

כ"ז תמוז תשע"ג  
05 יולי 2013

אל: פרופ' איתמר גרוטו, ראש שירותי בריאות הציבור

**הנדון: סיכום ישיבת הועדה המיעצת למחלות זיהומיות ולחיסונים על מתן תרופות אנטי נגיפיות לחולי שפעת ולמגעייהם ועל מתן חיסון נגד שעלת בהריון, 18.6.13**

ב- 18.6.13 התקיימה ישיבת הועדה המיעצת למחלות זיהומיות ולחיסונים כשיחת ועידה טלפונית. הועדה דנה בשני נושאים:

1. מתן תרופות אנטי נגיפיות לחולי שפעת ולמגעייהם
2. מתן חיסון נגד שעלת בהריון.

השתתפו בישיבה חברי הועדה המיעצת למחלות זיהומיות ולחיסונים פרט לד"ר עפרה אקסלרוד, פרופ' דניאל כהן, ד"ר מייקל הרטל, ד"ר ורד מולינה-חזן, ד"ר עפרה חבקין ופרופ' משה אפרת. כן השתתפו החברים המשקיפים ד"ר זיוה אמיתי, ד"ר ניצה אברמסון ופרופ' אלי סומך, והמוזמנים: פרופ' נתי קלר, יו"ר איגוד הרופאים למחלות זיהומיות, מנהל המעבדה הבקטריולוגית, המרכז הרפואי על שם שיבא, פרופ' זכריה זכאי רונס, המחלקה לוירולוגיה, הפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית ו"הדסה", עין כרם, ירושלים ופרופ' דן אנגלהרד, יו"ר הצט"מ, מנהל מחלקת ילדים, במרכז הרפואי "הדסה", עין כרם, ירושלים. כן השתתפו: ד"ר רועי סינגר, עוזר ראש האגף לאפידמיולוגיה, ד"ר לריסה מוירמן וד"ר ערן קופל, רופאי האגף לאפידמיולוגיה, ד"ר ראמי גריפאת, רופא לשכת הבריאות חיפה וד"ר קרן לנדסמן, רופאת המחלקה לרפואת הקהילה ואפידמיולוגיה בבית החולים "כרמל" בחיפה. להלן סיכום הדיון והמלצות הועדה.

**תקציר מנהלים**

**1. מתן תרופות אנטי נגיפיות לחולי שפעת ולמגעייהם.**

עד לפני שנתיים כלל חוזר מינהל הרפואה על מניעת שפעת עונתית של משרד הבריאות הנחיה לטיפול בתרופה טמיפלו בחולי שפעת שבסיכון גבוה. הנחיה זו הוצאה ממנו לפני שנתיים. הנימוק להוצאת הפרק על טמיפלו על ידי מינהל הרפואה היה העדר עדות מדעית מספיקה. הועדה דנה בעדות המדעית המעודכנת על המועילות והבטיחות של מתן תרופות נגד נגיפי שפעת ולמגעייהם ובהמלצות ארגון הבריאות העולמי ומשרדי בריאות של מדינות אחרות בנושא זה. על אף ההסתייגויות מאיכות המידע כל הגורמים הנחשבים בעולם כיום מסכימים שהתרופות האנטי נגיפיות מהוות נדבך חשוב בטיפול בשפעת. התרופה טמיפלו מפחיתה באופן משמעותי את משך התסמינים, את שיעור סיבוכי השפעת ואת שיעור האישפוז עקב מחלה זו. הם ממליצים על שימוש בתרופות אנטי נגיפיות בחלק מחולי שפעת שבסיכון גבוה ובחלק ממגעייהם. הועדה ממליצה להחזיר לחוזר מינהל רפואה את ההמלצות לשימוש בתרופה טמיפלו בכל חולה שמגיע לאשפוז בגלל שפעת או חשד לשפעת, ובקהילה לחולים שבסיכון גבוה. ההמלצה תקפה גם אם חלפו יותר מ-48 שעות מתחילת המחלה.

## 2. מתן חיסון נגד שעלת בהריון.

מטרת חיסון נשים הרות נגד שעלת על ידי חיסון Tdap היא הגנה על התינוקות מפני מחלה קשה זו. תדריך החיסונים של משרד הבריאות ממליץ כיום על מתן חד פעמי של מנת חיסון זה בהריון, עדיף אחרי השבוע ה-20. ב-2013 השתנו המלצות ACIP והן מעתה מתן Tdap בכל הריון ועדיף בשבוע 27-36. המלצה דומה ניתנה כמבצע על ידי הועדה המייעצת לחיסונים באנגליה ובמדינות נוספות.

הועדה שקלה את הנימוקים להמלצה מעודכנת זו. לדעת הועדה הם תקפים גם בישראל. הועדה ממליצה שהחיסון Tdap ינתן בהריון, עדיף בשבועות 27-36, ללא תלות במספר ההריונות הקודמים בהם האשה קבלה חיסון זה. הועדה ממליצה למשרד הבריאות לאסוף מידע על המועילות של מתן חיסון זה בהריון ועל שיעור תופעות הלוואי שלו.

