טרור. מאידך, אין לעכב משלוח דגימות למעבדה או מתן טיפול לחולה לצורך המתנה ל-EMG. הנחיות פשוטות לביצוע EMG וקריאת התוצאות מופיעות בנספח ג'. יש לציין כי EMG ישמש לאבחנת החולים הראשונים בלבד. לאחר שתתקבל אבחנה של התפרצות בוטוליזם לא יהיה צורך בהמשך ביצוע בדיקות אלו, למעט במקרים חריגים.
- 4.2.3 הערכה קלינית של חומרת המחלה ומתן טיפול תומך תוך תשומת לב מיוחדת למצבו הנשימתי, לשמירה על נתיב האוויר ולנושא הבליעה.
- 4.2.4 **חשד קליני לבוטוליזם מחייב דיווח מיידי בכתב ובטלפון ללשכת הבריאות המחוזית.**
- 4.2.5 בכל מקרה של חשד להתפרצות בוטוליזם (הגדרת התפרצות – ראה סעיף 5.1.5) האירוע יטופל בדחיפות ע"י שירותי בריאות הציבור של משהב"ר ויתקיים כינוס טלפוני (שיחת ועידה) של הצט"מ.
- 4.2.6 בדיקות מעבדה אבחנתיות לבוטוליזם
- את בדיקות המעבדה יש לבצע טרם מתן טיפול ספציפי באנטי סרום (מתן אנטי סרום סותר את הרעלן בדם ואינו מאפשר זיהוי לאחר מכן).
- קיימות במדינת ישראל שתי מעבדות ייחוס לאבחנה של רעלן הבוטולינום:
- מעבדת המכון הוטרינרי בבית דגן – אמונה על זיהוי הרעלן מבעלי חיים וממקרים חשודים לתחלואה טבעית בבני אדם. יש לשלוח דגימות למעבדה זו כאשר קיים חשד ל- infant botulism.
- botulism, wound botulism, בוטוליזם סמוי ובחשד ל- foodborne botulism.
- המעבדה המרכזית של המכון הביולוגי בנס ציונה – אמונה על זיהוי הרעלן מדגימות קליניות ומדגימות סביבה באירועים החשודים לטרור ביולוגי. אירועים אלו כוללים:
- א. מתאָר חשוד כחשיפה נשימתית לבוטולינום (צביר מקרים שהמשותף להם הוא שהות באתר מסויים ללא חשיפה למזון).
- ב. בִּמְתָאָרִים חשודים ל- foodborne botulism ובמקרים בהם צורת החשיפה אינה ידועה – ע"פ הנחית משהב"ר.

העברת דגימות למעבדה המרכזית של המכון הביולוגי תעשה רק לאחר פניית מנהל בית החולים וקבלת אישור מנכ"ל משהב"ר.

העברת דגימות למעבדה המרכזית של המכון הביולוגי תעשה לפי **נוהל העברת דגימות קליניות / משרד הבטחון 2008**<sup>49</sup>. פירוט הדגימות למשלוח בטבלה מס' 9. כלל הדגימות יארזו באריזה משולשת, יסומנו עם פרטי החולה ובית החולים השולח ויועברו בקור.

הכנת הדגימות תתבצע בבית החולים באחריות המעבדה המיקרוביולוגית ותוך נקיטת נהלי בטיחות מתאימים (BSL 2). המיגון האישי יכלול כפפות, חלוק סגור עם שרוולים מופשלים, מסיכת פה-אף ומשקפי מגן. הדגימות יועברו למעבדה המיקרוביולוגית באופן ידני ובשום אופן לא באמצעות מערכת פנאומטית.

טבלה 9: פירוט דגימות קליניות להעברה למעבדת ייחוס

| מקור הדגימה  | כמות                                     | סוג המיכל  | הערות   |
|--|--|--|---|
| צואה   | 10-50 גר'                                | מיכל מסומן סטרילי<br>אטום סטנדרטי לצואה                          |   |
| חוקן   | 20 מ"ל                                   | מיכל מסומן סטרילי<br>אטום סטנדרטי לצואה                          | במקרה של עצירות מומלץ להשתמש בנוזל שאינו בקטריוסטטי כחוקן (לדוגמא סליין).   |
| קיא / נוזל מזונדה                                  | 20 מ"ל                                   | מיכל מסומן סטרילי<br>אטום סטנדרטי לצואה                          |   |
| דם   | 10 מ"ל סרום<br>שיופקו מ- 20 מ"ל דם<br>דם | מבחנות כימיה (עם גיל) /<br>מבחנות דם ריקות (ללא<br>אנטיקואגולנט) | יש לשאוב דם מהחולה לפני מתן אנטי טוקסין במבחנות מתאימות ולהעביר למעבדה בבית החולים. המעבדה תבצע הפרדת סרום. אין לשלוח דם מלא.   |
| רקמה מביופסיה או מנתיחה שלאחר המוות / אקסודאט מפצע |  | מיכל מסומן סטרילי<br>וזריעה במצע אנאירובי                        | יש לשלוח את הדגימה למעבדה בבית החולים. המעבדה תזרע חלק מהדגימה במצב אנאירובי מתאים. יש להעביר את הדגימה המקורית ואת המצע הזרוע. |
| דגימת מזון חשוד                                    | יש לשלוח את המזון בשלמותו                | יש להשאיר את המזון באריזתו המקורית. במידת הצורך ניתן             | ניתן לבדוק גם מיכלים ריקים עם שאריות מזון חשוד.   |

|  |                         |   |                                    |
|--|-------------------------|---|------------------------------------|
| להעבירו למיכל מסומן<br>וסטרילי.<br>יש לארוז את הדגימה<br>בתוך אריזה אטומה בפני<br>נזילה. |                         |   |                                    |
| מטושים מנחיריים  | מטוש סטרילי<br>מכל נחיר | לאחר ביצוע הדגימה<br>מהנחיריים יש להכניס<br>את המטוש לתוך מבחנה<br>/ מיכל סטריליים<br>אטומים. במידת הצורך<br>ניתן לשבור את המטוש. | בחשד לחשיפה<br>נשימתית לבוטולינום. |

#### 4.2.7 טיפול ספציפי בחולים החשודים

- 4.2.7.1 במקרה של חשד מוצק לבוטוליזם אין להמתין לאבחנה מעבדתית לפני מתן טיפול.
- 4.2.7.2 מנהל בית החולים יפנה למשהב"ר בדרישה לקבלת אנטי טוקסין.
- 4.2.7.3 האנטי טוקסין יועבר לבית החולים ע"י האגף לשע"ח של משהב"ר.
- 4.2.7.4 אופן מתן האנטי טוקסין מפורט בסעיף 3.13. עם קבלת התכשיר יתקבלו גם הנחיות עדכניות.
- 4.2.7.5 טרם זיהוי סוג הרעלן יש לטפל במקביל בשני תכשירים מונו-ולנטים כנגד רעלני A ו-B או בתכשיר משולב כנגד רעלני A, B ו-E. ההחלטה תתקבל ע"י משהב"ר בייעוץ הצט"מ.

#### 4.2.8 אשרור האבחנה ע"י בדיקות מעבדה

- 4.2.8.1 המעבדה המרכזית של המכון הביולוגי ומעבדת המכון הוטרינרי יבצעו מספר בדיקות על הדגימות הקליניות (ובמידה שייאספו – גם דגימות סביבה) שיועברו אליה בניסיון לזהות את הרעלן ואת סוגו. מאחר שהבדיקות אורכות פרקי זמן שונים תשובה צפויה להתקבל בטווח של מספר שעות עד למעלה משבוע.
- 4.2.8.2 במידה שתתקבל תשובה חיובית, יש לאפיין את סוג הרעלן על מנת לכוון את הטיפול באנטי סרום כנגדו.
- 4.2.8.3 במידה שתוצאות בדיקות המעבדה יהיו שליליות, לא ניתן לשלול בוטוליזם, וזאת משום שרגישותן של הבדיקות אינה מספקת. אי לכך יש להמשיך ולנהל את האירוע תוך שימוש בכלים קליניים, חקירתיים ואפידמיולוגיים.

### 4.3. שלב ב': חקירת האירוע ומוכנות לטיפול בחולים נוספים

#### 4.3.1. חקירה אפידמיולוגית

חקירה זו היא באחריות משהב"ר ותבוצע ע"י לשכת הבריאות המחוזית. לפירוט היעדים, אופן הביצוע וקווים מנחים – ראה סעיף 5.

#### 4.3.2. חקירה אחרת

כוללת חקירה פלילית, מודיעינית ונוספות. חקירות אלו אינן בסמכות משהב"ר ואינן מבוצעות על ידו.

#### 4.3.3. דגימת סביבה

במקרה שחקירה אפידמיולוגית או אחרת מעלות חשד למקור האירוע (אתר שזוהם / מזון שזוהם וכיוב'), תבוצע דגימה מהאתר או מהחומר החשוד ותועבר למעבדה המרכזית של המכון הביולוגי. תהליך זה אינו בסמכות משהב"ר, לא מבוצע על ידו, ולא יפורט בנוהל זה.

