אוניברסיטת בר אילן הפקולטה לרפואה בגליל

**מעקב לטווח ארוך של הטיפול בוסטיבולודיניה על ידי אנוקספארין (קלקסן)**

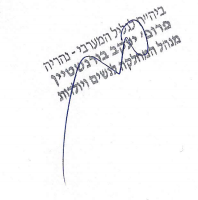
**Long term follow up of women treated by enoxaparin (clexane) for localized provoked vulvodynia**

עבודת גמר לשם מילוי חלקי של הדרישות

לקבלת התואר דוקטור לרפואה

מאת הבוגר

**אלעד אופיר**

**** בהנחיית

**פרופ' יעקב בורנשטיין**

**האגף לבריאות האישה, מרכז רפואי לגליל -נהריה**

הוגשה לוועדת עבודות גמר בתאריך: 16.03.2015

**תודה,**

* **פרופ' יעקב בורנשטיין, מנהל מחלקת נשים ויולדות ביה"ח לגליל מערבי:** תודה על היד המכוונת ועל הסבלנות, המוטיבציה והקדשת הזמן - תמיד בנעימות. תודה על המקצועיות הן בהיבט הגינקולוגי והן בהיבט המחקרי. לכבוד היה לי למנחה בדמותו. למדתי הרבה וברמות הגבוהות ביותר. בהחלט אקח זאת איתי כצידה להמשך הדרך.
* **ד"ר יניב פרג'ון:** תודה רבה על העזרה, הנכונות הזמינות והטיפים המקצועיים.
* **גברת אורלי יקיר, סטטיסטיקאית ביה"ח לגליל המערבי**: תודה רבה על הנכונות, הזמינות, המקצועיות, הטיפים והיחס הנעים לאורך כל העבודה. יחסך הרציני למקצוע מעורר השראה.
* **אמא יקרה,** על כל הטיפים ב"וורד" והתיקונים הקטנים.
* **אבא יקר,** על כל הטיפים והביקורת הבונה.
* **אלינה, אשתי**, שכרגיל הייתה שם לעזור ולתמוך. אוהב המון.

***תוכן העניינים:***

1. תקציר בעברית...........................................................4
2. תקציר באנגלית..........................................................5
3. רקע...........................................................................6
4. חומרים ושיטות..........................................................12
5. תוצאות.....................................................................14
6. דיון וסיכום................................................................23
7. רשימת ספרות............................................................27

**תקציר:**

וסטיבולודיניה היא מצב מאתגר עבור חולים ומטפלים. מצב זה, אשר תואר לראשונה בשנת 1981 מתאפיין בכאב או לחץ המופק על ידי מגע מקומי באזור העריה, בעיקר באזור מבוא העריה (vulvar vestibule), כרוך בכאבים בקיום יחסי מין עד כדי הימנעות, פגיעה בהערכה העצמית, תפקוד זוגי וחברתי ירוד ומצוקה רגשית. עד כה אין תמימות דעים מה גורם לוסטיבולודיניה. לאחרונה הדגים אחד המחקרים מהמרכז שלנו כי בלימת פעילות האנזים הפראנאז (heparanase) על ידי טיפול באנוקספארין (קלקסן) מובילה לירידה בכמות סיבי העצבים החופשיים ומפחיתה את הרגשת הכאב וחוסר הנוחות בקרב נשים הסובלות ממצב זה. זמן המעקב באותו מחקר נמשך שלושה חודשים בלבד.

**מטרת העבודה:** להמשיך את תקופת המעקב באותה עבודה ולהעריך את הצלחת הטיפול בקלקסן במטופלות אשר אובחנו עם וסטיבולודיניה בכדי לבחון את יעילות הטיפול לטווח של לפחות שלוש שנים.

**חומרים ושיטות:** במחקר המקורי גויסו שלושים ותשע נשים אשר חולקו לשתי קבוצות: קבוצה אחת מנתה עשרים נשים אשר אובחנו כסובלות מוסטיבולודיניה חמורה וטופלו בקלקסן ארבעים מ"ג תת עורי יומי למשך שלושה חודשים, וקבוצה שנייה כללה תשע-עשרה נשים אשר אובחנו גם הן עם וסטיבולודיניה חמורה וטופלו על ידי סליין בזריקות תת עוריות יומיות. המחקר נערך באופן כפול סמיות ואקראי. כלל תיקי המטופלות אשר השתתפו במחקר המקורי הוצאו ונסקרו והנשים רואיינו באמצעות שאלון אשר מטרתו הייתה לבחון את השפעת הטיפול בקלקסן בכדי לקבוע לאחר פרק זמן של שלוש שנים מן הטיפול את השפעתו על איכות חייהן בתחומים רלבנטיים ובפרט רמת כאב בעת קיום יחסים, תדירות קיום יחסי מין ושביעות רצונן מהטיפול.

**תוצאות:** בתום המחקר הנוכחי נצפתה ירידה גדולה באופן משמעותי במדדי הכאב בזמן קיום יחסי מין בקרב המטופלות בקלקסן (34.5%P=0.012, ) לעומת קבוצת הפלצבו (22.5%P =0.064, ) בהשוואה לתום המחקר המקורי. כמו כן נמצא ש 85.7% מן הנשים בקבוצת הפלצבו פנו לטיפול נוסף עקב כישלון הטיפול המקורי לעומת 25% מן הנשים בקבוצת הקלקסן (P=0.056). כמעט בכל הפרמטרים הנוספים אשר הושוו בין הקבוצות נצפה יתרון לקבוצת הקלקסן, חלקם אף מובהקים סטטיסטית.

**מסקנות:** בעבודה הנוכחית מוכח לראשונה שהטיפול בחולות עם וסטיבולודיניה בקלקסן הוא יעיל למשך שלוש שנים. הממצא הוא בשורה משמעותית לחולות וסטיבולודיניה חמורה.

**Abstract**

Vestibulodynia is a challenging condition both for patients and healthcare providers. This syndrome, first identified in 1981, is characterized by pain or pressure caused by intercourse. It may lead to abstinence from sexual relations, deteriorating self-esteem, damage to the marital relationship, poor social functioning and emotional distress. The primary cause of Vestibulodynia is currently not elucidated. In the past few years, one of the studies from our center demonstrated that blocking the enzyme heparanase using enoxaparin (clexane) reduced the free fiber neurons and diminished the pain and uneasiness in women with this condition. The duration of follow up of this randomized, double blind placebo controlled treatment was three months.

**Objective:** to continue the follow up of the study of enoxaparin in order to treatment determine the effectiveness of 3 months clexane treatment for the duration of over three years.

**Materials and Methods**: the original study group consisted of thirty nine women who were divided into two groups:one group of twenty women who were diagnosed with Vestibulodynia and treated with clexane forty mg subcutaneously daily for three months. The second group consisted of nine women who were diagnosed with Vestibulodynia and treated with daily subcutaneous saline injections. The medical files of the patients that took part in the original study were reviewed and the women were interviewed using a questionnaire designed to determine if treatment with clexane was still effective after at three years from the point of view of quality of life, pain level during sexual intercourse, intercourse frequency and overall satisfaction from the treatment.

**Results:** we depicted a significantly higher decrease in the pain indices among women treated with Clexane compared to placebo in the present study. The level of pain during sexual intercourse was lower in women treated with Clexane compared to the placebo group, 34.5% (P=0.0.12) compared to 22.5% (P=0.064). Also 85.7% of the women in the placebo group required further treatment due to treatment failure compared to only 25% of women in the Clexane group (P=0.056). Almost all the additional parameters which were compared between groups improved more in the Clexane group, some to statistically a significant level.

**Conclusions:** this is the first study demonstrating that a three months Clexane treatment of patients with vestibulodynia has a long-term effect of three years. These findings are significant for patients with severe vestibulodynia.