## 1. מתן תרופות אנטי נגיפיות לחולי שפעת ולמגעייהם.

**פרופ' ש. רשפון:** לדיון זה הוזמנו 3 המומחים פרופ' נתי קלר, פרופ' זכריה זכאי רונס ופרופ' דן אנגלהרד. פרופ' ד. וולף שלחה למשתתפים את המצגת המסכמת את הספרות על מתן תרופות אנטי נגיפיות לחולי שפעת ולמגעייהם. עד לפני שנתיים כלל חוזר מנהל הרפואה על מניעת שפעת עונתית של משרד הבריאות הנחיה לטיפול בתרופה טמיפלו בחולי שפעת שבסיכון גבוה. הנחיה זו הוצאה מהחוזר לפני שנתיים. ההחלטה על כך התקבלה במינהל רפואה. הנימוק להוצאת הפרק על טמיפלו היה העדר עדות מדעית מספיקה לכלול אותו בהמלצות. הדיון יהיה על העדות המדעית על מועילות ובטיחות מתן תרופות נגד נגיפים לחולי שפעת ובהמלצות ארגונים אחרים בנושא זה. פרופ' ד. וולף סיכמה את העדות המדעית הנ"ל, ואת המלצות WHO, CDC, ECDC ו-HPA הבריטית.

**פרופ' ד. וולף:** כיום קיימת הסכמה בקרב ארגוני הבריאות שהתרופות האנטי-ויראליות מהוות נדבך חשוב בטיפול בשפעת. ההוריות לטיפול בחולי שפעת בטמיפלו כוללות טיפול מגיל שנתיים ומעלה. טיפול מונע מומלץ מגיל שנה ומעלה. ההנחיות העדכניות של CDC מבוססות על מחקרים תצפיתיים ועל ממצאים קליניים. הן מדגישות את החשיבות בטיפול בחולים בקהילה שנמצאים בקבוצות הסיכון לסיבוכי השפעת. ההנחיות כוללות מגוון מצבי רקע וגיל (מתחת לשנתיים ומעל גיל 65). הטיפול האנטי ויראלי מומלץ בחולים קשים גם אם מתחילים בו אחרי 48 שעות. ההנחיה היא לטפל בחולי שפעת שבקבוצות הסיכון בקהילה אם יש חשד קליני לשפעת.

הבסיס להמלצות CDC הן המלצות ACIP. בבסיס המלצות ACIP מובא דיון מושכל לגבי העדויות ליעילות הטמיפלו. ההמלצות של ACIP כוללות גם מניעת שפעת לאחר חשיפה. הן שמות דגש על חולים בסיכון גבוה ועל צוות רפואי לא מחוסן. ההמלצות מלוות בהנחיות שמטרתן למנוע עמידות לתרופות ולהתאים לגודל המלאי של התרופה. המלצות WHO מדורגות כולן כ Strong recommendation, very low quality evidence. המלצות ה- HPA דומות להמלצות של WHO. באופן ייחודי, יחסית להמלצות האמריקאיות, יש בהן התייחסות מעט שונה לגבי טיפול מאוחר ובמצבים מורכבים. טיפול לאחר חשיפה הם ממליצים בעיקר בחולים מדוכאי חיסון. ההנחיות של חוזר מינהל הרפואה על מניעת שפעת מחורף 2010 דומות להנחיות CDC. הן אינן כוללות ילדים מתחת לגיל שנה. ההנחות העומדות בבסיס ההנחיות של ECDC, CDC וארגונים נוספים הן שטמיפלו מפחית באופן משמעותי את משך התסמינים, את שיעור סיבוכי השפעת ואישפוזים עקב מחלה זו. הוא מהווה כלי עזר חשוב בבריאות הציבור. הניסויים הקליניים של טמיפלו בהריון היו ניסויים קליניים מבוקרים עם הקצאה אקראית, RCT's. הם בוצעו בשנות ה-90 בחולים עם מחלה מתונה, והראו קיצור מחלה ביום אחד אם הטיפול ניתן תוך 48 שעות. בילדים דווח על קיצור של 3.5 ימים אם הטיפול מתחיל תוך 24 שעות. המחקר של קייזר אסף מידע מ-10 מחקרים קליניים. הם מצאו שהיה קיצור אשפוז ב-50% מהחולים והפחתה של 35% בדלקת ריאות. מעניין שאנליזה נוספת, מאוחרת ובלתי תלויה, עם גישה

לאותו בסיס נתונים אישרה את הממצא לגבי דלקת ריאות, אבל לא הדגימה אותו אפקט לגבי אשפוזים. יש כמה

RCT's שהראו ירידה בשיעור הארעות דלקת האוזן התיכונה ושיפור בתפקודי ריאות בילדים עם אסתמה ושפעת שטופלו. מחקרים תצפיתיים, פרוספקטיביים ורטרוספקטיביים הראו שטיפול מוקדם קשור בהפחתה באשפוז, קיצור משך שהיה ביחידות לטיפול נמרץ, הפחתה בתמותה, קיצור אשפוז והפחתה בדלקת ריאות. בעת הפנדמיה נמצאה תועלת גם בחולים שטופלו עד 4-5 ימים מתחילת המחלה, כולל בחולים בסיכון גבוה כמו נשים בהריון. יש גם תצפיות אקולוגיות משלימות שכל 10% עליה בשימוש בטמיפלו כרוכה ב-1.6% ירידה בתמותה. מחקרים הראו יעילות של 80-90% של מניעה במוסדות, אבל מחקרים אלה כוללים אוכלוסיה הטרוגנית ואמצעים נוספים למניעת תחלואה בשפעת. יש מחקרים מוגבלים בחולים בדיכוי חיסוני. צריך לקחת בחשבון את האפשרות של עמידות לטמיפלו במקרים אלה.

RCT קשה לבצע בעת פנדמיה. מטבע הדברים מחקרים תצפיתיים לוקים בהטרוגניות ובהטיות. המידע על מניעת סיבוכים עדיין מוגבל. יש פחות מידע על שפעת מזן B לעומת A. אין מידע מספיק לגבי המינון בחולים קשים. יש מחלוקת לגבי המאמר הבסיסי של קייזר מ-2003.