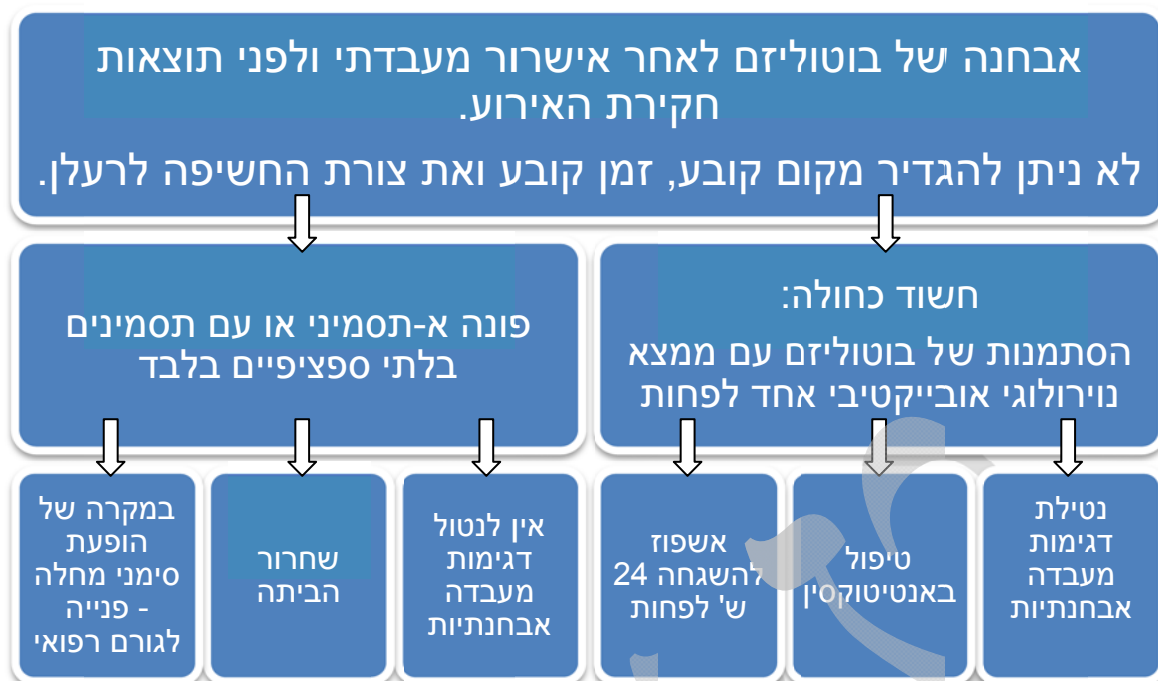
#### 4.3.4. מוכנות לטיפול בחולים נוספים

בשלב זה של האירוע טרם הסתיימו החקירות השונות ולכן לא ניתן להגדיר את החולים החשודים על פי הגדרות אפידמיולוגיות. אי לכך הגדרת החולים ואבחנתם ייעשו בכלים קליניים בלבד. להלן הגדרות המקרה הזמניות לשלב זה והטיפול / מעקב הנדרש לגביהם. התמונה הקלינית האופיינית לבוטוליזם כוללת שיתוק רפה יורד וסימטרי המערב עצבים קרניאלים ומלווה במספר תסמינים סיסטמיים, ללא חום, ללא הפרעה במצב ההכרה וללא הפרעות תחושה.

לצורך ההגדרות מחלקים את הממצאים הקליניים של בוטוליזם לשני סוגים:

- ממצאים לא ספציפיים – הכוללים עייפות, כאבי בטן, בחילה, הקאה, עצירות, שלשול, כאבי גרון, יובש בפה, קוצר נשימה, טשטוש ראייה.
  - ממצאים נוירולוגיים אובייקטיביים – הכוללים דיפלופיה, פטוזיס, הרחבת אישונים ו/או חוסר תגובה לאור, חולשת שרירי הפנים, שיתוקים קרניאלים אחרים, חולשה רפה של שרירי הגפיים, חולשת שרירי נשימה (ע"פ מדידה ספירומטרית), אי ספיקה נשימתית (ע"פ התרשמות קלינית או מדידת גזים מדם עורקי).
- 4.3.4.1. חשוד כחולה – חולה המציג תמונה קלינית אופיינית לבוטוליזם הכוללת לפחות ממצא נוירולוגי אובייקטיבי אחד. אין לאבחן בוטוליזם בשלב זה של האירוע בהסתמך על תסמינים בלתי ספציפיים בלבד.
- אין צורך בביצוע EMG לחולים עם הסתמנות קלינית מתאימה בשלב זה. יש לשאוף לנטילת דגימות מעבדה אבחנתיות מחולה זה, אך הדבר אינו מחוייב ותלוי בהיקף ההתפרצות והיכולות בבית החולים. חולה זה יטופל באנטי טוקסין באופן מיידי ויאושפז בבית החולים להשגחה למשך לפחות 24 שעות. מטרת ההשגחה – מעקב אחר התגובה לטיפול, שיקול דעת לגבי הצורך במנות נוספות, ומעקב אחר סיבוכים של המחלה.
- 4.3.4.2. פונים א-תסמיניים ישוחררו ללא נטילת דגימות וללא קבלת טיפול עם הנחייה לשוב לבדיקה במקרה שיופיעו תסמינים. הנחיות כתובות למשתחרר – ראה נספח ד'. סיכום הטיפול בפונים השונים מוצג בתרשים 2.





רפואה

#### 4.4. שלב ג': סיום הטיפול בחולים ובנחשפים

שלב זה מתחיל עם סיום החקירה האפידמיולוגית וחקירות נוספות, כאשר ניתן לקבוע את המקום הקובע, הזמן הקובע ודרך החשיפה. נתונים אלו מאפשרים תוספת של קריטריונים אפידמיולוגיים להגדרת המקרה לאדם חולה, וגם מאפשרים להגדיר נחשף. להלן הגדרות של חולים ונחשפים בשלב זה והטיפול המומלץ בהם. חקירת סיבת ההמתפרצות ומנגנון ההרעלה עלולים להמשך עוד מספר ימים.

פרוטוקול הטיפול בחולים ובנחשפים מופיע בתרשים 3.

##### 4.4.1. הגדרת מקרה - חשוד כחולה

- א. הסתמנות קלינית מתאימה לבוטוליזם הכוללת לפחות ממצא נוירולוגי אובייקטיבי אחד, ללא קשר לרקע האפידמיולוגי.
- (למרות העדר הקשר, חולים אלו יוגדרו כחולי בוטוליזם וזאת בשל האפשרות שחקירת האירוע לא הגדירה את מלוא היקפו).
- ב. הסתמנות קלינית מתאימה לבוטוליזם ללא ממצאים נוירולוגיים אובייקטיביים, אך עם קשר לרקע האפידמיולוגי של ההתפרצות.
- אין צורך לבצע בדיקות EMG לחולים עם הסתמנות קלינית מתאימה בשלב זה. נטילת דגימות מחשודים כחולים – תבוצע בהתאם למדיניות משהב"ר לאחר התייעצות עם הצט"מ וזאת בהתאם להיקף האירוע ומאפייניו.
- חולים אלו יטופלו מיד באנטי טוקסין (לאחר נטילת הדגימות, אם נלקחו) ויאושפזו להשגחה למשך לפחות 24 שעות. מטרת ההשגחה היא מעקב קליני אחר התגובה לטיפול ושיקול דעת לגבי מתן מנות נוספות.

##### 4.4.2. הגדרת מקרה - חשוד כנחשף

- אדם א-תסמיני שעונה על ההגדרות האפידמיולוגיות, דהיינו היה נוכח בזמן הקובע במקום הקובע ונחשף, לפחות באופן פוטנציאלי לדרך החשיפה.
- ישנן שתי גישות אפשריות לטיפול בנחשפים:
- א. הנחייה להישאר בביתם / שחרור לביתם במקרה שפנו לגורם רפואי. על הנחשפים לעקוב באופן עצמאי אחר הופעת תסמינים מחשידים, כולל תסמינים גסטרואינטסטינליים, נשימתיים ונוירולוגיים. במקרה של הופעת תסמינים כלשהם עליהם לפנות לבית החולים, שם יעברו הערכה קלינית ובמידה שיענו בסבירות גבוהה על הגדרת המקרה של "חשוד כחולה", יאושפזו ויטופלו באנטי סרום.
- ב. מתן מניעתי של אנטי סרום לפני הופעת תסמינים כלשהם. פעולה זו צריכה להתבצע במתקן רפואי ומצריכה השהייה של הנחשף למשך לפחות שעתיים, שמטרתה מעקב אחר הופעת תופעות לוואי חריפות של התכשיר (בעיקר אנפילקסיס).
- ההחלטה על הגישה תקבע ע"י משרד הבריאות בייעוץ הצט"מ. הגורמים המשפיעים על קבלת ההחלטה הם:

- היקף האירוע – באירוע עם מספר נחשפים פוטנציאליים גדול לא תהיה אפשרות לטיפול באנטי סרום בכל הנחשפים, וזאת בשל מלאי התכשיר ובשל הצורך להשאיר את הנחשפים באשפוז.