**Key words: localized provoked vulvodynia, enoxaparin (clexane),hyperinnervation.**

**רקע**

וסטיבולודיניה היא מצב של כאב כרוני או חוסר נוחות משמעותית בעת מגע באזור העריה, המשפיע על איכות חייהן של מיליוני נשים ברחבי העולם. נשים הסובלות ממצב זה מדווחות שחיי מין ופעולות שגרתיות כגון ישיבה, החדרת טמפון או לבישת בגדים צמודים הופכות עבורן פעולות קשות לביצוע עד כדי בלתי אפשריות. 42% מן הנשים הסובלות מוסטיבולודיניה מתלוננות על סבל רב ותחושת איבוד שליטה על חייהן1. לעיתים אף מתפתח דיכאון משני1. קיים קושי להעריך במדויק את השכיחות של וסטיבולודיניה באוכלוסייה מכיוון שלא כל הנשים פונות לגורם רפואי ואחרות מאובחנות עם זהום פטרייתי כרוני עקב חוסר מודעות של המטפלים. עם זאת, 3-16% מן הנשים באוכלוסייה יסבלו מכאב כרוני באזור העריה אשר ימשך שלושה חודשים לפחות1 .

מבחינה קלינית, וסטיבולודיניה מתאפיינת ברגישות מוגברת באזור מבוא העריה. טבעו של הכאב משתנה בין אישה לאישה ותלונות של שריפה או כאב באזור מבוא העריה הן תלונות שכיחות. לעיתים נדירות ניתן למצוא אודם באזורים חבויים בשקע המקיף את אזור טבעת קרום הבתולים ו/או סביב לפתח צינור השתן, ומגע ממוקד באזור זה יוביל לתחושת כאב או צריבה משמעותית. הכאב מופיע בניסיון קיום יחסי מין נרתיקיים ולאחר "פרובוקציות" שונות כגון החדרת טמפון, ישיבה ממושכת, לבישת בגדים צמודים או רכיבה על אופניים. חוסר הנוחות בעריה נמשך לעיתים מספר שעות לאחר המגע המקומי. על כן המינוח של המצב הוא: Localized Provoked Vulvodynia.

קיימות מספר צורות קליניות שונות לוסטיבולודיניה:

* וסטיבולודיניה ראשונית: כאב בקיום יחסים החל מקיום יחסי המין בפעם הראשונה.
* וסטיבולודיניה שניונית: כאב בקיום יחסים המופיע לאחר תקופה נטולת כאב.
* וסטיבולודיניה טהורה (pure) מול מורכבת (complicated):וסטיבולודיניה ללא דלקת זיהומית של הנרתיק ומבוא העריה לעומת וסטיבולודיניה המלווה בדלקת זיהומית בנרתיק, בהתאמה.
* שילוב של כאב בקיום יחסים עם כאב ספונטאני שלא בעת קיום יחסים.

האבחנה של וסטיבולודיניה מבוססת על ההיסטוריה הרפואית והבדיקה הפיזיקאלית. תלונות על כאב בזמן חדירה לנרתיק ורגישות באזור העריה עקב לחץ מקומי אשר נמשך לפחות שלושה חודשים הנן תלונות מכוונות למצב זה. לחץ מקומי באמצעות מטוש (ראה תמונה 1) אשר יפיק רגישות או כאב באזור העריה או בפתח הלדן יהווה את השלמת האבחנה.



**תמונה מספר 1 :** לחץ מקומי על ידי מטוש משלים את האבחנה הקלינית של וסטיבולודיניה.

המדדים העיקרים הקיימים להערכת הצלחת הטיפול הם רמות ההפחתה ותחושת ההפחתה בכאב בקיום יחסים ובמצבים של לחץ מקומי על מבוא העריה לפני ואחרי טיפול, באמצעות סקלת דירוג סובייקטיבית (VAS- Visual analog scale). ניתן גם לבדוק האם קיים שיפור בתפקוד המיני. עם זאת, עדיין אין קונצנזוס להגדרת הצלחת הטיפול בוסטיבולודיניה ועל כן שיטות הערכת התוצאות וזמן המעקב משתנים בין מחקר למחקר.

**אטיולוגיה**

כיום ברור שברוב המקרים קיימת סיבה אורגנית לכאבים, אולם עדיין קיימת מחלוקת האם וסטיבולודיניה היא הפרעה אורגנית בלבד או הפרעה פונקציונאלית/פסיכולוגית. בבסיס ההיפותזה האורגנית טמון הרעיון שמקור הכאב הוא בדלקת נוירוגנית הנוצרת כתוצאה מדלקת כרונית באיבר המין או מהשפעה הורמונאלית המובילה לשיבוש וויסות העברת הסיגנלים של הכאב האנדוגני4. הממצאים התומכים ברעיון זה הם רגישות יתר למגע מקומי, ריבוי סיבי עצב ועלייה בכמות תאי פיטום ברקמת מבוא העריה2.

קיימות עדויות שוסטיבולודיניה הינה חלק מהפרעה כללית של רגישות יתר לכאב ושקיים קשר בינה לבין מחלות אחרות כמו פיברומיאלגיה3, תסמונת שלפוחית השתן הכאובהpainful bladder) syndrome )3 תסמונת כאבים במפרק הלסת ( 3(temporomandibular joint syndrome, תסמונת העייפות הכרוניתchronic fatigue syndrome) )3 ותסמונת המעי הרגיז (irritable bowel syndrome)3. פעילות מוגברת באזורים דומים במוח נמצאה בהדמיית functional MRIגם בקרב חולות פיברומיאלגיה ותסמונות המעי הרגיז וגם בחולות עם וסטיבולודיניה בעת הפקת כאב על ידי מגע באזור מבוא העריה4.

ההיפותזה השנייה, היא ה " פונקציונלית ", מדברת על כך שהכאב המופק על ידי מגע מוביל בהמשך לחרדה, מתח כללי וללחץ מוגבר של שרירי רצפת האגן ובכך מתחזק הכאב עוד יותר5. בנוסף, נמצא כי ישנה שכיחות מעט מוגברת של דיכאון וחרדה בקרב חולות וסטיבולודיניה לעומת נשים בריאות5. מיעוט של חוקרים סבורים שהמאפיינים הפסיכולוגיים אינם הגורמים להתפתחות של וסטיבולודיניה אלא שבעיות פסיכולוגיות מופיעות באופן משני כתוצאה מכאב וסטיבולרי כרוני.

**קיימות מספר תיאוריות לגבי מה הם הגורמים האורגנים לוסטיבולודיניה:**

**גורמים גנטיים:** חלק מן הנשים הסובלות מוסטיבולודיניה נושאות פולימורפיזמים גנטיים המובילים ליצור מוגבר של חומרים פרו-דלקתיים כגון interleukin-1B, tumor necrosis factor-alpha, וליצור מופחת של interleukin-1 receptor antagonist, חומר נוגד דלקת, בהשוואה לנשים ללא וסטיבולודיניה6. כתוצאה מכך נפגעת היכולת של מערכת החיסון לעצור את התגובה הדלקתית המאותחלת על ידי גורם זיהומי או כימי. הומוזיגוטיות לאלל 2 של הגן לקולטן של Interleukin 1 antagonist נמצאה ב-25-50% מן הנשים עם וסטיבולודיניה7. פולימורפיזם ב- inflammasome NALP3 gene (CIAS1) אשר מקדד מקרו-מולקולות המווסתות את השחרור של Interleukin 1 antagonist ומוביל לירידה ביצור של Interleukin-1B פעיל, גם נמצא בנשים עם וסטיבולודיניה8. זיהום חוזר על ידי קנדידה באזור הנרתיק או העריה עלול להוות טריגר להופעת תסמינים של וסטיבולדיניה בנשים מסוימות. זו היא תופעה אשר ניתן להסבירה בשוני גנטי בשכיחות וריאנט קידוד הגן האחראי על mannose-binding lectin, חלבון ממשפחת ה- collectin המיוצר בכבד, אשר מעכב את התרבות הקנדידה ונמצא מוגבר בחולות עם וסטיבולודיניה8.

**גורמים דלקתיים:** וסטיבולודיניה נקראה במקור וסטיבוליטיס במחשבה שהמאפיין הפתולוגי העיקרי הוא דלקת של הבלוטות הוסטיבולריות הקטנות .9(minor vestibular glands) למרות שדלקת אכן יכולה להוות טריגר לכאב בנשים עם וסטיבולודיניה10, לא נמצאה הוכחה היסטולוגית המקשרת בין גורם דלקתי לתהליך היווצרות הוסטיבולודיניה11, ולכן שונה שמה. היסטוריה של זיהומים בקנדידה באזור הנרתיק או העריה היא התלונה העקבית היחידה המדווחת על ידי נשים עם וסטיבולודיניה10 יתכן שהיא יכולה להוות זרז ליצירת תהליך נוירו-דלקתי או שהיא נובעת מ"אבחנת יתר" על ידי מטפלים שלא אבחנו וסטיבולודיניה, ונותנים אבחנה של זיהומים בקנדידה, למרות שזו לא הבעיה העיקרית של אותה מטופלת.