1. המטה-אנליזה הראשונה שפורסמה ב- ANNALS OF INTERNAL MEDICINE כללה גם תרופות אחרות, לא רק טמיפלו. נבדקו תמותה, משך התסמינים, הפרשת הנגיף ועמידות הנגיף לתרופות. הממצאים העיקריים הם שטיפול יכול לקצר סימפטומים ולהפחית אשפוזים ותמותה. טיפול מוקדם מפחית אשפוזים, שהות ב- ICU, ותמותה לעומת טיפול מאוחר. היא כללה גם תועלת בנשים בהריון ומדוכאי חיסון. כותב המאמר סיכם שיש מגבלות להשתמש בנתוני המטה-אנליזה לגבי החלטות על טיפול.

2. הסקירה של קוקרן מ-2012 כללה 25 RCT's, מתוכם 15 כללו טמיפלו. הודגמה ירידה במשך התסמינים של 21 שעות, אך לא הודגמה השפעה על אשפוזים. השפעות אחרות לא ניתן היה להעריך. הסקירה הזו נוקטת בשפה קשה לגבי השימוש בממצאי המחקרים האלה, כולל קיום הטיה של הממצאים בגלל לחץ חיצוני.

3. המטה-אנליזה השלישית בדקה את ההשפעה של הטיפול על סיבוכים באשפוז. זוהי המטה-אנליזה החשובה ביותר. היא כללה 90 מחקרי תצפית על 34 אלף חולים מ-29 ארצות שונות. נבדקו תמותה, אשפוז ב- ICU, תחלואה בדלקת ריאות. הודגמה ירידה של 95% בתמותה בטיפול מוקדם בהשוואה לטיפול מאוחר או ללא טיפול. זהו מחקר שמאשר את חשיבות הטיפול המוקדם. מגבלה חשובה שלו הוא העיסוק בחולים מאושפוזים, כך שלא נבדק האפקט של הטיפול בקהילה על האשפוז.

**סיכום:** לדעתי יש להכיר במגבלות המידע הקיים. יחד עם זאת ההמלצות של הוועדה בדיון היום צריכות לקחת בחשבון את הגישה הזהירה ואת המטה אנליזות, ולהתחשב בהמלצות גופים בינלאומיים.

**פרופ' ש. רשפון:** על אף ההסתייגויות מאיכות המידע כל הגורמים הנחשבים הממליצים על מדיניות כולל WHO ממליצים על שימוש בתרופות אנטי נגיפיות בחולי שפעת שבסיכון גבוה. בגלל בעייתיות המידע רצוי שנשמע דעות נוספות.

**פרופ' נ. קלר:** אני מסכים לדברי פרופ' וולף. מציע להחזיר את ההמלצות שהיו בחוזר מינהל רפואה.

**פרופ' ש. רשפון:** המלצות אלו לא כללו טיפול לאחר חשיפה. אבקש התייחסות גם להן.

**פרופ' ז. רונס:** מציעה להחזיר את ההנחיות הקודמות. צריך לתת את הטיפול בטמיפלו בשפעת למרות המידע המקוטע והבלתי שלם. ההנחיות צריכות להיות לא גורפות, כדי שלא יטפלו בחולים ללא הוריות. אחד החששות שיש הוא מפני התערבות של המוטנטים היציבים. פורסמו מחקרים על יציבות בפנדמיה של 2009 וכיום מ-H7N9 בסין, בחולים שתוך 7 ימים פיתחו זנים עמידים. חשוב לשים לב לטיפול מקביל בקורטיקוסטרואידים שמובילים להתפתחות מהירה של זנים עמידים. לעיתים יש הפרשה ממושכת יותר של הנגיף דוקא בזמן טיפול. יש לבצע מעקב אחרי הזנים העמידים. זה מידע חשוב כדי שלא נטפל באנשים עם זנים עמידים בטמיפלו.

**פרופ' ש. רשפון:** לאור הזהירות בדבר כך נראה לי שגם לדעתך ההוריה צריכה להיות לחולים בסיכון גבוהה ולא למגעים בקבוצות הסיכון.

**פרופ' ז. רונס:** הבעיה היא שאני מניחה שמגעים יגיעו לטיפול אחרי יותר מ- 48 שעות.

**פרופ' ש. רשפון:** אני מבקש שהדיון יכלול גם טיפול אחרי יותר מ- 48 שעות מתחילת המחלה. יש מחקרים שהראו כי אפשר לטפל עד 5 ימים. עלינו להביע את דעתנו לגבי הזמן להתחלת הטיפול.

**פרופ' ז. רונס:** אני בעד מתן טיפול לחולים בקבוצות סיכון גבוה גם אם חלפו יותר מ- 48 שעות מתחילת המחלה.

**פרופ' נ. קלר:** נקודת הזמן של החשיפה היא נקודה שלא ברורה תמיד. תאריך תחילת המחלה לא מוגדר בצורה ברורה, בעיקר בחולים עם כשל חיסוני. לכן הייתי מאריך אותו לחמישה ימים.

**פרופ' ש. רשפון:** עד כאן מוסכם להחזיר את ההנחיות אבל למקד אותן כך שלא ינתן טיפול מיותר. לא נשמעה עד עכשו דעה חד משמעית לגבי טיפול לאחר חשיפה. אבקש את דעת חברי הועדה.