- ודאות החשיפה – כאשר ניתן להעריך בצורה מהימנה את החשיפה של אדם ספציפי, וניתן לקבוע בודאות יחסית שאכן נחשף למנה משמעותית של הרעלן, יהיה סביר להורות על טיפול. מקרה לדוגמא – הרעלת מזון, כאשר הרעלן נמצא בתוך דגימות המזון, ישנם מקרים של תחלואה כתוצאה מאכילת המזון המורעל וישנה ודאות שהמטופל אכן אכל את המזון. בניגוד לכך, כאשר אי אפשר לקבוע בוודאות את החשיפה, הרי שלא יהיה סביר להעמיד את המטופל בסיכון מתופעות הלוואי של האנטי סרום טרם הופעת תחלואה כלשהי. מקרה לדוגמא – חשד לפיזור נשימתי של רעלן בוטולינום, כאשר לא ידועים פרטים לגבי ריכוז האירוסול שפוזר ולא ברור כמה רעלן ננשם ע"י נחשף ספציפי, אם בכלל.

תרשים 3 : הטיפול הרפואי בחולים באירוע בוטוליזם לאחר סיום החקירה וקביעת הסיבה להתפרצות



## 5. חקירה אפידמיולוגית

### 5.1. עקרונות

- 5.1.1. בוטוליזם היא הרעלה המתפתחת לאחר תקופת חביון. לכן, איתור החולים והנחשפים בהקדם האפשרי ומתן טיפול מוקדם ככל האפשר חשוב לשיפור הפרוגנוזה / למניעת הנשמה. יעילות הטיפול באנטי טוקסין לאחר התפתחות כשל נשימתי קטנה.
- 5.1.2. מחלת הבוטוליזם אינה מדבקת מאדם לאדם ולכן אין צורך באיתור מגעים.
- 5.1.3. מקרה חשוד לבוטוליזם מחייב דיווח מיידי טלפוני ובכתב לשכת הבריאות המחוזית.
- 5.1.4. כל מקרה של בוטוליזם מחייב חקירה אפידמיולוגית, וזאת בשל האפשרות לפגיעה באנשים נוספים באותו מנגנון חשיפה.
- 5.1.5. כהתפרצות יחשב מקרה יחיד של בוטוליזם, למעט infant botulism ו- colonization syndromes אחרים להם אין השפעה על בריאות הציבור.
- 5.1.6. גילוי הרעלן בדגימות סביבה כלשהן, מחייב נקיטת אמצעי חקירה, ומעקב אחר נחשפים פוטנציאליים, כפי שייקבע בזמן אמת על ידי משרד הביטחון ומשרד הבריאות.
- 5.1.7. החקירה האפידמיולוגית משתלבת בחקירה אינטגרטיבית כללית שמטרתה הבנת מנגנון ההתפרצות. חקירה זו כוללת, בין השאר:
- חקירה פלילית, מודיעין ובטחונית
  - איסוף דגימות סביבה ובדיקתן
  - חקירה וטרינרית לגבי תחלואת בע"ח
- במקרה של חשד לאירוע טרור ביולוגי ריכוז המאמצים לחקירת האירוע וסיכול אירועים נוספים יהיה באחריות מטה ע"י שר הביטחון, באמצעות צוות ניהול משבר.

### 5.2. מטרות החקירה האפידמיולוגית

- 5.2.1. קביעת מקור/מקום החשיפה (גיאוגרפית) ותזמונה – המקום והזמן הקובעים
- 5.2.2. זיהוי גורמי סיכון לתחלואה
- 5.2.3. קבלת פרטים שיסייעו לאיתור נחשפים בכדי לאפשר מענה רפואי מונע בזמן.

### 5.3. דגשים בחקירה האפידמיולוגית

- 5.3.1. חקירת חולי בוטוליזם תבוצע תוך נקיטת כללי זהירות סטנדרטיים (standard precautions). ככלל, אנשי צוות יהיו לא ממוגנים.
- 5.3.2. התחשבות בשלבי המחלה:
- 5.3.2.2. תקופת החביון היא לרוב בת שעות ספורות עד ימים בודדים (טווח 1 שעה – 8 ימים).
- 5.3.2.3. תקופת החביון תלויה במנת הרעלן. במקרה שישנם הבדלים גדולים בתקופות החביון בין מקרים שונים הדבר מצביע על intake שונה.

### 5.3.3 מתארים שונים לחשיפה (ראה גם סעיף 3.4)

5.3.3.2. אכילת מזון נגוע ברעלן – במקרה של התפרצות טבעית אופיינית צריכת מזון שעבר שימור ואריזה ביתית. במקרה של ביו-טרור אופיינית חשיפה למזון מוכן שלא עבר בישול נוסף.

5.3.3.3. שתיית מים נגועים ברעלן – כאמור, תרחיש זה אינו סביר. בכל מקרה מתאפיין בשתיית מים שאינם מטופלים (לדוגמא מים מבוקבקים שאינם מוכלרים ושזוהמו לאחר שעברו תהליכי סינון).

5.3.3.4. נשימת אוירוסול של רעלן הבוטולינום – כחלק מביו-טרור. יתבטא כצביר של חולים אשר שהו באתר מסויים באותו פרק זמן קצר (אין חשיפה מתמשכת לרעלן המתפזר באוויר).

### 5.4 הוריות לפתיחת חקירה אפידמיולוגית

5.4.1. אבחנה של בוטוליזם מכל סוג שהוא באדם.

5.4.2. צביר (שניים ומעלה) מקרים חשודים לבוטוליזם, גם טרם האבחנה הסופית.

5.4.3. אבחנה של רעלן הבוטולינום בסביבה במתאר מחשיד לפיזור יזום (טרור ביולוגי).

### 5.5 ביצוע החקירה האפידמיולוגית

#### 5.5.1 גורם מבצע

5.5.1.2. בחולים הראשונים – אנמנזה ראשונית כולל פרטים אפידמיולוגיים תבוצע על ידי הרופא המטפל, שממצאיו יועברו יחד עם הדיווח הקליני הראשוני.

5.5.1.3. החקירה האפידמיולוגית תיערך באחריות לשכת הבריאות המחוזית הרלוונטית.

5.5.1.4. החקירה הרפואית תתבצע במשולב ובמתואם עם חקירה משטרתית/ביטחונית.

5.5.2. שאלון אפידמיולוגי לחולה – ראה נספח ה'

## 6. עקרונות מיגון ומניעת זיהומים

### 6.1 כללי

6.1.1 רעלן הבוטוליזם אינו מדבק מאדם לאדם ולכן אמצעי המיגון הנדרשים מהצוות הרפואי הינם אמצעי מיגון שגרתיים<sup>5044</sup> (Standard Precautions).

6.1.2 אמצעי המיגון המוזכרים בסעיפים הבאים מתייחסים למקרה בו אובחן חולה עם בוטוליזם או כאשר קיימת סבירות קלינית גבוהה לכך גם ללא אבחנה סופית. בכל מקרה בו קיימות אבחנה מבודלת למחוללי ביוטרור נוספים יש לנקוט באמצעי מיגון מחמירים לפי ההסתמנות הקלינית הרלוונטית ועל פי הנוהל הגנרי לאירוע ביולוגי חריג<sup>51</sup>.

### 6.2 המיגון הנדרש מהצוות הרפואי המטפל בחולה בוטוליזם או החשוד בוטוליזם:

6.2.1 רחיצת ידיים בסבון רגיל: מיד לאחר כל מגע עם דם, הפרשות או חפץ מזוהם. מיד לאחר כל הסרת כפפות, במעבר בין חולה לחולה ובין מטלות שונות באותו חולה.

6.2.2 כפפות: חדשות, לא סטריליות, לפני מגע עם דם, הפרשות, נוזלי גוף, ריריות, עור בלתי שלם וחפצים מזוהמים. יש להחליפן במעבר בין מטלות שונות באותו החולה ובין חולה לחולה. יש להסירן מיד ולזרקן לפח האשפה בתום השימוש ולפני מגע בסביבה או בחולה אחר. **כל הסרת כפפות מחייבת שטיפת ידיים אחריה!**

6.2.3 מסכת פה-אף ומשקפי מגן או מגן פנים: לפני כל מטלה הכרוכה בנתז או רסס של דם, הפרשות או נוזלי גוף.

6.2.4 חלוק נקי, לא סטרילי: לפני כל מטלה הכרוכה בנתז או רסס של דם, הפרשות או נוזלי גוף. חלוק מלוכלך יוסר מידית בסיום הפעולה ויושלך לסל הכביסה. יש לרחוץ ידיים לאחר הסרת החלוק.