**תפקוד לקוי של שרירי רצפת האגן:** בחלק מן הנשים הסובלות מוסטיבולודיניה אותרו ממצאים חריגים במבחני אלקטרומיוגרפיה (EMG), של חוסר יציבות של שרירי האגן בזמן מנוחה וירידה בכוח כיווץ השרירים12. בחלק מן הנשים הדבר נגרם עקב מחלות עור או מפתולוגיות שלדיות שונות שמקורן בעמוד השדרה או בעצמות אגן הירכיים12.

**גורמים הורמונאליים:** ישנן תוצאות סותרות בקרב מחקרים שונים באשר לביטוי של קולטני אסטרוגן בנשים הסובלות מוסטיבולודיניה. מחקר אחד דיווח על ירידה בביטוי לקולטנים אלו ברירית העריה13. במחקר אחר נמצאה עלייה משמעותית בקולטני אסטרוגן בביופסיות אשר נלקחו מנשים הסובלות מוסטיבולודיניה באותה פאזה של המחזור הווסתי14. התוצאות הללו מלמדות שיש מקום לטיפול מקומי באסטרוגן בנשים הסובלות מוסטיבולודיניה או להפסקת השימוש בגלולות, שהאפקט המקורי שלהם הוא פרוגסטטיבי – אנטי אסטרוגני. מתן אסטרוגן חד פעמי או לאורך טווח עשוי להוביל לירידה במספר הכולל של סיבי העצב בעריה בכלל והסימפתטיים בפרט15. קיימת השפעה לאסטרוגן על נוירופפטידים דלקתיים הלוקחים חלק בפתוגנזה של תהליכים שונים המובילים לכאב כרוני, במיוחד במצבים בהם יש חוסר באסטרוגן ועלייה בפעילות הסימפתטית והפאראסימפתטית בנרתיק ובמבוא העריה15.

**היפראוקסלאוריה (hyperoxaluira):** הפרשה מוגברת של אוקסלט בשתן ובהפרשות מן הנרתיק הוצעה כגורמת כאב בעריה בהתבסס על תיאור מקרה16 (case report) של חולה אחת אשר חוותה הפוגה ממחלת הוסטיבולודיניה כתוצאה מתזונה בעלת כמות נמוכה של אוקסלט ובנוסף נטילה של קלציום ציטרט (calcium citrate) הסופח אוקסלט. בהמשך, מחקר השוואתי17 הדגים שוני מועט בלבד ברמות הפרשת האוקלסט בשתן בין נשים עם כאב וללא כאב בעריה.

**דלקת אינטרסטיציאלית בשלפוחית השתן (Interstitial cystitis):** 30% מהנשים הסובלות מוסטיבולודיניה סובלות במקביל גם מדלקת אינטרסטיציאלית של שלפוחית השתן. מנגנון הקשר בין מצבים אלו עדיין אינו ברור18.

**גורם אלרגני:** בדגימות שנלקחו מהפרשות נוזלים מאזור העריה במספר נשים הסובלות מוסטיבולודיניה נמצאו נוגדנים מסוג 19IgE. תגובה אלרגית לנוזל הזרע אשר תסביר את התמונה הקלינית של וסטיבולודיניה היא אפשרית, אך מדובר במצב מאוד נדיר.

**שגשוג סיבי עצב:**

בשנים האחרונות התיאוריה השולטת היא כי בקרב נשים הסובלות מוסיטבולודיניה מתרחשים תהליכים נוירו-פרוליפרטיביים בתוך רקמת האפיתל והדרמיס ואלו מביאים לעלייה ברגישות לכאב20-21.יתכן כי שגשוג ודגרנולציה של תאי פיטום (מאסט) מאפשר לאנזימים, בין השאר האנזים הפראנאז ונוירופפטיד בשם,nerve growth factor לגרום לעצבוב יתר ודלקת כרונית מקומית22. האנזים הפראנאז הוא בעל יכולת פירוק של הפראן סולפט (heparan sulfate), שהוא פרוטאוגליקן המרכיב את רקמת המשתית החוץ תאית ותפקידו לסייע בשלמות רקמות החיבור באיברים שונים בגוף. האנזים הפרנאז מפרק את ההפראן סולפט ומשחרר גורמי גדילה קושרי הפרין, אנזימים, וחלבוני פלסמה, ובכך גורם להחלשת ההרכב והמבנה של המשתית החוץ תאית. בנוסף אחראי ההפרנאז ליצירה של כלי דם חדשים וזאת על ידי שפעול של תאי האנדותל.



**תמונה מספר 2 A-** ההפרנאז המופרש מתאי פיטום מפרק את הממברנה הבזאלית ומאפשר לעצבים לחדור את האפיתל השטחי. **תמונה מספר 2 B-** התארכות שטחית של קצוות העצב.

בשנת 2012 פורסם מחקר23 שבוצע במרכז שלנו ומצא כי קלקסן (הפרין קצר מולקולה) הבולם את האנזים הפראנז שניתן בהזרקה תת עורית כל יום, במשך שלושה חודשים, הביא לירידה בכמות סיבי העצבים החופשיים והפחית את הרגשת הכאב וחוסר הנוחות בחלק מהנשים עם וסטיבולודיניה. המעקב אחר הנשים באותו מחקר נמשך שלושה חודשים לאחר סיום הטיפול. המחקר התנהל באופן אקראי כפול סמיות והיה מבוקר פלצבו (זריקות סליין תת עוריות מדי יום לשלושה חודשים).

**טיפול:** מרבית אופציות הטיפול הן אמפיריות ובעוד שבשנות ה-90 של המאה הקודמת הטיפול העיקרי היה כירורגי, טיפולים לא פולשניים הם קו הבחירה הראשון כיום. המדריך לטיפול בוסטיבולודיניה אשר פותח על ידי ארגון ה-ISSVD (החברה הבין-לאומית לחקר מחלות העריה והלדן) מציע גישת טיפול רבת דיסציפלינות על ידי שילוב של טיפול בכאב, שיקום שרירי רצפת האגן וייעוץ פסיכו-סקסואלי, כולל תרפיה התנהגותית-קוגניטיבית, כאלטרנטיבות לטיפול כירורגי.

|  |  |
| --- | --- |
| **טיפול תרופתי בכאב** | * לידוקאין ג'יל 2-5%, מריחה מקומית 3-5 פעמים ביום או בלילה * אמיטרפטילין ((amitryptiline 30-50 מ"ג, פומי, פעם אחת ביום, טיפול במשך חודשיים   - גאבאפנטין (gabapentin) 300-60 מ"ג, שלוש פעמים  ביום, פומי, במשך חודשיים או יותר |
| **שיקום שרירי האגן** | * פיזיותרפיה ו/או ביופידבק עם אלקטרומיוגרפיה (EMG). * הזרקות בוטליניום טוקסין (Botulinum toxin A) בשריר ה- bulbocavernosus דו-צדדי. * הזרקות בוטליניום טוקסין (Botulinum toxin A) בשריר ה- bulbocavernosus דו-צדדי. |
| **ייעוץ פסיכוסוציאלי** | * טיפול התנהגותי-קוגניטיבי / ייעוץ סקסולוגי |
| **ניתוח** | * וסטיבולקטומיה (vestibulectomy). |

**טבלה מספר 1: שיטות טיפול מקובלות בוסטיבולודיניה.**

**מטרת העבודה הנוכחית:** לחזור לאותן קבוצות נשים שטופלו לפני כשלוש שנים באותו מחקר שפורסם ב 2012 - חלקן על ידי קלקסן וחלקן על ידי סליין (פלצבו), בכדי להמשיך את תקופת המעקב בשלוש שנים ולהעריך את הצלחת הטיפול בקלקסן יחסית לפלצבו, בנשים אשר אובחנו עם וסטיבולודיניה, וטופלו שלושה חודשים, זאת בכדי לבחון את יעילות הטיפול לזמן של שלוש שנים.