**פרופ' ר. דגן:** דרגת העדות המדעית להמלצות פחות חשובה. הסיכוי שהתרופה אינה יעילה הוא אפס. כמה היא יעילה זו שאלה אחרת. אבל בטוח שהתרופה בגדול עוזרת. אם כך, הגיוני להניח שהתרופה עוזרת גם לבריאים שנחשפו לשפעת לפחות כמו לחולים, כי לא הגיוני שהתרופה עוזרת לחולה, אחרי שהנגיף כבר בגוף, אבל לא תעזור אם כמויות הנגיף קטנות. המשתמע מזה שהתרופה עוזרת בחולים היא שהיא עוזרת גם לאחר חשיפה. יש שאלות כמותיות: משך הזמן אחרי התחלת המחלה או החשיפה, טיפול רק למי לאדם שלא חוסן או גם למחוסנים ועוד. לגבי שאלות מפורטות אלו אפשר לאמץ המלצות קימות, ואפשר שנקים קבוצת עבודה ייעודית שתענה לכל אחת מהשאלות האלה. אם האדם נדבק, התרופה תמנע אצלו שפעת. לכן מבחינתי פרופילקסיס הוא דבר חיובי. אבל אם ניתן לכולם, בסופו של דבר תהיה לכולם שפעת עמידה. יש צורך להגדיר את הגבולות של השימוש בטמפל. לכן יש צורך בקבוצת עבודה של מומחים. אנחנו בועדה צריכים רק להחליט באופן עקרוני אם אנחנו ממליצים על טיפול ועל פרופילקסיס. אני בעד.

**פרופ' ש. רשפון:** אני מסכים עם פרופ' דגן שיש צורך היום בדיון רק בהחלטה לגבי העיקרון האם להחזיר את הפרק לחזור מינהל רפואה. הפרטים יכתבו באגף לאפידמיולוגיה.

**פרופ' ר. בליצר:** אני מסכים עם ההמלצות של פרופ' דגן ואף אחזק אותן. אמנם קיים קושי בעדויות. כן קימת בעיה באופן שבו יצרנית טמפל, חברת "רוש", התנהלה מול הבדיקות שנעשו. על אף כל זאת, קימות עדויות מוצקות שהתרופה יעילה. אין עדויות שמצדיקות שינוי של המדיניות הקיימת כפי שנוסחה בעבר בחוזר מינהל הרפואה למעט המטה אנליזה של קוקרן. אנחנו מכירים את הבעיות של קוקרן ממקורות אחרים של חיסונים. זו העדות היחידה לכך שהתרופה אינה יעילה. מעבר לזה אין שום עדות לבעיה עם התרופה. מעבר להגיון הבסיסי שצין פרופ' דגן, שתרופה שיעילה לטיפול יעילה גם למניעה חסר מידע מספיק הן לגבי עוצמת היעילות ובאיזה מצבים לתת את התרופה. בכל העולמות הקליניים לא יורדים להנחיות פרטניות. יש להשאיר הדברים לשיקול הקליני של הרופא המטפל, בהתאם למטופל. לדעתי יש מקום להמלצה לשקול את הטיפול בקבוצות הסיכון ובמגעים באופן פרטני על פי הצורך. אין להמליץ לתת טיפול בכל מקרה או בכל מגע.

**פרופ' ר. דגן:** האם אתה מציע מרכז תמיכה בזמן התפרצות השפעת, שניתן להציב בו מומחה שהרופא הפרטי יוכל לפנות אליו? כך תשאר ההחלטה הקלינית פתוחה לרופא, אבל יש לו עם מי להתייעץ. יכול להיות שבזמן התפרצות שפעת זה cost effective.

**פרופ' ר. בליצר:** הבעיה של מרכז תמיכה הוא העלות שלו. יכול להיות שכל קופה תוציא הנחיות ספציפיות. יכול להיות שבמקרים מסוימים רופאים ירצו לקבל עזרה.

**פרופ' ש. רשפון:** כדי שלא יהיה שימוש לרעה בתרופה צריכה להיות הגדרה מפורטת ומדויקת של קבוצות הסיכון.

**פרופ' ד. גרינברג:** עוד לא דנו בשאלה האם הטיפול גם בקהילה או רק בבית חולים. כן דרוש דיון בהתאמה לנו של ההמלצות של האנגלים לגבי טיפול בזנמיביר.

**פרופ' ד. וולף:** המלצת האנגלים לזנמיביר מתיחסת רק למדוכאי חיסון בגלל התפתחות מהירה של זנים עמידים באוכלוסיה זו.

**פרופ' ז. רונס:** שפעת B יותר רגישה לזנמיביר מאשר לטמיפלו.

**פרופ' ש. רשפון:** ההמלצות בחו"ל אינן מתייחסות רק לשפעת שאובחנה במעבדה אלא גם לשפעת שאובחנה אבחון קליני.

**פרופ' ד. וולף:** מומלץ שכל חולה שמגיע לאשפוז בגלל שפעת או חשד לשפעת צריך לקבל טיפול. בקהילה ההמלצה היא לטפל בקבוצות הסיכון.