6.2.5 ציוד לטיפול בחולה: יש להימנע ממגע של ציוד מזוהם בעור, בריריות, בבגדים, בסביבת הטיפול או בחולים אחרים. יש לנקות ולטוהר ציוד שאינו מתכלה לפני שימוש נוסף. יש להקפיד על פינוי הולם של ציוד מתכלה.

6.2.6 ניקוי סביבת החולה: ניקוי וחיטוי משטחים בסביבת החולה באופן שגרתית.

6.2.7 כביסה וביגוד מזוהמים: יש לטפל ולשנע כלי מיטה וביגוד מזוהמים בצורה שתמנע מגע עם עור וריריות, זיהום בגדים והעברת מחוללים לחולים אחרים ולסביבת הטיפול.

### 6.3 מיקום החולה ומבקרים:

אין צורך בבידוד החולה והוא יכול לשהות בחדר אחד עם חולים נוספים בחדר רגיל. אין מניעה לכניסת מבקרים ומלווים.

### 6.4 צוות המעבדה:

דגימות מעבדה אבחנתיות (לדוגמא – דוגמאות צואה, מטושים מהנחיריים וכיובי) - יש לנהוג בכל הדגימות עפ"י כללי BSL-2 (Biological safety level-2), הווה אומר הטיפול בהם יעשה במנדף עם זרימה למינרית תוך הגנה על העיניים, מסיכות פה ואף ויש ללבוש חלוק מעבדה סגור עם שרוולים ארוכים וכפפות לטקס העוטפות את השרוולים. במקרה של שפך יש להשתמש בחומר חיטוי על בסיס כלור (כגון אקונומיקה).

בדיקות מעבדה שגרתיות לחולה (לדוגמא ספירת דם, כימיה, בדיקת CSF וכו') – יבוצעו ע"פ כללי הבטיחות השגרתיים בבית החולים.

**6.5. ניטור תחלואת סגל**

מאחר שהמחלה אינה מדבקת אין צורך בניטור תחלואת סגל במוסדות רפואיים.

**6.6. ביצוע ניתוחים ופעולות פולשניות**

יבוצעו תוך נקיטת אמצעי הזהירות המקובלים – שימוש בכפפות, מסיכות כירורגיות ומשקף מגן לעיניים.

**6.7. הטיפול בפסולת:**

טיפול בפסולת, כולל פסולת ביולוגית ופסולת חדה, יבוצע בהתאם להוראות הבטיחות בשגרה של משהב"ר.

פסולת רפואית

## 7. עקרונות הפעלת בתי חולים באירוע בוטוליזם

### 7.1 כללי

- 7.1.1 האבחנה, הטיפול (כולל תומך ואנטי טוקסין) והמעקב אחר חולים חשודים בבוטוליזם יהיו במסגרת בתי חולים. הסיבה לכך היא מורכבות האבחנה והטיפול (כולל מתן תכשיר תוך ורידי עם שיעור תופעות לוואי גבוה יחסית) וקצב ההתקדמות המהיר של סימני המחלה.
- 7.1.2 חולי בוטוליזם אינם מצריכים נהלי בקרת זיהומים מיוחדים, מאחר שאינם מסכנים את הסביבה ואת הצוות המטפל.
- 7.1.3 אין צורך בהגדרת בתי חולים ייעודיים לאירוע בוטוליזם וכלל בתי החולים הכלליים ייערכו לטיפול באירוע.
- 7.1.4 האגף לשע"ח של משהב"ר יהיה ערוך לתגבור בתי"ח בצידוד הנשמה ולוויסות שניוני ליחידות טיפול נמרץ וליחידות בעלות יכולות הנשמה בין בתי החולים.
- 7.1.5 לא ניתן להעריך מראש את מימדי האירוע מבחינת כמות הנפגעים, אולם ברוב התרחישים מדובר באירוע מצומצם יחסית עם מספר עשרות עד מאות נחשפים לכל היותר. לאור רגישות הרבה של הרעלן לתנאי הסביבה והעדר הדבקה מאדם לאדם משך האירוע הצפוי הוא קצר, ולא יותר מימים בודדים.

### 7.2 הפעלת המלר"ד באירוע בוטוליזם

- 7.2.1 אין צורך בפתיחת מיון ביולוגי באירוע בוטוליזם. אם נפתח מיון ביולוגי במסגרת ההיערכות לאירוע ביולוגי חריג (ע"פ "הנוהל הגנרי"<sup>51</sup>) – אפשר לסגור אותו ולעבור לעבודה במסגרת חדר המיון הרגיל לאחר אבחנה של בוטוליזם והעדר חשד למחולל ביולוגי נוסף/אחר.
- 7.2.2 משימות המלר"ד באירוע בוטוליזם:
- 7.2.2.1 מיון פונים למלר"ד ע"פ ההגדרות הבאות – ראה גם סעיף 4 לגבי הגדרות המקרה בשלבים השונים של האירוע:
- חשודים כחולי בוטוליזם (ע"פ קריטריונים קליניים, ולאחר סיום החקירה האפידמיולוגית – גם קריטריונים אפידמיולוגיים)
  - חשודים בחשיפה לבוטוליזם (אינם חולים) – לאחר סיום החקירה והגדרת הנסיבות להתפרצות, יוגדרו ע"פ קריטריונים אפידמיולוגיים.
  - מודאגים בריאים – שאינם עונים על הגדרות של חולים או נחשפים – ישוחררו לאחר קבלת הסבר.
  - פוני שגרה – יטופלו במלר"ד בהתאם לבעיותיהם.
- 7.2.2.2 אשפוז, השהייה והשגחה ע"פ ההנחיות הבאות:
- חשודים כחולים – יינטלו דגימות מעבדה אבחנתיות, ויאושפזו לפחות ל- 24 שעות למעקב קליני, מתן טיפול תומך ומתן אנטי טוקסין. יעד האשפוז יהיה תלוי בהיקף האירוע ובמצב החולה – במסגרת המלר"ד, במחלקה פנימית / ילדים או ביח' טיפול נמרץ נשימתי.
  - חשודים כנחשפים שאינם חולים – ישוחררו לביתם למעקב עצמי עד להופעה אפשרית של תסמינים, או (במקרים מסויימים) יטופלו באנטי טוקסין באופן מניעתי – ראה סעיף



4.4.2), ואז ישארו להשהייה למשך שעתיים לפחות למעקב אחר הופעת תופעות לוואי מהטיפול. אתר ההשהייה – ע"פ החלטת בית החולים הנסמכת על יכולותיו ועל היקף האירוע (מחלקת אשפוז, המלר"ד או אתר אחר).

7.2.2.3. אבחנת חולי בוטוליזם באמצעות הכלים הבאים:

- התרשמות קלינית ובדיקה נוירולוגית. חולה בוטוליזם יאובחן לאחר התייעצות עם נוירולוג בכיר.
- נטילת דגימות מעבדה קליניות והעברתן למעבדת הייחוס (המכון הוטרינרי ו/או המכון הביולוגי) דרך המעבדה המיקרוביולוגית של בית החולים (ראה סעיף 4.2.4) – יש ליטול את הדגימות טרם מתן אנטי טוקסין. אי לכך מומלץ שהבדיקות יינטלו כבר במסגרת המלר"ד.
- EMG – ישמש ככלי אבחנתי בבירור החולים הראשונים בלבד, ואז מומלץ שיבוצע בדחיפות האפשרית ובעדיפות כבר במסגרת בירור החולה במלר"ד (החולה יועבר לבדיקה במכון EMG בבית החולים כשהוא מלווה ע"י רופא עם ציוד להחייאה נשימתית). לאחר אבחנה של התפרצות בוטוליזם אין מקום לביצוע EMG אלא במקרים מיוחדים ובעייתיים לאבחנה.

- ניטור המצב הנשימתי של החולה – באמצעות התרשמות קלינית, pulse oxymetry, בדיקת גזים בדם עורקי וע"י מדידת Negative Inspiratory Force (NIF).  
7.2.2.4. טיפול בחולים:

- מתן טיפול תומך בדגש על תמיכה נשימתית כולל אינטובציה והנשמה מלאכותית.
- מתן אנטיסרום – יינתן במלר"ד או במחלקת האשפוז לפי החלטת בית החולים, כל עוד אין מעכבים את המתן לצורך העברת החולה.

7.2.3. איוש המלר"ד וציוד נדרש:

7.2.3.1. עמדת טריאג' – תתבסס על אחות או רופא ממיינים. יבוצע מיון של הפונים באמצעות תשאול קליני ואפידמיולוגי בלבד ללא שימוש בבדיקות עזר כלשהן.

7.2.3.2. מומחים – ע"פ צורך יש לזמן למלר"ד נוירולוגים ומומחי טיפול נמרץ.