**חומרים ושיטות:**

בעבודה הנוכחית חזרנו לקבוצת נשים שהשתתפו במחקר פרוספקטיבי, אקראי, כפול סמויות של טיפול בקלקסן לוסטיבולודיניה. המחקר המקורי הסתיים כשלוש שנים לפני תחילת המחקר הנוכחי, ותוצאותיו פורסמו23. בקרת בטיחות בוצעה אז על ידי נטילת בדיקה ל anti Xa factor. במחקר המקורי השתתפו 39 נשים אשר אובחנו עם וסטיבולודיניה על פי שני הקריטריונים הראשונים של פרידריך: כאב בעת מגע או ניסיון חדירה ללדן ורגישות ללחץ מוקדי במבוא העריה. דרגת הוסטיבולודיניה הייתה חמורה, לפי החלוקה של מרינוף. למעשה כולן היו מועמדות לניתוח וסטיבולקטומיה וההשתתפות במחקר הוצעה להן בניסיון למניעת הניתוח. במחקר הנוכחי לקחו חלק 31 נשים מהמחקר המקורי בשתי קבוצות, כפי שחולקו במחקר המקורי, אז באופן סמוי כפולות ואקראי: נשים אשר אובחנו עם וסטיבולודיניה וטופלו בקלקסן 40 מ"ג תת עורי, פעם ביום, למשך 3 חודשים (17=N) ונשים אשר אובחנו עם וסטיבולודיניה וטופלו על ידי סליין בזריקות תת עוריות יום יומיות (14=N).

**טבלה מספר 1 : קריטריונים להכללה ולאי הכללה להשתתפות במחקר המקורי**

|  |  |
| --- | --- |
| **קריטריונים להכללה להשתתפות במחקר:** | **קריטריונים לאי להכללה להשתתפות במחקר:** |
| 1. נשים אשר אובחנו עם וסטיבולודיניה 2. נשים אשר היו בטווח הגילאים 18-50 בתקופת המחקר 3. נשים שהשלימו את הטיפול במחקר אקראי כפול סמויות של טיפול בקלקסן לעומת סליין עקב וסטיבולודיניה חמורה, לפני שלוש שנים | 1. נשים אשר לא אובחנו עם וסטיבולודיניה 2. נשים שטופלו בתרופות נוגדות היסטמין באופן קבוע 3. נשים שטופלו בזריקות סטרואידים או אינטרפרון לאזור העריה באופן קבוע 4. נשים שטופלו בתרופות אנטי דיכאוניות באופן קבוע 5. נשים שטופלו באופן קבוע בקרמים מאלחשים (לידוקאין) 6. נשים אשר לא היו בטווח הגילאים 18-50 בתקופת המחקר |

לצורך המחקר הנוכחי תיקי המטופלות שהשתתפו במחקר המקורי הוצאו ונסקרו. בנוסף נוצר עימן קשר טלפוני והנשים התבקשו לענות על שאלון שהרכבנו לצורך המחקר החדש בכדי לבחון כיצד השתנתה איכות חייהן בתקופה שמתום הטיפול מבחינת רמת הכאב, תדירות קיום יחסי מין ושביעות רצונן מהטיפול. השאלון אפשר השוואה לאורך זמן בין הקבוצות.

**משתני המחקר:**

* **משתנים תלויים עיקריים:** שביעות רצון החולה מהטיפול, רמת כאב ותדירות קיום יחסי מין.
* **משתנה בלתי תלוי:** הטיפול באנוקספרין (קלקסן).

**שיטות הניתוח הסטטיסטי:** משתנים כמותיים תוארו באמצעות ממוצעים וסטיות תקן, חציון וטווח. משתנים איכותיים תוארו באמצעות שכיחות ואחוזים. משתנים סדורים תוארו הן כמשתנים כמותיים והן כמשתנים איכותיים. בכל קבוצה השינוי נבחן לאורך זמן על ידי Paired sample t-test או Wilcoxon signed rank test. השוואה בין הקבוצות עבור משתנים כמותיים בוצעה על ידי independent sample t-test אוWilcoxon rank sum test . השוואה של משתנים איכותיים בוצעה על ידי Chi square test או לחילופין Fisher's exact test . חישוב גודל המדגם המספק התבסס על ההנחה כי ירידה של 20% ברמת הכאב בקיום יחסי מין מסוף המחקר המקורי תחשב לשיפור משמעותי. מצאנו כי עבור 14 נשים בקבוצה, בהסתמך על Paired sample t-test , השערה חד-צדדית, רמת מובהקות של 5%, העוצמה הינה 88%.

תוצאות:

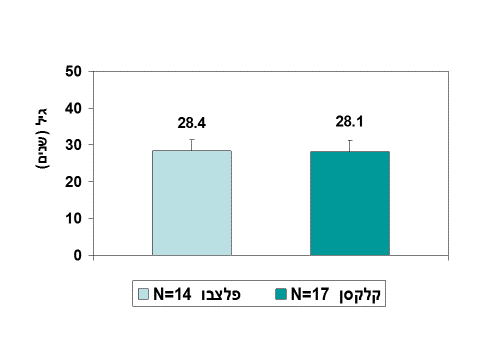
המחקר מהווה מעקב ארוך טווח, המשכי למחקר קודם, שבו גויסו 40 נשים אשר אובחנו כלוקות בוסיטובולודיניה על פי הקריטריונים של פרידריך: כאב בעת מגע או ניסיון חדירה ללדן ורגישות ללחץ מוקדי במבוא העריה. הנשים במחקר המקורי חולקו לשתי קבוצות באופן אקראי סמוי כפולות: נשים אשר אובחנו עם וסטיבולודיניה וטופלו בקלקסן 40 מ"ג תת עורי למשך 3 חודשים ונשים אשר אובחנו עם וסטיבולודיניה וטופלו על ידי סליין בזריקות תת עוריות. הנתונים במחקר הנוכחי הושוו בין שתי הקבוצות עצמן וגם בין תוצאות המחקר הנוכחי למחקר המקורי. את המחקר המקורי השלימו 39 מתוך ה-40 שהחלו אותו, 20 בקבוצת הקלקסן ו-19 בקבוצת הפלצבו. יש לציין כי למרות הקושי בגיוס המטופלות למחקר הנוכחי עקב הזמן הרב שחלף מאז המחקר המקורי, הצלחנו לאתר 37 נשים ומתוכן 31 נתנו את הסכמתן להשתתף במחקר הנוכחי. שתי מטופלות בקבוצת הקלקסן לא אותרו כלל עקב שינוי פרטים אישיים, שלוש נשים מקבוצת הקלקסן ושלוש נשים מקבוצת הפלצבו לא הסכימו לקחת חלק במחקר הנוכחי עקב חוסר זמן. בסך הכול השתתפו במחקר הנוכחי 17 נשים מקבוצת הקלקסן ו-14 מקבוצת הפלצבו.

**מחקר המשך (נוכחי) **

**מחקר ראשון (מקורי)**

**תרשים זרימה:** מסכם את שיעור ההשתתפות במחקר המקורי ובמחקר הנוכחי. אחוזי הצלחה והכישלון מתארים את אחוז הנשים בכל קבוצה בתקופה שמתום המחקר המקורי ועד תום המחקר הנוכחי אשרדיוחו על ירידה של מעל 20% בכאב בזמן קיום יחסים.

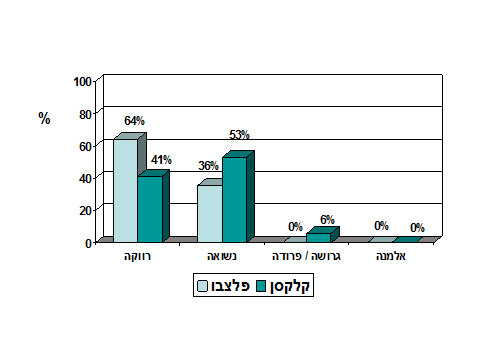
**גרף 1א:** ממוצע גילאי המטופלות במחקר הנוכחי שסבלו מוסטיבולודיניה בקבוצת הקלקסן ובקבוצת הפלצבו



(Wilcoxon rank sum test P=0.587, 2-sided).

מגרף 1א אנו למדים כי לא קיים קשר משמעותי בין קבוצת הטיפול לגיל המטופלות במחקר הנוכחי.