**פרופ' ד. גרינברג:** ההמלצות לטיפול במאושפזים הן פשוטות. המלצות בקהילה צריכות לכלול הגדרות של קבוצות הסיכון.

**פרופ' ר. דגן:** אם יש לאחד מאיתנו שפעת, לא ניטול טמיפלו?

**פרופ' ש. רשפון:** לא. הטיפול אינו מיועד בקהילה לכל חולה שפעת. לא המלצנו שכל חולה עם חשד לשפעת בקהילה יקבל טמיפלו.

**פרופ' ד. וולף:** לא תמיד אפשר לדעת מה מידת החומרה מיד.

**פרופ' ר. דגן:** הטיפול צריך להתחיל מיד. ההנחיות לא צריכות להגיד למי לתת, אלא למי חייבים לתת בדרגת דחיפות גבוהה.

**פרופ' ש. רשפון:** אני לא מקבל את הגישה הזו.

**פרופ' ד. גרינברג:** לדעתך כל מי שיש לו תסמיני שפעת צריך לקבל טמיפלו?

**פרופ' ר. דגן:** לא. כאשר אנחנו ממליצים למי לתת, הרופא מבין שלאחרים לא צריך לתת. הוא לא יעמוד בזה ולא יענה להנחיות. צריך להגדיר מי קבוצת המטופלים שצריכות לקבל בעדיפות גבוהה ולהשאיר מצבים אחרים לשיקול של הקלינאי. שפעת היא התפרצות שנתית קטלנית. כל מי שמת משפעת, מת משפעת שלא התחילה כמחלה קשה, אלא כמחלה קלה. לכן בהמלצות שלנו אנחנו צריכים לכלול מידע לגבי טמיפלו באופן כללי, בלי למנוע מתן התרופה לחולי שפעת גם אם הם מצבים אינו קשה. בשביל מה לחכות להחמרה? יש קבוצות שבהן מתן טמיפלו מתחייב. יש כאלה שבהן הוא לא מתחייב, אבל צריך לשקול אותו. כל חולה שיגיע לרופא ויבקש טמיפלו יקבל.

**פרופ' ש. רשפון:** ההמלצות צריכות לשקף סדר עדיפות למי לתת. לא יהיה כתוב שאסור לתת לאחרים.

**פרופ' א. שליט:** אני מציע לחזור לבסיס. אנחנו כאן כדי "להחזיר עטרה ליושנה". צריך להחזיר את ההנחיות. ההצמדות להנחיות היא נמוכה. שיעור המתחסנים הוא נמוך. אנחנו צריכים לתת השלמה ככל הניתן גם כטיפול לאחר חשיפה. התפקיד שלנו הוא לתת את הדגשים, להגדיר בצורה ברורה ומחייבת מתן הטיפול לקבוצות סיכון מוגדרות וטיפול לאחר חשיפה, בגלל הבעיה של היעדר אבחנה מדויקת. במקרה של טיפול לאחר חשיפה אני חושב שיש להצמד להנחיות של ה-HPA כי הן מגדירות את הנמצאים בסיכון עצמם.

**ד"ר ח. שטיין-זמיר:** חשוב להבדיל בין טיפול בחולים וטיפול במגעים. הטיפול בחולים הוא "אחד על אחד". יש רופא אחד שמקבל את ההחלטה ורואה את המצב הקליני ויש לו נתונים לקבל החלטה לגבי טיפול. לעומת זאת, במגעים מדובר ביותר מאדם אחד ולרוב זה נעשה במסגרת של בריאות הציבור. טיפול לאחר חשיפה צריך להיות מאד ברור ומובחן. ההנחיות הקליניות מאפשרות לתת שיקול דעת. ההמלצות של HPA נראות טובות שאפשר לעבוד איתן. אני לא זוכרת איך נוסחו ההמלצות למגעים בקטע שנחק מחוזר מינהל הרפואה, אם היו בכלל, אבל יש לכלול אותן בחוזר הקרוב.

**פרופ' ש. רשפון:** סיכום: קימת הסכמה בקרב כל חברי הועדה שיש להחזיר את ההמלצה. אני תומך בדבריו של פרופ' שליט שיש להחזיר את הנוסח שהיה קודם ולשפר אותו, כולל בנושא טיפול לאחר חשיפה.

**פרופ' ש. רשפון:** מטרת חיסון נשים הרות נגד שעלת על ידי חיסון Tdap היא הגנה על התינוקות מפני מחלה קשה זו. תדריך החיסונים של משרד הבריאות ממליץ על מתן מנה אחת של חיסון בהריון, עדיף אחרי השבוע ה-20. משרד הבריאות הגיש שלוש פעמים את החיסון Tdap ל"וועדת הסל" אך הוא לא נבחר על ידה. ההוריות השתנו עם השנים בהתאם להשתנותן משנה לשנה בעולם. לפני 3 שנים הוגש החיסון למניעת שעלת בתינוקות על ידי חיסון האם לאחר הלידה. שנה אחר כך סיכמה ACIP שיעילות המלצה זו נחותה יחסית להמלצה לחסן נשים הרות אחרי השבוע ה-20. גם אנחנו שינינו את ההמלצה בהתאם. היתרון בחיסון אישה הרה על פני חיסון אחרי הלידה הוא שלא רק שהאשה לא תחלה בשעלת ולכן לא תדביק את התינוק כפי שיפעל חיסון אם אחרי הלידה, אלא גם תעביר נוגדים נגד שעלת דרך השליה לתינוק והוא יולד מוגן יותר. ב-2013 השתנו המלצות ACIP והפעם הן לתת Tdap בכל הריון ועדיף בשבוע 27-36. המלצה דומה ניתנה כמבצע על ידי הוועדה המייעצת לחיסונים באנגליה ובמדינות נוספות. המצב הנוכחי הוא שבתדריך החיסונים ובהנחיות האגף לאפידמיולוגיה בבקשה לוועדת הסל ההמלצה לתת Tdap היא רק פעם אחת, אחרי שבוע 20. הנושא לדיון הוא האם לשנות את ההמלצות כך שתהינה דומות לאלו שבאנגליה ובארה"ב לגבי השבועות 27-36. נמצא שאם החיסון ניתן מוקדם מדי דעיכת החיסון מצד אחד ורמת הנוגדים העוברת לתינוק מצד שני גורמת לכך שצפוי שהחיסון יהיה פחות יעיל בתינוקות. ההמלצה על מתן חיסון בכל הריון ניתנה רק בארה"ב. הם ממליצים כך גם על סמך נתונים יחודיים לארה"ב שהנם שונים בישראל. בארה"ב ממוצע הריונות לאשה הוא 2.06 כך שאשה תקבל רק שני חיסונים בהריון בממוצע. רק ב-2.5% מהנשים בארה"ב יש רווח זמן נמוך משנה בין הלידות. לפיכך דחו בארה"ב את הבעיה התיאורטית של מתן חוזר של Tdap פעמים רבות והמליצו לתת אותו בכל הריון. שלחתי לכם את התקציר של דיוני ה-ACIP. ההמלצות האלה מבוססות ברובן על expert opinion המסתמך על מידע עקיף. מועט המידע הישיר. השאלה היא מה אנחנו נמליץ. על פי פרופ' גרוטו אין בעיה לתקן את הבקשה שהוגשה לוועדת הסל בענין שבוע ההריון. השאלה המורכבת יותר היא האם להמליץ על חיסון חוזר בכל הריון.