7.2.3.3. תגבור בתחום הסיוע הנשימתי – המלר"ד יהיה ערוך לתמיכה נשימתית של חולי בוטוליזם (בהתאם להיקף האירוע) גם מבחינת סגל וגם מבחינת ציוד לאינטובציה ומכונות הנשמה.

7.2.3.4. במידת האפשר יש לבצע מדידת NIF ע"י טכנאי הנשמה או רופא שהוכשר לכך.

### 7.3 מחלקות האשפוז

7.3.1. הטיפול בחולי בוטוליזם במחלקות האשפוז יתמקד במעקב אחר מצבם הנוירולוגי והנשימתי ומתן סיוע נשימתי בעת הצורך.

7.3.2. לאחר מתן אנטי טוקסין יש להשגיח על החולה למשך לפחות שעתיים אחר הופעת תופעות לוואי של רגישות יתר. כמו כן במידה שהחולה ממשיך להתדרדר יש לשקול מתן של מנות נוספות.

- 7.3.3. חולה שטופל באנטי טוקסין ישוחרר כעבור 24 שעות לפחות במידה שמצבו הקליני מאפשר את שחרורו ובמידה שלא חלה החמרה במצבו הנירולוגי בתקופת זמן זו.
- 7.3.4. אין הנחיות בקרת זיהומים מיוחדות עבור מחלקות האשפוז (ראה סעיף 5).

#### 7.4 תפקידי הנהלת בית החולים והמטה לשעת חירום

- 7.4.1. ישמשו כחולייה מקשרת בין בית החולים לבין לשכת הבריאות המחוזית לצורך דיווחים, קבלת הנחיות קליניות וכיוב'.
- 7.4.2. יודאו הגעת תכשיר אנטי טוקסין במלאי מספק מהאגף לשע"ח של משהב"ר.
- 7.4.3. יודאו המצאות ותקינות של ציוד הנשמה בבית החולים. במידת הצורך ידרשו תגבור מהאגף לשע"ח של משהב"ר.

#### 7.5 דיווחים

- 7.5.1. בשלב הראשון של האירוע, כאשר קיים חשד לחולה / חולי בוטוליזם לפני אישור מעבדתי – הרופא המטפל (רופא בכיר – פנימאי, רופא ילדים, נירולוג או זיהומאי) ידווח מיידית לרופא המחוזי של משהב"ר ולמנהל בית החולים.
- 7.5.2. לאחר קבלת אישור מעבדתי או אחר על התפרצות בוטוליזם, הדיווח על אשפוז חולים חשודים ללשכת הבריאות המחוזית יהיה באחריות הנהלת בית החולים / המטה לשע"ח ע"פ הפורמט הבא (שורה אחרונה מלאה כדוגמא):

טבלה 10 : פורמט דיווח על חולה חשוד לבוטוליזם

| תאריך    | שעה   | ת"ז      | שם מלא | כתובת   | סימנים קליניים |                         | קריטריונים אפידימיולוגיים | טיפול באנטי טוקסין | הנשמה |
|----------|-------|----------|--------|---------|----------------|-------------------------|---------------------------|--------------------|-------|
|          |       |          |        |         | לא ספציפיים    | נירולוגיים אובייקטיביים |                           |                    |       |
| 1.1.2011 | 11:30 | 12345678 | יפה    | רוטשילד | כן             | כן                      | לא                        | כן                 | כן    |
|          |       |          | בוטוקס | 1 ת"א   |                |                         |                           |                    |       |

- 7.5.3. בית החולים ידווח למשהב"ר / האגף לשע"ח על מספר המאושפזים במחלקות השונות ובטיפול נמרץ, ועל מספר המונשמים. כמו כן יעלה דרישות לאנטי טוקסין ולמכונות הנשמה ע"פ צורך.

## 8. עקרונות הפעלת הרפואה בקהילה באירוע בוטוליזם

### 8.1 כללי

- 8.1.1 בשל מורכבות האבחנה והטיפול בבוטוליזם, ובשל המימדים הקטנים יחסית החזויים לאירוע ביו-טרור עם בוטוליזם, עיקר נטל הטיפול באירוע הוא באחריות בתי החולים.
- 8.1.2 אבחנה של בוטוליזם, נטילת דגימות מעבדה אבחנתיות, מעקב אחר חולים תסמיניים ומתן אנטי טוקסין יתבצעו אך ורק בבתי חולים.
- 8.1.3 התפקיד העיקרי של מערך הרפואה בקהילה הוא העלאת חשד לבוטוליזם בשלבים השונים של האירוע והפנייה של החשודים כחולים לבתי החולים.
- 8.1.4 בנוסף, לרפואה בקהילה יהיה תפקיד חשוב בהמשך הטיפול בחולי בוטוליזם כולל שיקום נשימתי ותנועת, פיזיותרפיה וטיפול בטרקאוסטומיות.

### 8.2 הגישה לחולים חשודים בבוטוליזם במרפאות הקהילה

- 8.2.1 בשלב הראשון של האירוע (ראה גם סעיף 0 – גילוי וזיהוי חולים ראשונים) – חולה עם תמונה קלינית מחשידה לבוטוליזם יופנה מיידית לבית חולים לצורך אבחנה וטיפול.
- 8.2.2 בשלב ב' של האירוע - לאחר אבחנתה של התפרצות בוטוליזם, אך לפני סיום החקירה על הנסיבות להתפרצות (ראה גם סעיף 0) – מרפאות הקהילה יגלו ערנות לתסמינים מחשידים בוטוליזם. חולה עם חשד לבוטוליזם (הסתמנות אופיינית כולל לפחות ממצא נוירולוגי אובייקטיבי אחד) יופנה לבית החולים (ראה הגדרות ע"פ סעיף 4.3.4).
- 8.2.3 בשלב ג' של האירוע – לאחר סיום החקירה על נסיבות ההתפרצות (ראה גם סעיף 0) – הרופא בקהילה יפעיל שיקול דעת לגבי הפניית חולים חשודים:
  - 8.2.3.1 חולים עם הסתמנות נוירולוגית אובייקטיבית – יופנו לבית החולים מיידית
  - 8.2.3.2 חולים עם הסתמנות בלתי ספציפית העונים על הקריטריונים האפידמיולוגיים לחשיפה – יופנו לבית החולים
  - 8.2.3.3 חולים עם הסתמנות בלתי ספציפית שלא עונים על הקריטריונים האפידמיולוגיים לחשיפה – יונחו על מעקב עצמי ובמקרה של הופעת סימנים נוספים (תופעות עיניות, חולשת שרירים) להגיע לבית החולים.

### 8.3 נהלי מניעת זיהומים במרפאות הקהילה באירוע בוטוליזם

- מאחר שהמחלה אינה מדבקת, אין צורך בהערכות מיוחדות מבחינת בידוד חולים או מיגון צוותים. צוות המרפאה ינהג ע"פ standard precautions (ראה גם סעיף 5).

## מרכזי נחשפים .9

אין מקום לפתיחת מרכזי נחשפים באירוע בוטוליזם.

פיזור פתח

## **10. עבודת מד"א באירוע בוטוליזם**

### **10.1. כללי**

מד"א אחראים על העברת חולים חשודים לבוטוליזם מהקהילה לבתי החולים. כמו כן אחראיים על סיוע נשימתי לחולים במקרה הצורך.

### **10.2. עקרונות בידוד חולים ומיגון הצוות**

- 10.2.1. כל עוד מדובר בשלבי הגילוי של ההתפרצות ובטרם בוצעה אבחנה של המחולל – העברת החולים תהיה ע"פ נוהל משרד הבריאות / האגף לשע"ח – "התמודדות מערכת הבריאות עם אירוע ביולוגי חריג – השעות הראשונות", אוגוסט 2008.
- 10.2.2. לאחר אבחנה של בוטוליזם הובלת החולים תיעשה בתנאי המיגון הסטנדרטיים בלבד ללא צורך בתנאי הובלה מיוחדים.

### **10.3. טיפול בצוותים**

מאחר שהמחלה אינה מדבקת, אין מקום לטיפול מניעתי כזה או אחר בצוותים ואין צורך בניטור אקטיבי של תחלואת סגל.

### **10.4. טיהור אמבולנסים:**

אין צורך בביצוע טיהור מיוחד של אמבולנסים לאחר הובלת חולה חשוד בבוטוליזם.

## **11. נתיחה לאחר המוות וטיפול בנפטרים**

### **11.1. נתיחה לאחר המוות**

- 11.1.1. ככלל, לא נדרשת נתיחה לאחר המוות לצורך אבחנת בוטוליזם, ולכן נתיחה אינה מחוייבת באירוע שכזה.
- 11.1.2. נתיחה לא תבוצע במסגרת בית החולים. במידה ותידרש נתיחה תועבר הגופה למכון לרפואה משפטית.
- 11.1.3. הנתיחה תבוצע תוך שימוש באמצעי המיגון הבאים: חלוק, כפפות ח"פ כפולות עם כפפות מגינות בפני חתכים ביניהן, מגן עיניים, מסיכת N95.