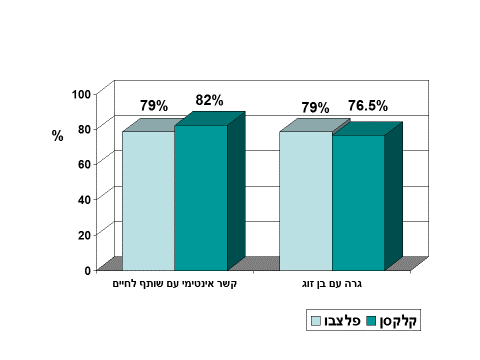
**גרף 1ב:** התפלגות המטופלות שסבלו מוסטיבולודיניה לפי מצבן המשפחתי



Fisher exact test, P=0.285, 2-sided)).

מגרף 1ב אנו למדים כי לא קיים הבדל משמעותי בין קבוצת הקלקסן לקבוצת הפלצבו לגבי המצב המשפחתי של הנשים.

**גרף 1ג:** מאפייני מערכות היחסים של הנשים שסבלו מוסטיבולודיניה



(Fisher exact test P=1.00, 2-sided).

מגרף 1ג אנו למדים כי לא נמצא קשר בין קבוצת הטיפול למאפייני מערכת היחסים.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **פלצבו** | **קלקסן** | **P Value 2- sided** |
| טיפולים נוספים מאז המחקר המקורי | N | 14 | 17 | 1.00 + |
| כן | 7 (50%) | 8 (47.1%) |
| לא | 7 (50%) | 9 (52.9%) |
| הסיבה לפניה לטיפול נוסף מאז המחקר המקורי | הטיפול במחקר לא עזר בכלל | 6 (85.7%) | 2 (25%) | 0.056 ++ |
| הטיפול במחקר עזר חלקית | 0 | 4 (50%) |
| אחר | 1 (14.3%) | 2 (25%) |
| סה"כ | 7 (100%) | 8 (100%) |

**טבלה מספר 1:** טיפולים שעברו המטופלות מאז המחקר המקורי והסיבה לטיפול הנוסף

Chi square test +, +Fisher 's exact test+ , = מספר הנשים שענו על הסעיפים האמורים בשאלון עבור כל קבוצה N

בטבלה 1 ניתן לראות כי אחוז הנשים אשר עברו טיפולים נוספים מאז המחקר המקורי הוא דומה בשתי הקבוצות אולם ישנו הבדל משמעותי סטטיסטי בסיבת הפניה לטיפול נוסף: 85.7% מן הנשים בקבוצת הפלצבו פנו לטיפול נוסף עקב כישלון מוחלט של הטיפול לעומת 25% מן הנשים בקבוצת הקלקסן (P=0.056).

**טבלה 2:** רמת שביעות רצון מהטיפול לאחר שלוש שנים של המטופלות אשר סבלו מוסטיבולודיניה

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **תשובות** | **פלצבו** | **קלקסן** | **P-Value1-sided** |
| רמת שביעות רצון  מהטיפול | N | 14 | 17 | 0.329 \* |
| שיפור ברמה גבוהה מאד | 2 (14.3%) | 2 (11.8%) |
| שיפור ברמה גבוהה | 1(7.1%) | 4(23.5%) |
| שיפור קל | 8(57.1%) | 7(41.2%) |
| אין שינוי | 3(21.4%) | 4(23.5%) |
| הרעה קלה | 0 | 0 |
| הרעה במידה רבה | 0 | 0 |

Fisher 's exact test , \* מספר הנשים שענו על הסעיפים האמורים בשאלון עבור כל קבוצה= N

מתוך טבלה 2 ניתן לראות כי ניכרת מגמה ללא מובהקות סטטיסטית בין קבוצות המחקר לגבי שביעות רצון מן הטיפול: 21.4% מן הנשים בקבוצת הפלצבו דיווחו על שיפור ברמה גבוהה ויותר לעומת 35.3% בקבוצת הקלקסן.

**טבלה 3א:**השוואת הירידה ברמת הכאב בזמן קיום יחסי מין אצל נשים שסבלו מוסטיבולודיניה בתום המחקר המקורי בהשוואה לתום המחקר הנוכחי

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **תשובות** | **פלצבו** | **קלקסן** | **P-Value1**  **sided** | | **P-Value2 sided** |
| כאב בזמן קיום יחסי מין | ממוצע כאב בתום המחקר המקורי (סטית תקן) | 7.1 (2.6) | 7.2 (2.2) |  | |  |
| ממוצע כאב בתום המחקר הנוכחי (סטית תקן) | 5.4 (2.5) | 4.7 (3.1) |  | |  |
| ממוצע הירידה בכאב (סטית תקן) | 1.6(2.7) | 2.5 (3.7) |  | | \*0.427 |
| אחוז ירידה בכאב מתום המחקר המקורי ועד לתום המחקר הנוכחי | 22.5% | 34.5% | **פלצבו:**  0.064\* | **קלקסן:**  0.012**\*** |  |
| אחוז נשים עם ירידה בכאב מעל 20% | 45.5% | 62.5% |  | | 0.452++ |
| אחוז נשים עם ירידה בכאב מעל 30% | 36.4% | 43.8% |  | | 1.00++ |

Wilcoxon rank sum test, ++ Fisher 's exact test \*

מטבלה 3א ניתן לראות כי ישנו יתרון משמעותי סטטיסטי לאחוז הירידה בכאב בזמן קיום יחסי מין

בקרב קבוצת המטופלות בקלקסן (34%,P=0.012) לעומת קבוצת הפלצבו (22.5%, P=0.064) בהשוואה בין תום המחקר המקורי המחקר הנוכחי.

**טבלה 3ב:**השוואת הירידה ברמת הכאב בנגיעה באצבע בפתח הנרתיק בתום המחקר המקורי בהשוואה למחקר הנוכחי

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **תשובות** | **פלצבו** | **קלקסן** |
| כאב בזמן נגיעה באצבע בפתח הנרתיק | N מחקר מקורי  N מחקר נוכחי | 18  13 | 19  15 |
| ממוצע כאב בתום מחקר המקורי (סטית תקן) | 4.8 (2.15) | 3.3 (3.1) |
| ממוצע הכאב בתום המחקר הנוכחי (סטית תקן) | 3.7 (2.8) | 2.2 (2.6) |
| ממוצע הירידה בכאב (סטית תקן) | 1.1 (2.8) | 1.1 (2.4) |
| אחוז הירידה בכאב | 23.7% | 33.3% |
| P-Value 1 sided | 0.081# | 0.052# |
| P-Value 1 sided | 0.091## | 0.080## |

# Wilcoxon signed rank, ## Paired sample t-test

מספר הנשים שענו על הסעיפים האמורים בשאלון עבור כל קבוצה= N

מטבלה מספר 3ב נראה כי לנשים עם וסטיבולודיניה המטופלות בקלקסן אחוז הירידה בכאב בזמן נגיעה באצבע בפתח הנרתיק הוא גבוה יותר (33.3%, P=0.052) לעומת קבוצת הפלצבו (23.7%, P=0.081) בהשוואה בין תום המחקר המקורי לתום המחקר הנוכחי.

**טבלה מספר 3ד:** השוואה בירידה ברמת הכאב בנשים שסבלו מוסטיבולודיניה בזמן רכיבה על אופניים או סוס בתום המחקר המקורי בהשוואה לתום המחקר הנוכחי

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **תשובות** | **פלצבו** | **קלקסן** | **P-Value**  **2-sided** |
| כאב בזמן רכיבה על אופניים או על סוס | N מחקר מקורי  N מחקר נוכחי | 9  9 | 8  9 |  |
| ממוצע כאב בתום מחקר המקורי (סטית תקן) | 1.3 (2.3) | 1.25(2.8) |  |
| ממוצע כאב בתום המחקר הנוכחי (סטית תקן) | 1.6 (2.6) | 0.7 (1.7) |  |
| ממוצע הירידה בכאב  (סטית תקן) | 0.2- (0.8) | 0.5 (1.1) | 0.200  ## |
| אחוז ירידה | - | 40% |  |
|  | אחוז עלייה | 15.4% | - |  |

Wilcoxon signed rank ##, מספר הנשים שענו על הסעיפים האמורים בשאלון עבור כל קבוצה= N

מתוך טבלה 3ד ניתן להתרשם כי אחוז הירידה בכאב בזמן רכיבה על אופניים או על סוס בקרב קבוצת המטופלות בקלקסן הוא גבוה יותר (40%, P=0.2) לעומת קבוצת הפלצבו (עלייה בכאב בקבוצה זו) בהשוואה בין תום המחקר המקורי לתום מחקר הנוכחי.