**ד"ר ל. מורמן:** יש עליה משמעותית בתחלואה בשעלת בישראל בשנים 2011-2012. שיעור התחלואה פי 2 יותר גבוה מהממוצע בשנים הקודמות. התפלגות התחלואה בילדים עד גיל שנה לא זהה בכל המחוזות. רוב התחלואה עד גיל שנה היא במחצית השנה הראשונה. עד גיל 4 חודשים קורית 70% מהתחלואה עד גיל שנה. 40% אושפזו או שהגיעו לחדר מיון. כל הפטירות משנת 2000 היו פטירות עד גיל שנה, ורובן עד גיל 3 חודשים. כאשר משווים את התחלואה ביוני 2013 לשנים קודמות, נראה שיש ירידה בתחלואה לעומת 2012 וחזרה לרמה של 2010.

**פרופ' ר. דגן:** לשעלת יש מחזוריות של כמה שנים. לכן הגיוני שכעת השעלת בירידה.

**פרופ' ש. רשפון:** עיקר הנתונים שהוצגו כאן דומים לאלה שקיימים בארה"ב. התחלואה החמורה ביותר כולל תמותה קורית בארבעת החודשים הראשונים לחיי התינוק. העליה המשמעותית בשיעורי התחלואה והתמותה של התינוקות בישראל דומה לאלה שהודגמו במדינות שהחליטו על חיסון נגד שעלת בהריון. לכן לדעתי יש צורך גם בישראל בחיסון נשים בהריון.

**פרופ' ר. דגן:** עיקר הדיווחים על תמותה היא בילדים קטנים. לעומת זאת, עיקר התחלואה היא בעשור השני לחיים, כך שלרוב היא לא מדווחת ולא מאובחנת. מתן חיסונים להרבה אנשים, כולל לנשים בהריון, יש לו השפעה לא רק על התינוק. אנחנו מדברים על 160,000 נשים הרות בשנה.

**פרופ' ש. רשפון:** היות והאגף לאפידמיולוגיה כבר ממליץ על חיסון Tdap בהריון, השאלה לוועדה היא התזמון והמינון: שבועות ההריון בהם עדיף לחסן והאם לחסן בכל הריון.

**פרופ' ר. דגן:** אנחנו דנים בהמלצות שהן דעת מומחים ולא חצובות בסלע. ההגיון של תיחום הגילאים ברור – צריך לפחות 4 שבועות כדי ליצור נוגדנים. לדעתי הגיוני יותר לחסן בין שבוע 27-36 להריון, ולכן הגיוני לאמץ זו. הבעיה היא שנשים אחרות (אחרי שבוע 36) לא נכללות כאן.

**ד"ר א. אניס:** על פי ההמלצות אפשר לתת Tdap בכל שבועות ההריון.

**פרופ' ר. דגן:** חשוב שאשה תקבל את החיסון כי חלק ממקרי השעלת בילדים נדבקו מהאמהות. לכן אנחנו יכולים לתת אחרי שבוע 20, ולתחם את ההמלצות. תופעות הלוואי של החיסון הזה רק מקומיות ולא מזיקות. לא צריכה להיות בעיה לתת בכל הריון. האשה לא תשיג רמת נוגדנים גבוהה ללא החיסון החוזר. אני תומך במתן חיסון אחרי שבוע 20 עם נסיון להגדיר בצורה טובה יותר את הזמן האידאלי, ולתת בכל הריון.

**פרופ' ש. רשפון:** ההמלצות היו מבוססות על הגיון קליני, רפואי ואפידמיולוגי, ופחות על מידע. ההשפעה החיובית שלהם על התינוקות הנה צפויה אך לא מוכחת. גם ACIP בהמלצתו קבע שהוא משוכנע שההמלצות ישתנו בקרוב לאור מידע נוסף שיתקבל, כי CDC התחייב לבצע מחקרים נוספים שיעריכו את מועילות ההמלצות האלה. באנגליה הוכרז מראש שאלו המלצות לתקופת מבצע שבה יש ריבוי מקרי שעלת ולא תוכנית חיסון קבועה. השנה יתקבלו ההמלצות של ה-ACIP לגבי מתן Tdap חוזר באופן רגיל ולא רק לגבי הריון.

**פרופ' ר. דגן:** לא התכוונתי לנוסח "לתת בכל הריון, אלא ל"ללא תלות במספר ההריונות הקודמים בהם האשה חוסנה". אלה המלצות אד-הוק לעכשיו. אנחנו יודעים שההמלצות יהיו דינמיות, כי כל אינפורמציה שתגיע תשנה את דעת המומחים.