### **11.2. טיפול בנפטרים**

- 11.2.1. מאחר שהמחלה אינה מדבקת מאדם לאדם אין הנחיות מיוחדות לטיפול בנפטרים.
- 11.2.2. גופות יועברו לשירותי הקבורה על פי הנהלים הסטנדרטיים.
- 11.2.3. אין מניעה לביצוע טהרה. הטהרה תבצע תוך שימוש באמצעי המיגון הסטנדרטיים הנהוגים ע"י חברא קדישא.
- 11.2.4. קבורת הנפטרים תהיה על פי הנהלים המקובלים.

## 12. עקרונות ההסברה באירוע בוטוליזם

- 12.1. פרק זה אינו עוסק בעקרונות ההסברה באירוע ביולוגי חריג או באירוע ביו-טרור באופן כללי.
- 12.2. נושא הדוברות וההסברה הוא בעל חשיבות עליונה באירוע בוטוליזם.
- 12.3. ההסברה צריכה להיות מכוונת גם לציבור הכללי וגם לצוותים הרפואיים.
- 12.4. העוסקים בהסברה חייבים לקבל מידע אמיתי בזמן אמת.
- 12.5. דגשי הסברה לבוטוליזם:
  - 12.5.1. המחלה אינה מדבקת מאדם לאדם
  - 12.5.2. תקופת החביון - משך הזמן מחשיפה עד להתפתחות המחלה
  - 12.5.3. הבדל בין נחשפים לחולים
  - 12.5.4. תוצאות החקירה לגבי סיבת ההתפרצות והגדרת המקרה של נחשפים
  - 12.5.5. התסמינים האופייניים למחלה – הפרעות ראייה, הפרעות דיבור ובליעה, חולשה של מציצה ובכי בתינוקות, חולשה של הגפיים, קוצר נשימה, יובש וכאבים בפה ובלע, בחילה, הקאה, כאבי בטן, עצירות ושלוש. תסמינים אלו מחייבים פנייה לרופא להבדק.
- 12.6. קיומו של טיפול יעיל לבוטוליזם בכמות מספקת

## רשימת נספחים

- נספח א' – תבחין עורי לאנטי טוקסין והטיפול בתגובת רגישות יתר
- נספח ב' – פרוטוקול ביטול רגישות (Desensitization) לאנטיטוקסין
- נספח ג' – EMG – בדיקת סקר לבוטוליזם
- נספח ד' – הנחיות למשתחרר מהמלר"ד ללא תסמינים
- נספח ה' – שאלון אפידמיולוגי

פרויקט



## נספח א' – תבחין עורי והטיפול בתגובת רגישות יתר

### התבחין העורי :

**Skin test** – מוהלים אנטי טוקסין עם מים פיזיולוגיים (סליין) ביחס 1:100. מזריקים תת עורית 0.1 מ"ל של התמיסה המהולה בעזרת מזרק אינסולין. כביקורת באתר אחר מזריקים סליין בלבד.

לאחר 20 דקות משווים את שני המקומות.

במבחן חיובי נראה הרמה אורטיקרית מוקפת באריתמה.

במבחן שלילי נראה אזור דומה לאזור בו הוזרקו המים הפיזיולוגיים.

באנשים עם היסטוריה של מחלות אלרגיות יש לבצע מבחן מקדים במיהול 1:1000.

### יעילות התבחין העורי

ביצוע תבחין עורי מומלץ למרות שהתבחין עצמו מהווה גירוי אנטיגני ואף תוארו מקרים של תגובת רגישות יתר חריפה לתבחין. כמו כן קיימת אפשרות של תגובה שלילית מוטעית – תגובה שלילית אינה שוללת לחלוטין תגובה אנפילקטית לאחר מתן האנטי-טוקסין. כמו כן, תוצאות התבחין אינן מנבאות הופעה או אי-הופעה של תגובות רגישות יתר מאוחרות כגון serum sickness.

### הטיפול בתגובת רגישות יתר

מתן של 0.5 מיליגראם של אפינפרין במיהול 1:1000 תת עורית או תוך שרירית (בהתאם למצב).

## נספח ב' – פרוטוקול ביטול רגישות (Desensitization)

מתן של אנטי טוקסין לאדם עם תגובה חיובית לתבחין עורי דורש זהירות רבה.

מתן אנטי טוקסין לאדם עם היסטוריה של אלרגיה כלשהיא, רגישות לסרום סוס או לאדם עם רקע מוכר של רגישות בזמן קירבה לסוסים (התעטשויות, גרד וכדו') דורשת ביצוע פרוטוקול ביטול רגישות.

אין שיטה אחידה בדוקה המקובלת על כל הגורמים לביטול הרגישות לאנטי טוקסין.

ביטול הרגישות תבוצע ע"י סידרה של זריקות אנטי טוקסין במיהולים עולים, ברווח של 15 דקות בין זריקה לזריקה, כל עוד לא נצפתה תגובה אלרגית.

**פרוטוקול מוצע לביטול רגישות לסרום זר<sup>40</sup>:**

| מס' מנה | מיהול אנטי טוקסין בסליין | נפח מוזרק (מ"ל) |
|---------|--------------------------|-----------------|
| 1       | 1: 1000                  | 0.1             |
| 2       | 1: 1000                  | 0.3             |
| 3       | 1: 1000                  | 0.6             |
| 4       | 1: 100                   | 0.1             |
| 5       | 1: 100                   | 0.3             |
| 6       | 1: 100                   | 0.6             |
| 7       | 1: 10                    | 0.1             |
| 8       | 1: 10                    | 0.3             |
| 9       | 1: 10                    | 0.6             |
| 10      | לא מהול                  | 0.1             |
| 11      | לא מהול                  | 0.2             |
| 12      | לא מהול                  | 0.6             |
| 13      | לא מהול                  | 1.0             |

לאחר סיום מתן מנות אלו ניתן להזריק את שארית האנטי טוקסין.

אם המטופל לא פיתח תגובה אלרגית ניתן להמשיך במתן מינונים מלאים לשריר לפי הפרוטוקול, תוך שמירה על מרווח של 15 דקות מהמנה האחרונה.

במידה ובמהלך ביטול הרגישות מופיעה תגובת רגישות יתר, יש להפסיק את הזריקות למשך שעה, ולחדש את הזריקות במינון האחרון שלא גרם לתגובה.

כאשר מצבו הקליני של החולה מצריך התחלת טיפול **תוך ורידי** בהקדם, יקבל המטופל סטרואידים ואנטי היסטמינים תוך ורידית, והאנטי טוקסין יינתן בשקית 1000 מ"ל מים פיזיולוגיים המכילה אנטי טוקסין מהול ביחס 1: 100 בטפטוף איטי במשך 60 דקות.

לאחר מתן הטיפול יישאר החולה בהשגחה צמודה למשך שעה עד שעתיים, ובהמשך בהשגחה באשפוז למשך 24 שעות.

במקרה של הורייה ברורה למתן אנטי טוקסין, כאשר לא ניתן לבצע דסנסיטיזציה והחולה מפתח תגובת רגישות יתר למרות מתן הסטרואידים ואנטי היסטמינים, יינתן הטיפול תחת הרדמה, בהנשמה עם תמיכה תרופתית רלבנטית (ואזוקונסטריקטורים וכד').

פירוק פתח

## נספח ג' - EMG כבדיקת סקר לבוטוליזם

יש לבצע את הבדיקות הבאות:

- מהירות הולכה עצבית מוטורית.
- גירוי עצבי סופר-מקסימלי בתדירות נמוכה (2 Hz) ומדידת CMAP.
- גירוי סופר-מקסימלי לעצב בודד ובעקבותיו טוניזציה בתדירות גבוהה (50 Hz) ל - 10 שניות ומדידת CMAP.