**טבלה 3ה:** השוואה של הירידה ברמת הכאב בנשים שסבלו מוסטיבולודיניה בזמן מתן שתן ללא קיום יחסי מין בתום המחקר המקורי בהשוואה למחקר הנוכחי

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **תשובות** | **פלצבו** | **קלקסן** | **P-Value 2-sided** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| כאב בזמן מתן שתן ללא קיום יחסי מין | N מחקר מקורי  N מחקר נוכחי | 13  13 | 16  16 |  |
| ממוצע כאב בתום המחקר המקורי (סטית תקן) | 0.46 (0.8) | 0.31 (1.0) |  |
| ממוצע כאב בתום המחקר הנוכחי(סטית תקן) | 0.62 (1.3) | 0.06 (0.25) |  |
| ממוצע הירידה בכאב  (סטית תקן) | 0.15 (1.0) | 0.25 (1.0) | 0.785++ |
| אחוז הירידה | - | 80.65% |  |
|  | אחוז העלייה | 32.5% | - |  |

Fisher 's  exact test ++, מספר הנשים שענו על הסעיפים האמורים בשאלון עבור כל קבוצה= N

מתוך טבלה 3ה ניתן ללמוד כי אחוז הירידה בכאב בזמן מתן שתן ללא קשר לקיום יחסי מין בקבוצת המטופלות בקלקסן הוא גבוה יותר (80.65%, P=0.785) מאשר בקבוצת הפלצבו (שם נצפתה עלייה בכאב) בהשוואה בין תום המחקר המקורי למחקר הנוכחי.

**טבלה 3ו:** השוואה של רמת הכאב בנשים שסבלו מוסטיבולודיניה בזמן מתן שתן לאחר קיום יחסי מין בתום המחקר המקורי בהשוואה לתום המחקר הנוכחי

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **תשובות** | **פלצבו** | **קלקסן** | **P-Value 2-sided** |
| כאב במתן שתן לאחר קיום יחסי מין | N מחקר מקורי  N מחקר נוכחי | 12  12 | 16  16 |  |
| ממוצע כאב בתום המחקר המקורי (סטית תקן) | 3.1(2.5) | 2.2 (2.1) |  |
| ממוצע כאב בתום המחקר הנוכחי(סטית תקן) | 3.25 (2.6) | 3.1 (2.9) |  |
| ממוצע הכאב  (סטית תקן) | 0.17 (2.2)  עליה | 0.94(2.2)  עליה | 0.790# |
| אחוז עליה | 5.5 אחוז | 4.3 אחוז |  |
| 1 sided P-Value | 0.401# | 0.0525# |  |
| P-Value 1 sided | 0.386## | 0.068## |  |

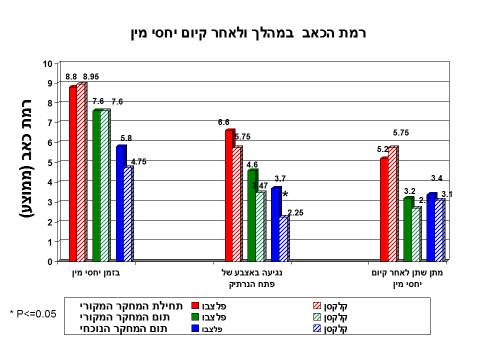
Wilcoxon signed rank ## ,Paired sample t-test#

מספר הנשים שענו על הסעיפים האמורים בשאלון עבור כל קבוצה= N

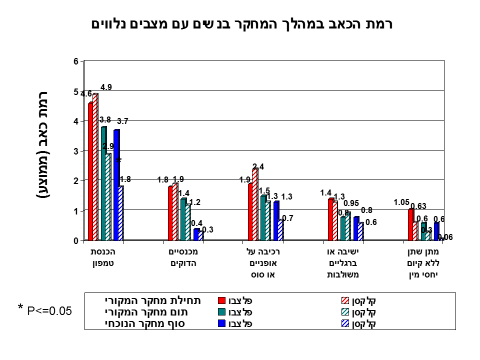
מתוך טבלה מספר 3ו ניתן ללמוד כי ממוצע הכאב בזמן מתן שתן לאחר קיום יחסי מין עלה בשתי הקבוצות בין תום המחקר המקורי לתום המחקר הנוכחי.

**גרפים 5א,5ב:** השוואת רמת הכאב בנשים שסבלו מוסטיבולודיניה בעת קיום יחסי מין ומצבים נלווים בשלוש נקודות זמן: לפני תחילת הטיפול במחקר המקורי, תום המחקר המקורי ותום המחקר הנוכחי.

**גרף 5א**

****

**גרף 5ב**

****

מתוך גרפים מספר 5א ו-5ב ניתן ללמוד כי ממוצע הירידה בכאב בזמן קיום יחסי מין ובשאר המצבים הנלווים אשר נבחנו במסגרת שאלוני המחקר הוא גבוה יותר בקרב קבוצת המטופלות בקלקסן מאשר בקבוצת הפלצבו בשלוש נקודות זמן שונות: לפני תחילת הטיפול בקלקסן במחקר המקורי, בתום המחקר המקורי ובתום המחקר הנוכחי.

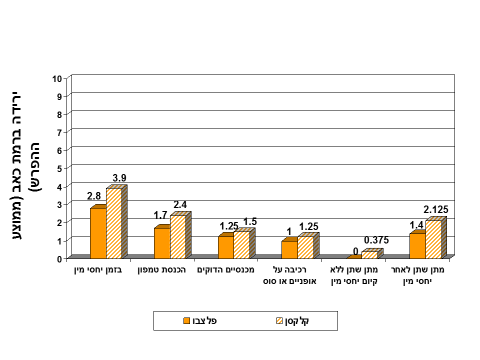
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **פלצבו** | **קלקסן** | **P-Value 2-sided** |
| מאז שהכאב בקיום יחסים התחיל, באיזו תדירות את מקיימת יחסי מין? | N | 14 | 17 | 0.867## |
| פחות מפעם בחודש | 4 (28.6%) | 3 (18.8%) |
| בין פעם בחודש לפעמיים בשבוע | 7 (50%) | 11 (68.8%) |
| יותר מפעמיים בשבוע | 3 (21.4%) | 2 (12.5%) |
| לא רלבנטי | 0 | 1 |

**טבלה מספר 6**: תדירות קיום יחסי מין לאחר הטיפול במחקר המקורי

Wilcoxon rank sum test ## , מספר הנשים שענו על הסעיפים האמורים בשאלון עבור כל קבוצה =N

לפי טבלה מספר 6 אנו רואים כי המטופלות בקבוצת הקלקסן קיימו יחסי מין בתדירות גבוהה יותר, בתדירות של פעם בחודש עד לפעמיים בשבוע. עם זאת 21.4% בקבוצת הפלצבו לעומת 12.5% בקבוצת הקלקסן דיווחו על תדירות קיום יחסי מין של יותר מפעמיים בשבוע.

**גרף מספר 7:** השוואה בין הנשים במחקר הנוכחי ובין רק אותן הנשים שענו על אותה שאלה במחקר המקורי בעניין כאבים בזמן קיום יחסי מין ומצבים נלווים (הערה: לא בכל השאלות היה מענה של אותו מספר נשים עבור אותה שאלה מסיבות שונות כגון: חוסר איתור של כלל המשתתפות במחקר, חוסר רלבנטיות של אותה שאלה היום לגבי מטופלת כזו או אחרת וכו').



לפי טבלה מספר 7 אנו רואים כי קבוצת המטופלות בקלקסן דיווחו על ירידה גבוהה יותר ברמת הכאב בזמן יחסי מין ובמצבים נלווים כגון: הכנסת טמפון, רכיבה על אופניים, מתן שתן לאחר קיום יחסי מין, גם כאשר בוצעה השוואה בין התשובות בשאלונים בקרב נשים במחקר הנוכחי לבין אותן הנשים בלבד שענו על אותה שאלה במחקר.