**פרופ' ש. רשפון:** היום יש לנו מידע על בטיחות המבוסס על evidence, ומידע על יעילות המבוסס על "דעת מומחים". **ד"ר א. אניס:** הייתי כותבת "חיסון בהריון ולא "בכל הריון". זאת מכיוון שמספר הילדים הממוצע בארץ גדול מזה שבארה"ב.

**פרופ' ר. דגן:** מציע לנסח "בהריון, גם אם ניתן בהריון הקודם".

**ד"ר א. אניס:** פעם אחת בהריון.

**פרופ' ר. דגן:** את נגד יותר מפעם אחת בהריון?

**ד"ר א. אניס:** נכון. המשמעות של "בכל הריון" בישראל שונה לחלוטין ממה שקורה בארה"ב. בארץ יש אוכלוסיות שלא מצליחות לקבל חיסון אדמת בין הריונות כי הן כל הזמן בהריון.

**פרופ' ר. דגן:** אלה בדיוק האוכלוסיות שבהן יש איחורים בחיסונים לילדים.

**פרופ' ש. רשפון:** השאלה מה ידוע על הבטיחות של מתן חוזר.

**פרופ' א. סומך:** אני ממליץ שיכתב: "חיסון בהריון קודם אינו מהווה הורית נגד לחסן בהריון נוסף", ומשאיר לשיקול דעת הרופא.

**ד"ר א. אניס:** איזה שיקול דעת תפעיל האם לחסן אישה שהיתה בהריון וחוסנה ועכשיו היא שוב בהריון?

**פרופ' ר. דגן:** סיבת מתן החיסון נגד שעלת בהריון הוא להגן על התינוק מיד אחרי הלידה. כלומר, אם נמליץ לתת חיסון רק בהריון אחד אנו מגינים רק על ילד אחד. בכך מוותרים על ההגנה על הילד השני. מתן בכל הריון הוא הגנה על כל הילדים. תופעות הלוואי לא משמעותיות, ועד היום אין שום מידע על תופעות לוואי מסוכנות לאם.

**פרופ' ש. רשפון:** ההמלצה שלנו תהיה תקפה רק לשנה עד שלוש שנים. עד אז יהיה יותר מידע ישיר בסוגיות אלו. זה לא דיון על 10 זריקות בהריון אלא על אחת מול שתיים.

**פרופ' א. שליט:** יש שלושה היבטים שכולם נאמרו על פי הדוברים הקודמים. מתן Tdap בהריון מטרתו הגנה על התינוק. המועד הנכון הוא שבועות 26-37. לדעתי מתן בהריון למניעת שעלת ביילוד היא המלצה ראויה, יש לאמץ אותה. יש את נתוני הבטיחות שהם טובים. קיימים נתוני יעילות מסוימים. אני לא רואה סיבה לא לאמץ את ההמלצה

האמריקאית. זה שאנחנו נמצאים במקום אחר בנושא מספר ההריונות הממוצע לאשה לא אומר שאנחנו לא יכולים לאמץ את ההחלטה לגבי הריונות חוזרים. על פי הנתונים כיום, הסיכון לתופעות לוואי קשות לאחר חיסונים חוזרים נמוך מאד. אלה הן המלצות זמניות. מהסיבות שאמר פרופ' דגן, דוקא באוכלוסיה שבה יש את התחלואה הגבוהה ביותר בשעלת בגלל מיעוט חיסונים יש להמליץ על חיסון בהריונות חוזרים. ניתן לסייג: "אלא אם היתה פחות משנה מההריון הקודם ואם היתה לאם תופעת לוואי חמורה במתן הקודם". אני מציע לרשום את תופעות הלוואי למי שקיבלה חיסון בהריונות חוזרים, ולא לחכות למידע האמריקאי. הנתונים שלנו על מרווחים נמוכים יותר בין ההריונות ראוי שיהיו בידינו. אבל לעת הזו בהחלט יש להמליץ לחסן בכל הריון.

**פרופ' ש. רשפון:** אני מציע שנמליץ על איסוף המידע לגבי מתן חיסון זה בהריונות חוזרים. גם בארה"ב ההמלצה הותנתה באיסוף מידע לגבי מתן חוזר.

**פרופ' ד. וולף:** כמה זמן הנוגדנים נשארים?

**פרופ' ש. רשפון:** הירידה ברמת הנוגדנים של האם הנה משמעותית אחרי שנה, אך כבר חודש אחרי החיסון היא פוחתת. באדם המבוגר הירידה הזו לא משמעותית לחסינותו כי אם הוא ייחשף שוב זו תהיה תגובת בוסטר. יש לו גם חסינות תאית. לכן הוא זקוק לרמת נוגדנים נמוכה יחסית ליילוד, ואם רמת הנוגדנים של האם יורדת היא עדיין מוגנת מפני שעלת. לעומת זאת התינוקות צריכים "חיסון סביל" ולשם כך נחוצה רמה גבוהה בהרבה. לכן יש הבדל בין חיסון בשבוע 20 לחיסון בשבוע 30.

**פרופ' ד. וולף:** אם כך, אין סיבה להגביל למתן בהריון אחד בלבד.

**פרופ' ר. דגן:** מכיוון שמצב הידע דינמי, אם האמריקאים אומרים שרצוי לתת בכל הריון, ונמליץ כך גם בישראל, יהיו אמהות שיקבלו מקסימום שתי מנות או שלוש, וממילא נצטרך לשנות את ההמלצות בעתיד הלא רחוק.