ממצא חשוד לבוטוליזם יהיה:

- ירידה באמפליטודה של CMAP.
- פסיליטציה טטניוטרופית ופוסט-טטניוטרופית (אמפליטודה מעל 120% מהבסיס) – ממצא ספציפי יחסית לבוטוליזם.

| תוצאה מתאימה לבוטוליזם  | בדיקה   |
|---|---|
| תקינה   | <b>מהירות הולכה עצבית מוטורית (לשילת אבחנות אחרות)</b>          |
| ירידה באמפליטודה של CMAP.<br>פסיליטציה טטניוטרופית ופוסט-טטניוטרופית (אמפליטודה מעל 120% מהבסיס) – ממצא ספציפי יחסית לבוטוליזם. | <b>גירוי עצבי סופר-מקסימלי בתדירות נמוכה (2 Hz) ומדידת CMAP</b> |

בנוסף קיימות בדיקות נוספות אפשריות לאבחנה של בוטוליזם, אשר מצריכות משך בדיקה ארוך יותר, מיומנות גבוהה יותר של הבודק ועיבוד מורכב יותר של התוצאות:

- עלייה באמפליטודה של CMAP מעל 125% מהבסיס לאחר מאמץ וולונטרי קצר של השריר (כ- 10 שניות) – ממצא ספציפי ורגיש, אך מצריך שיתוף פעולה של החולה<sup>28</sup>.
- לאחר גירוי טטני ממושכים לגרות במרווחים של 30 שניות עד לחזרת ה-CMAP לרמת הבסיס. העדר תשישות פוסט-טטניוטרופית (absence of post-tetanic exhaustion) מוזכר כסימן אופייני לבוטוליזם, אך ביצוע בדיקה זו עלול לסבך את פירוש הבדיקה ולא בטוח שתורם לאבחנה.
- בדיקת single fiber EMG (SFEMG) – בבדיקה זו ניתן להדגים ממצאים אופייניים לפגיעה בחלק הפרה-סינפטי, כולל ממצאים המבדילים בוטוליזם מאבחנות נוירולוגיות אחרות כגון תסמונת Lambert-Eaton ומיאסתניה גרביס. חלק מהממצאים מתפתחים מאוחר יותר ולא יהיו קיימים בבדיקת החולה בתחילת המחלה. בדיקה זו היא ספציפית מאוד, אולם מורכבת לביצוע ומצריכה מיומנות ייחודית של הבודק.

## נספח ד' - דף הסבר למשתחרר מהמלר"ד ללא תסמינים

מטופל יקר,

זה עתה פנית למלר"ד בחשד שנחשפת לרעלן הבוטולינום. לאחר בדיקתך לא נמצאו סימנים שנחשפת לרעלן ולכן אין צורך בהמשך שהייה בבית החולים או במתן טיפול רפואי כלשהו. להרעלת בוטולינום ישנם סימנים אופייניים. במידה שסימנים אלו יופיעו בהמשך עליך לשוב לבדיקה לצורך קבלת טיפול:

- כאבי בטן, בחילה, הקאה, שלשול או עצירות קשה
- כאבי גרון או יובש בפה ובגרון
- חולשה, המתחילה בראש, ממשיכה לידיים ומערבת בסוף את הרגלים
- הפרעה בדיבור או צרידות
- הפרעה בבליעה
- טשטוש ראייה
- סינוור במבט לאור
- ראייה כפולה
- צניחת עפעפיים
- קוצר נשימה

במקרה של תינוקות המשתחררים מבית החולים יש לשים לב ל:

- חולשה לא מוסברת
- בכי חלש
- צרידות
- נזילת רוק מהפה
- מציצה חלשה בזמן יניקה
- ראש שמוט
- הקאה, שלשול או עצירות

במקרה של שאלות נוספות ניתן לפנות למרכז מידע \_\_\_\_\_ בטלפון \_\_\_\_\_

## נספח ג': תחקיר אפידמיולוגי למקרה חשוד בבוטוליזם

הטופס ימלא ע"י צוות לשכת הבריאות ויועבר אל האגף לאפידמיולוגיה במשהב"ר בפקס 02-6706876

1. לשכת בריאות \_\_\_\_\_

### נתונים מזהים:

2. שם משפחה: \_\_\_\_\_ שם פרטי: \_\_\_\_\_
3. מין: ז / נ
4. מצב משפחתי: ר / נ / ג / א מס' ילדים: \_\_\_\_\_
5. מס' תעודת זהות / דרכון (הקף בעיגול): \_\_\_\_\_
6. שנת לידה \_\_\_\_\_
7. כתובת – רחוב \_\_\_\_\_ עיר \_\_\_\_\_
8. טלפון בבית \_\_\_\_\_ טלפון נייד \_\_\_\_\_
9. קופ"ח \_\_\_\_\_ רופא מטפל \_\_\_\_\_ טלפון \_\_\_\_\_

### נתונים לגבי המחלה

10. תאריך ושעת החשיפה (במידה שידוע) \_\_\_\_\_
11. תאריך ושעת תחילת המחלה (אם חולה) \_\_\_\_\_
12. תאריך ושעת קליטה במיון או אשפוז \_\_\_\_\_

יש לפרט האם סובל מהתסמינים / סימנים הבאים ומתי הופיע כל אחד מהם:

| מס"ד | מערכת              | תסמין/סימן                               | קיים?<br>(הקף) | מתי הופיע? |
|------|--------------------|--|----------------|------------|
| 13   | סימני מערכת העיכול | כאב בטן                                  | כן / לא        |            |
| 14   |                    | בחילה                                    | כן / לא        |            |
| 15   |                    | הקאה                                     | כן / לא        |            |
| 16   |                    | עצירות                                   | כן / לא        |            |
| 17   |                    | יובש בפה ובגרון                          | כן / לא        |            |
| 18   |                    | כאב גרון                                 | כן / לא        |            |
| 19   | סימנים נוירולוגיים | טשטוש ראייה                              | כן / לא        |            |
| 20   |                    | כפל ראייה                                | כן / לא        |            |
| 21   |                    | פוטופוביה                                | כן / לא        |            |
| 22   |                    | צניחת עפעף (פטוזיס)                      | כן / לא        |            |
| 23   |                    | אישונים מורחבים ולא מגיבים לאור          | כן / לא        |            |
| 24   |                    | הפרעה בדיבור                             | כן / לא        |            |
| 25   |                    | הפרעה בבליעה                             | כן / לא        |            |
| 26   |                    | חולשה במציצה (תינוקות)                   | כן / לא        |            |
| 27   |                    | חולשת גפיים (סובייקטיבי)                 | כן / לא        |            |
| 28   |                    | חולשה רפה (flaccid) – ע"פ בדיקת נוירולוג | כן / לא        |            |
| 29   |                    | חולשה יורדת – ע"פ בדיקת נוירולוג         | כן / לא        |            |
| 30   |                    | הפרעה בתחושה*                            | כן / לא        |            |
| 31   |                    | שינוי במצב ההכרה*                        | כן / לא        |            |
| 32   | סימנים נשימתיים    | קוצר נשימה                               | כן / לא        |            |
| 33   |                    | צורך בהנשמה מלאכותית                     | כן / לא        |            |
| 34   | שוניות             | חום*                                     | כן / לא        |            |
| 35   |                    | פצע מזוהם, מורסה או נמק                  | כן / לא        |            |

\* סימנים אלו אינם מתאימים לבוטוליזם וקיומם מחשיד לאבחנה אחרת או נוספת!

36. ביצוע EMG כן / לא תוצאה: \_\_\_\_\_
37. הדגימות הקליניות שנלקחו לאבחנה (סמן): דם / צואה / מטוש רקטאלי / קיא / תוכן קיבה / מטוש מנחיריים / שאריות מזון / אחר: \_\_\_\_\_
38. לאיזו מעבדה נשלחו (סמן)? המכון הביולוגי / המכון הוטרינרי
39. אבחנה מעבדתית של רעלן בוטולינום? כן / לא סוג הרעלן שאובחן: \_\_\_\_\_
40. צמיחה של *C. botulinum* בתרבית מצואה / תוכן קיבה / דוגמאות מזון? כן / לא

נתונים הקשורים לחשיפה:

41. במה אתה עוסק בעבודתך? היכן מקום עבודתך / לימודיך?

42. האם צרכת מזון חשוד בשבוע האחרון? [יש להתמקד במזון משומר שהוכן בבית, שימורים קנויים, נקניקים, מוצרים מעושנים, מעדנים מיוחדים. לגבי תינוקות – יש לשאול ספציפית על צריכת דבש]

43. האם אכלת במסעדה / אירוע חברתי / חדר אוכל במקום העבודה וכיוב' בשבוע האחרון?

44. האם אכלת מזון מוכן קנוי, שאינו מצריך בישול, בשבוע האחרון? (אם כן, מאיזו תוצרת והיכן נקנתה)

45. האם צרכת משקה קנוי בשבוע האחרון (אם כן מאיזו תוצרת והיכן נקנה)?

46. האם שתית מים מבוקבקים בשבוע האחרון (אם כן, מאיזו תוצרת והיכן נקנו)?

47. האם שהית בחו"ל בשבוע האחרונים? אם כן – יש לפרט את כל הארצות, מועדי השהות, האתרים בהם היה וצריכת מזון חשוד.

48. האם הינך מזריק סמים?

49. האם אתה סובל מפצע / מורסה / נמק באבר כלשהו?

50. האם עברת ניתוח קיבה בעבר?

51. האם ביקרת במקומות ציבוריים הומי אדם / עשית שימוש בתחבורה ציבורית בשבוע האחרונים? אם כן – יש לפרט.