דיון:

ממצא חשוב בעבודתנו הוא שהשפעת הטיפול בקלקסן בקרב הנשים הסובלות מוסטיבולודיניה שטופלו נמשכה שלוש שנים, זאת על פי הממצא של ירידה גדולה יותר במדדי הכאב בזמן קיום יחסי מין (34.5%P=0.012, ) לעומת קבוצת הפלצבו (22.5%P=0.064,) בזמן שבין תום המחקר המקורי למועד מחקר הנוכחי.

הוכחה נוספת לאפקט המתמשך של הקלקסן היא ש 85.7% מן הנשים בקבוצת הפלצבו פנו לטיפול נוסף עקב כישלון מוחלט של הטיפול לעומת רק 25% מן הנשים בקבוצת הקלקסן (P=0.056) בתקופה של שלוש שנים שחלפו בין תום המחקר המקורי לתום המחקר הנוכחי. חשוב לזכור שמדובר בטיפול חדשני וזו העבודה היחידה בספרות אשר בדקה את הטיפול בקלקסן לוסטיבולודיניה, לטווח של שלוש שנים.

הבדלים נוספים לטובת הטיפול בקלקסן, ואם כי רק בגדר נטייה, עם משמעות גבולית מבחינה סטטיסטית, נצפו במרבית הפרמטרים אשר השוו בין רמת הירידה בכאב מתום המחקר המקורי לבין תום המחקר הנוכחי:

בנשים עם וסטיבולודיניה המטופלות בקלקסן אחוז הירידה בכאב בזמן נגיעה באצבע בפתח הנרתיק נמצא גבוה יותר (33.3%, P=0.052) מאשר בקבוצת הפלצבו (23.7%, P=0.081) בהשוואה בין תום המחקר המקורי לתום המחקר הנוכחי.

כמו כן, אחוז הירידה בכאב בזמן הכנסת טמפון בקרב קבוצת המטופלות בקלקסן נמצא גבוה יותר מאשר בקבוצת הפלצבו (35.7%,לעומת 16.7% P=0.731, ) בהשוואה בין תום המחקר המקורי למחקר הנוכחי.

אחוז הירידה בכאב בזמן רכיבה על אופניים או על סוס בקרב קבוצת המטופלות בקלקסן היה גבוה יותר (40%, P=0.2) מאשר בקבוצת הפלצבו (עלייה בכאב בקבוצה זו) בהשוואה בין תום המחקר המקורי לתום מחקר הנוכחי.

אחוז הירידה בכאב בזמן מתן שתן ללא קשר לקיום יחסי מין בקבוצת המטופלות בקלקסן הוא גבוה יותר (80.65%, P=0.785) לעומת קבוצת הפלצבו (עלייה בכאב) בהשוואה בין תום המחקר המקורי למחקר הנוכחי.

למרות הירידה בכאב בזמן קיום יחסי מין ושביעות רצון גבוהה יותר מן הטיפול בקרב המטופלות בקלקסן לעומת המטופלות בקבוצת הפלצבו, בנושא תדירות קיום יחסי מין, לא נצפו תוצאות מוחלטות לטובת הטיפול בקלקסן או לטובת הטיפול בפלצבו, וסביר להניח שניתן להסביר את תוצאות אלו על ידי העובדה שתדירות קיום יחסי מין מושפעת ממספר רב של גורמים.

לא כל הנשים מן המחקר המקורי השתתפו במחקר הנוכחי. בכדי לעלות את רמת אמינות תוצאות המחקר, בוצעה השוואה נוספת אשר בדקה את התשובות בשאלונים בקרב אותן נשים במחקר המקורי על פי אותן נשים שענו על אותה שאלה במחקר הנוכחי. תוצאות אלו, המוצגות בגוף העבודה (גרף מספר 7), מדגימות גם הן יתרון לטיפול בקלקסן במרבית הפרמטרים.

מעבר לירידה בכאב בתום המחקר המקורי, המייצגת את ההשפעה 3 חודשים מתום הטיפול בקלקסן, נצפו נתונים לא צפויים של המשך ירידה במדדי הכאב מתום המחקר המקורי ועד לתום המחקר הנוכחי, המייצגים את השפעת הטיפול לאורך תקופה של שלוש שנים (ראה גרף 5א). הפחתה הגדולה יותר בממדי הכאב בתקופה שמתום המחקר המקורי לתום המחקר הנוכחי בהשוואה לממדי הכאב בתום המחקר המקורי מצביעה לא רק על יעילות הטיפול בקלקסן לאחר טווח שלוש שנים אלא גם מעלה אפשרות שיתכן שטיפול בקלקסן משפיע על תהליכי ריפוי המחלה.

כדי לבדוק אם אמנם הטיפול בקלקסן משפיע על הרקמה עצמה, יש לשקול ביצוע מחקר המשך אשר יכלול ביופסיות אחרי 3 שנים של קבוצת הנשים אשר טופלה בקלקסן, בכדי לחפש ירידה נוספת בכמות סיבי העצם החופשיים וירידה בכמות תאי הפיטום בהשוואה לתוצאות הביופסיה אשר נלקחות בתום המחקר המקורי. אנו לא ביצענו במחקר הנוכחי ביופסיות חוזרות מאחר שביקשנו קודם להוכיח את היעילות הקלינית של הקלקסן. בלי הוכחת היעילות, עלולה הייתה נטילת ביופסיה נוספת להיות לא אתית.

אחד הפרמטרים שבדקנו בעבודתנו, כסמן של הצלחה לטווח ארוך של הטיפול, הוא הסיבות לפניה של המטופלות לטיפולים נוספים. מתוצאות המחקר הנוכחי עולה כי למרות שמספר הנשים אשר פנו לטיפולים נוספים לאחר סיום המחקר המקורי הוא דומה, הרי ש 85.7% מן הנשים בקבוצות הפלצבו עשו זאת מכיוון שהטיפול במחקר לא עזר להן כלל לעומת רק 25% בקבוצת הקלקסן (P=0.056). זאת ועוד- 50% מן המטופלות בקבוצת הקלקסן פנו לטיפול נוסף מכיוון שהטיפול בקלקסן עזר להם באופן חלקי לעומת 0% בקבוצת הפלצבו (P=0.056).

ממצא חשוב נוסף בעבודתנו הוא שביעות רצון המטופלת מן הטיפול. יותר נשים בקבוצת הקלקסן דיווחו על שיפור ברמה גבוהה ויותר מאשר בקבוצת הפלצבו (35% לעומת 21.4%). מתוצאות אלו ניתן ללמוד כי סביר גם שלאחר שלוש שנים מתום הטיפול בקלקסן, הטיפול תורם לשיפור איכות החיים ורמת התפקוד המיני של המטופלות.

הרעיון למתן טיפול בקלקסן בנשים עם וסטיבולודיניה במחקר המקורי נבע מכך שבעבודות קודמות נמצא ששגשוג וחדירה של סיבי עצב לתוך האפיתל קשורים לעליה ברגישות המקומית בנשים עם וסטיבולודיניה. ממצא זה, בשילוב הריבוי של תאי פיטום (תאי מאסט) העלה את ההיפותזה שהפרשת הפראנז מתאי הפיטום מאפשרת את חדירת סיבי העצב לאפיתל ולסטרומה. על כן בדקנו במחקר המקורי אם עיכוב פעילות האנזים הפראנאז על ידי קלקסן, ימנע את הכאב.

עד כה רק מחקר אחד העריך את הטיפול בוסטיבולודיניה בקלקסן לטווח קצר של 3 חודשים ומצא יעילות משמעותית וזהו המחקר המקורי מקבוצתנו. המחקר הנוכחי הוא הראשון שבודק את יעילות הטיפול בקלקסן לטווח ארוך. תוצאות המחקר הנוכחי מלמדות כי הצלחות הטיפול בקלקסן לעיכוב פעילות הפראנאז תקפות לאורך זמן של מספר שנים ממתן הטיפול, וממצא זה מחזק את ההנחה שמדובר בטיפול אטיולוגי למחלת הוסטיבולודיניה. בעקבות מחקר זה ניתן להציע להמשיך ולחקור חומרים כמו קלקסן, אך יותר ספציפיים, הבולמים את האנזים ההפרנאז.