**ד"ר ל. רובין:** אני מסכימה עם פרופ' איתמר שליט. השאלה שלי היא לגבי הגנה מפני הדבקה. הנחיות ה-CDC כוללות גם חיסון בני הבית נגד שעלת (קוקונינג). האם אנחנו רוצים לכלול את זה בהמלצה?

**פרופ' ר. דגן:** קוקונינג הנו מתן בתזמון אחר. אני לא מסכים להצעת פרופ' שליט להמליץ לא לחסן אם חלפה פחות משנה מהריון קודם. ממתי תופעות הלוואי יודעות להבדיל בין 9 חודשים ל-12? לכן להגביל רק פעם בשנה זו הגבלה חסרת משמעות. אני חושב שההוראות צריכות להיות הפשוטות ביותר שאפשר: ההגבלה היחידה היא תופעות לוואי קשות או התוויות נגד.

**פרופ' ש. רשפון:** אני מסכים שההגבלה של שנה אינה מוצדקת ותמנע את החיסון ממי שזקוק לה. קוקונינג נכשלה בארה"ב. ההמלצות של Tdap בהריון יותר יעילות מ"קוקונינג" בגלל הנוגדנים שהילד מקבל דרך השליה ובגלל היכולת להגיע לשיעור משמעותי של מקבלי חיסון.

ב ב ר כ ה ,

  
**פרופ' שמואל רשפון**  
יו"ר הועדה המיעצת למחלות  
זיהומיות ולחיסונים

## העתק:

### חברי הועדה המיעצת למחלות זיהומיות ולחיסונים:

בלה אלרן, עוזרת האחות המפקחת הארצית, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות, ירושלים  
ד"ר אמיליה אניס, מנהלת האגף לאפידמיולוגיה, משרד הבריאות, ירושלים  
ד"ר עפרה אקסלרוד, סגנית מנהלת המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה, משרד הבריאות, ירושלים.  
פרופ' דוד גרינברג, היחידה למחלות זיהומיות בילדים, המרכז הרפואי "סורוקה", באר שבע.  
ד"ר מייקל הרטל, ראש ענף בריאות הצבא, ד"צ 02149, צה"ל  
פרופ' משה אפרת, מחלקת ילדים, המרכז הרפואי "כרמל", רחוב מיכל 7, חיפה  
פרופ' רן בליצר, מנהל המחלקה לתכנון מדיניות בריאות, אגף תכנון, שירותי בריאות כללית, רחוב ארלוזורוב 101, תל אביב

פרופ' מנפרד גרין, מנהל בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה  
פרופ' רון דגן, מנהל היחידה למחלות זיהומיות בילדים, המרכז הרפואי "סורוקה", באר שבע  
פרופ' פרופ' ד. וולף, מנהלת המעבדה לוירולוגיה, המרכז הרפואי "הדסה", עין כרם, ירושלים  
ד"ר עפרה חבקין, רופאת המחוז, לשכת הבריאות מחוז המרכז, רחוב הרצל 91, קרית הממשלה, רמלה  
מירה חונוביץ', האחות המפקחת הארצית, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות, ירושלים  
פרופ' דניאל כהן, מנהל בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב  
פרופ' אלה מנדלסון, מנהלת המעבדה המרכזית לנגיפים, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר  
ד"ר פאול סלייטר, סגן ראש האגף לאפידמיולוגיה, משרד הבריאות, ירושלים  
ד"ר ורד מולינה-חזן, ראש מדור אפידמיולוגיה, מפקדת קצין רפואה ראשי, צה"ל  
ד"ר ליזה רובין, מנהלת המחלקה לאם, לילד ולמתבגר, משרד הבריאות, ירושלים  
פרופ' מיטש שוואבר, מנהל היחידה הארצית למניעת זיהומים, המרכז הרפואי תל אביב.  
פרופ' תמי שוחט, מנהלת המרכז הלאומי לבקרת מחלות, המרכז הרפואי "שיבא", תל השומר  
ד"ר מיכל שטיין, היחידה למחלות זיהומיות בילדים, בית החולים וולפסון, חולון  
ד"ר חן שטיין-זמיר, רופאת מחוז ירושלים

פרופ' איתמר שליט, מומחה למחלות זיהומיות בילדים

### המשקיפים בוועדה המיעצת למחלות זיהומיות ולחיסונים:

ד"ר ניצה אברמסון, סגנית רופאת מחוז ירושלים  
ד"ר זיוה אמיתי, סגנית רופאת מחוז תל אביב  
פרופ' אלי סומך, מנהל היחידה למחלות זיהומיות בילדים, בית החולים וולפסון, חולון  
ד"ר דנית סופר, סגנית מנהלת המעבדה המרכזית לנגיפים, המרכז הרפואי "שיבא", תל השומר

### המוזמנים:

פרופ' נתי קלר, יו"ר איגוד הרופאים למחלות זיהומיות, מנהל המעבדה הבקטריולוגית, המרכז הרפואי על שם שיבא, תל השומר.  
פרופ' זכריה זכאי רונס, המחלקה לוירולוגיה, הפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית ו"הדסה", עין כרם, ירושלים.  
פרופ' דן אנגלהרד, יו"ר הצט"מ, מנהל מחלקת ילדים, במרכז הרפואי "הדסה", עין כרם, ירושלים.

פרופ' רוני גמזו, מנכ"ל משרד הבריאות.

ד"ר בעז לב, המשנה למנכ"ל משרד הבריאות.

פרופ' ארנון אפק, ראש מינהל הרפואה.

רופאי המחוזות והנפות

C:\DrRishpon\הועדה המיעצת למחלות זיהומיות ולחיסונים\פגישות\2013\טמיפלו. חיסון נגד שעלת בהריון יוני3.docx