52. האם היו אנשים נוספים שלדעתך נחשפו יחד עימך? כן / לא

אם כן, פרט:

| שם | גיל | כתובת | טלפון |
|----|-----|-------|-------|
|    |     |       |       |
|    |     |       |       |
|    |     |       |       |
|    |     |       |       |

53. האם אתה מכיר אנשים נוספים שחלו במחלה דומה? כן / לא

| שם | גיל | כתובת | טלפון |
|----|-----|-------|-------|
|    |     |       |       |
|    |     |       |       |
|    |     |       |       |
|    |     |       |       |

פרטי המתחקר

שם משפחה \_\_\_\_\_ שם פרטי \_\_\_\_\_ לשכה \_\_\_\_\_  
טלפון \_\_\_\_\_ חתימה \_\_\_\_\_

## מקורות

- .1 Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulinum Toxin. In: Dembek ZF, ed. Medical Aspects of Biological Warfare. Washington, DC: Office of the Surgeon General, US Army Medical Department Center and School; Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; 2.007
- .2 Villar R, Elliott S, Davenport K. Botulism: The many faces of botulinum toxin and its potential for bioterrorism. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:313-27.
- .3 Franz RD. Defense against toxin weapons: US Army Medical Research and Medical Command; 1997.
- .4 Morris J, Hatheway C. Botulism in the United States. *J Infect Dis* 1980;142:302-5.
- .5 Woodburn M, Somers E, al E. Heat inactivation of botulinum toxins A, B, E and F in some food and buffers. *J food Sci* 1990;44:1658-61.
- .6 Gill DM. Bacterial toxins: a table of lethal amounts. *Microbiol Rev* 1982;46:86-94.
- .7 Eitzen E, Palvin J, Cieslak T, Christopher G, Culpepper R. Medical management of biological casualties handbook. Fort Detrick, MA: US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; 1998.
- .8 Franz D, Pitt L, Clayton M, Hanes M, Rose K. Efficacy of prophylactic and therapeutic administration of antitoxin for inhalation botulism. In: Das Gupta B, ed. Botulinum and tetanus neurotoxin and biomedical aspects. New York, NY: Plenum Press; 1993:473-6.
- .9 Welsby P. Infection and infectious disease. *Postgrad Med J* 1990;66:809-10.
- .10 Cherington N. Clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve* 1998;21:710-10.
- .11 Berger S. Infectious Disease of Israel. 2011 ed. Los Angeles: GIDEON Informatics, Inc.; 2011.
- .12 Weingart O, Schreiber T, Mascher C, et al. The case of botulinum toxin in the milk: Experimental data. *Appl Environ Microbiol* 2010;76:3293-300.
- .13 Wein L, Liu Y. Analyzing a bioterror attack on the food supply: The case of botulinum toxin in the milk. *PNAS* 2005;102:9984-9.
- .14 Hughes J, Tacket C. Sausage poisons revisited. *Arch Intern Med* 1983;143:425-7.
- .15 Macdonald K, Spengler R, Hatheway C. Type A botulism from sauteed onions. *JAMA* 1985;253:1275-8.
- .16 Fagan RP, McLaughlin JB, Castrodale LJ, et al. Endemic Foodborne Botulism among Alaska Native Persons—Alaska, 1947–2007. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52:585-92.
- .17 Kongsangdau S, Samintarapanya K, Rusmeechan S, et al. An outbreak of Botulism in Thailand: Clinical manifestations and management of severe respiratory failure. *CID* 2006;43:1247-56.
- .18 Sobel J. Botulism. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1167-73.
- .19 Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum Toxin as a Biological Weapon. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2001;285:1059-70.
- .20 Caya J. Clostridium botulinum and the ophthalmologist: A review of botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin. *Surv ophthalmol* 2001;46:25-34.

- .21 Weber J, Hibbs R, Darwish A, et al. A massive outbreak of type E botulism associated with traditional salted fish in Cairo. *JID* 1993;167:451-4.
- .22 Bleck T. Clostridium. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1995:2178-82.
- .23 Schreiner M, Field E, Ruddy R. Infant botulism: A review of 12 years' experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 1991;87:159-65.
- .24 Wigginton J, Thill P. Infant botulism: A review of the literature. *Clinical Pediatrics* 1993;669-74.
- .25 Holzer E. Botulism caused by inhalation. *Med Klin* 1962;41:1735-40.
- .26 Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, Hargrett NT, Blake PA. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *The American Journal of Medicine* 1984;76:794-8.
- .27 Bossi P, Tegnell A, Baka A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of botulism and bioterrorism-related botulism. *Euro Surveill* 2004;9.
- .28 Witoonpanich R, Vichayanrat E, Tantisiriwit K, Rattanasiri S, Ingsathit A. Electrodiagnosis of botulism and clinico-electrophysiological correlation. *Clinical Neurophysiology* 2009;120:1135-8.
- .29 Gutierrez A, Bodensteiner J, Gutman L. Electrodiagnosis of infantile botulism. *J child Neurol* 9:362-5;1994
- .30 Kongsangdao S, Samintarapanya K, Rusmeechan S, Sithinamsuwan P, Tanprawate S. Electrophysiological diagnosis and patterns of response to treatment of botulism with neuromuscular respiratory failure. *Muscle & Nerve* 2009;40:271-8.
- .31 Padua L, Aprile I, Monaco ML, et al. Neurophysiological assessment in the diagnosis of botulism: Usefulness of single-fiber EMG. *Muscle & Nerve* 1999;22:1388-92.
- .32 Chaudhry V, Crawford TO. Stimulation single-fiber EMG in infant botulism. *Muscle & Nerve* 1992;15:1698-703;9
- .33 Schmiat-Nowara W, Sanet J, Rosario P. Early and late pulmonary complications of botulism. *Arch Intern Med* 1983;143:451-6.
- .34 Van Rynen J, Rega P, Budd C, Burkholder-Allen K. The use of negative inspiratory force by ED personnel to monitor respiratory deterioration in the event of a botulism-induced MCI. *J Emerg Nurs* 2009;35:112-7.
- .35 Middlebrook J, Franz D. Botulinum toxins. In: Sidell F, Takafuji E, Franz D, eds. *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington, DC: Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; 1997:643-54.
- .36 בן נרייה י. גילוי וזיהוי של רעלנים. In: ענף רפואת אב"כ, מפקדת קצין רפואה ראשי; 1990.
- .37 Zichel R, Mimran A, Keren A, et al. Efficacy of a Potential Trivalent Vaccine Based on Hc Fragments of Botulinum Toxins A, B, and E Produced in a Cell-Free Expression System. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:784-92.
- .38 Reddy P, Bleck T. Clostridium botulinum (Botulism). In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010:3097-2102.
- .39 Hatheway C, Snyder J, Seals J, Edell T, Lewis G. Antitoxin levels in botulism patients with trivalent equine to toxin types A, B, E. *J Infect Dis* 1984;150:407-12

- .40 Sanofi Pasteur Limited. Botulism Antitoxin Bivalent (Equine) Type A and B - Package Insert R2-0705 USA. In. Toronto, Canada; 2005.
- .41 Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG. Summary of product characteristics: Botulism Antitoxin Behring .In. Marburg, Germany; 2006:6.
- .42 CDC. Investigational Heptavalent Botulinum Antitoxin (HBAT) to Replace Licensed Botulinum Antitoxin AB and Investigational Botulinum Antitoxin E MMWR 2010;59:299.
- .43 Castrodale LJ, Jenkerson SA. New recommendations for the use of Heptavalent Botulinum Antitoxin (H-BAT). State of Alaska Epidemiology Bulletin 2010;5.
- .44 Botulism: Current, comprehensive information of pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis and treatment. Academic Health Center, University of Minnesota. (Accessed 3.3.11, at <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/botulism/biofacts/botulismfactsheet.html>.)
- .45 Rubbo S. New approaches to tetanus prophylaxis. Lancet 1966;2:449-53.
- .46 Black R, Gnu R. Hypersensitivity reactions associated with botulinum antitoxin. Am J Med 1980;69:567-70.
- .47 Sjogren M, McKee K, Clayton M, Franz R, Condie R, Peters C. Safety and kinetics of an equine F(ab)<sub>2</sub> heptavalent botulinum antitoxin in human volunteers. In: Kamely D, Bennister K, Sasmor R, eds. Army Science :The New Frontiers Military and Civilian application: Laffing Co Pr; 1993.
- .48 Hibbs RG, Weber JT, Corwin A, et al. Experience with the Use of an Investigational F(ab)<sub>2</sub> Heptavalent Botulism Immune Globulin of Equine Origin During an Outbreak of Type E Botulism in Egypt. Clinical Infectious Diseases 1996;23:337-40.
- .49 נוהל העברת דגימות קליניות באירוע ביולוגי חריג. In: משרד הבטחון; 2008.
- .50 Botulism: Information and guidance for clinicians. 2011. (Accessed 10/3/2011, at <http://www.bt.cdc.gov/agent/botulism/clinicians/index.asp>.)
- .51 התמודדות עם אירוע ביולוגי חריג - השעות הראשונות. תורת הפעלה גנרית למערכת הרפואה. In: משרד הבריאות האגף לשעת חירום; 2008.