בבואנו להעריך את איכות הטיפול בקלקסן יש להשוות את היתרונות והחסרונות לעומת טיפולים אחרים לוסטיבולודיניה. הטיפול הכירורגי (vulvar vestibulectomy) הוא הטיפול האפקטיבי ביותר לוסטיבולודיניה ולרוב יומלץ לאחר כישלון של טיפולים פחות פולשניים. במחקר אחד הודגמה ירידה משמעותית בכאב בזמן קיום יחסים ושיפור משמעותי בחיי המין בכ- 90% מן המנותחות24. יחד עם זאת, ישנן מטופלות שדיווחו גם על הרעה במצבם לאחר הניתוח, הישנות הכאב, הופעת יובש באזור העריה והנרתיק וחסימה של בלוטות הברטולין, מצבים שהצריכו ביצוע ניתוח נוסף25.

הטיפול התרופתי משמש לרוב כקו ראשון בטיפול לוסטיבולודיניה. הטיפול יכול להיות מקומי או סיסטמי.דוגמה לטיפול תרופתי סיסטמי בוסטיבולודיניה היא התרופה אמיטרפטילין (Amitriptyline). אלא שמרבית המחקרים שבדקו את יעילות הטיפול בתרופה זו לא הצליחו להצביע על תרומה משמעותית בהפחתת הכאב או לאיכות חייהן של המטופלות בוסטיבולודיניה26. בנוסף, תופעות הלוואי של התרופה – פגיעה בריכוז, דופק מהיר, לחץ דם נמוך, התקפים אפילפטיים, עצירות, יובש בפה, אצירת שתן, מהוות חסרונות נוספים לטיפול זה.

טיפול בקלקסן ניתן בזריקות מקומיות יומיות לאזור הבטן. שיטת טיפול זו דורשת הדרכה להזרקה עצמית. תופעות הלוואי היחידות שנצפו במחקר המקורי הן שלעיתים פעולת ההזרקה לוותה בכאב מקומי וחוסר נוחות. התקופה שבה המטופלות הזריקו את הקלקסן במחקר המקורי הייתה שלושה חודשים בלבד. על פי נתונים אלו ותוצאות המחקר הנוכחי, טיפול בזריקות קלקסן של שלושה חודשים עבר כמעט ללא תופעות לוואי והיה בעל השפעה משמעותית לטווח ארוך בהפחתה משמעותית בכאב בזמן יחסים. נתונים אלו מציבים אופציה חלופית משמעותית להימנע מטיפול כירורגי, עם שלל תופעות הלוואי אשר צוינו קודם.

אחת מן התוצאות הפחות מעודדות במחקר הנוכחי, כמו במחקרים של טיפולים אחרים לוסטיבולודיניה, היא שרק חלק מן המטופלות הגיבו לטיפול. תוצאה זו עלולה להצביע על כך שוסטיבולודיניה היא מחלה בעלת מספר גורמים ושקלקסן הוא טיפול המתאים לחלק מהחולות בלבד. חיסרון במחקר הנוכחי הוא שקבוצת הנשים אשר השתתפה במחקר הייתה בעלת ממוצע גיל צעיר (פחות מ-30 בממוצע) ועם וסטיבולודיניה חמורה, כך שייתכן שתוצאת המחקר הנוכחי זה היו עשויות להיות שונות במקרה של קבוצת מטופלות בעלת ממוצע גילאים מבוגר יותר ו/או עם וסטיבולודיניה במצב חמור פחות.

**לסיכום:** בעבודה הנוכחית הוכח לראשונה כי הטיפול בקלקסן בחולות עם וסטיבולודיניה חמורה הוא בעל השפעה מיטיבה ארוכת טווח של כשלוש שנים לפחות. הממצא הזה הוא בשורה משמעותית ביותר לחולות הוסטיבולודיניה.

**רשימת ספרות:**

1. Arnold, L.D., Bachmann, G.A., Rosen, R., Kelly, S., & Rhoads, G.G. Vulvodynia: Characteristics and associations with comorbidities and quality-of-life. Obstetrics and Gynecology, 2006; 107(3), 617-624
2. Ventolini G., et al., Vulvodynia and fungal association: a preliminary report. MedHypotheses, 2013. 81(2): p. 228-30
3. Zolnoun D.A., et al., Overlap between orofacial pain and vulvar vestibulitis syndrome. Clin J Pain, 2008. 24 (3): p. 187-91
4. Jensen K.B et al., Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia. Arthritis Rheum, 2013; 65(12):3293-303
5. Basson R., The recurrent pain and sexual sequelae of provoked vestibulodynia: a perpetuating cycle. J Sex Med, 2012. 9(8): 2077-92
6. Gerber S, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Interleukin-1beta gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 107:74-7
7. Jeremias J, Ledger WJ, Witkin SS. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:283-5
8. Lev-Sagie A., et al., Polymorphism in a gene coding for the inflammasome component NALP3 and recurrent vulvovaginal candidiasis in women with vulvar vestibulitis syndrome. Am J Obstet Gynecol, 2009. 200 (3): 303 e1-6
9. Pyka RE, Wilkinson EJ, Friedrich EG Jr, Croker BP. The histopathology of vulvar vestibulitis syndrome. Int J Gynecol Pathol 1988; 7:249-257
10. Foster DC, Piekarz KH, Murant TI, et al. Enhanced synthesis of proinflammatory cytokines by vulvar vestibular fibroblasts: implications for vulvar vestibulitis. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:346.e1-346.e8
11. Bohm-Starke N, Falconer C, Rylander E, Hilliges M. The expression of cyclooxygenase 2 and inducible nitric oxide synthase indicates no active inflammation in vulvar vestibulitis. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:638-44
12. Glazer HI, Rodke G, Swencionis C, et al. Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature. J Reprod Med 1995; 40:283-90
13. Eva LJ, MacLean AB, Reid WM, et al. Estrogen receptor expression in vulvar vestibulitis syndrome. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:458-61
14. Johannesson U, Sahlin L, Masironi B, et al. Steroid receptor expression in the vulvar vestibular mucosa--effects of oral contraceptives and menstrual cycle. Contraception 2007; 76:319-25
15. Harlow BL, Vitonis AF, Stewart EG. Influence of oral contraceptive use on the risk of adult-onset vulvodynia. J Reprod Med 2008; 53:102-10
16. Solomons CC, Melmed MH, Heitler SM. Calcium citrate for vulvar vestibulitis. A case report. J Reprod Med 1991; 36:879-82
17. Baggish MS, Sze EH, Johnson R. Urinary oxalate excretion and its role in vulvar pain syndrome. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:507-11
18. [Tarr G, Selo-Ojeme DO, Onwude JL. Coexistence of vulvar vestibulitis and interstitial cystitis. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82:969](http://www-uptodate-com.proxy1.athensams.net/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-localized-provoked-vulvodynia-formerly-vulvar-vestibulitis/abstract/62)
19. Babula O, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Immunoglobulin E antibodies to seminal fluid in women with vulvar vestibulitis syndrome: relation to onset and timing of symptoms. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:663-7
20. Bornstein J, Cohen Y, Zarfati D, Sela S, Ophir E. Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. Int J Gynecol Pathol 2008;27:136-41
21. Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be use as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. Gynecol Obstet Invest 2004;58:171-8.
22. Decherney, AH Natahan, L Laufer, N Roman. A Current diagnosis & treatment Obstetrics & gynecology ,11 edition, Lange. 2013 635-637
23. [Farajun Y](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Farajun%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22914465), [Zarfati D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zarfati%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22914465), [Abramov L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Abramov%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22914465), [Livoff A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Livoff%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22914465), [Bornstein J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bornstein%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22914465). Enoxaparin treatment for vulvodynia: a randomized controlled trial. [Obstet Gynecol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914465) 2012; 120(3):565-72
24. Gaunt G, Good A, Stanhope CR. Vestibulectomy for vulvar vestibulitis. J Reprod Med. 2003;48:591–595
25. Schneider D, Yaron M, Bukovsky I, et al. Outcome of surgical treatment for superficial dyspareunia from vulvar vestibulitis.J Reprod Med. 2001;46:227–231
26. Schmidt S, Bauer A, Greif C, et al. Vulvar pain. Psychological profiles and treatment responses. J Reprod Med. 2001;46:377–384