

אנו, חגית ביגר ואירנה רויזמן מהצוות המדיקלי של יחידת החיסונים בפייזר ישראל, שמחות להציג את הגיליון הראשון של הניוזלטר המדיקלי שלנו, ה- **Vaccinews**.

מדי יום מתפרסמים עדכונים מדעיים שבחיי היום יום העמוסים קשה לעקוב אחריהם. הניוזלטר מכיל סיכום קצר שיעסוק בכל פעם בתחום או נושא אחר שרלוונטי לעולם המחלות הזיהומיות ומידע עדכני בנוגע לחיסונים הקיימים.

הפעם, ברצוננו לעדכן כי בחדש אפריל השנה, חיסון פנאומוקולי מצומד-20 ערכי, (Pneumococcal Conjugate Vaccine - PCV20) ידוע בשמו המסחרי כ-Prevenar20, נרשם בישראל.

זהו חיסון המספק הגנה כנגד 20 סרטיפים של חיידק הפנאומוקוק הגורמים כיום למרבית הזיהומים בדרכי הנשימה התחתונות בעולם. PCV20 כולל את 13 הסרטיפים הכלולים בחיסון המצומד שהיה זמין עד היום PCV13, ו-7 סרטיפים נפוצים נוספים. בעקבות הרישום, משרד הבריאות פרסם לאחרונה תדריך חיסונים מעודכן בנושא חיסונים פנאומוקולים הכולל הנחיות לבני 65 שנים ומעלה ולבני 18-64 שהינם בסיכון גבוה במיוחד לזיהומים פנאומוקוליים (הנחיות לאוכלוסיות הללו מפורטות בהמשך הניוזלטר). הנחיות לשאר האוכלוסייה בגיל 18-64 יופצו בהמשך ע"י משרד הבריאות.

הדינמיקה של תחלואה פנאומוקולית פולשנית בישראל בקרב ילדים ומבוגרים: מעקב פרוספקטיבי ארצי בין השנים 2004-2019

"Dynamics of Invasive Pneumococcal Disease in Israel in Children and Adults in the PCV13 Era: A Nationwide Prospective Surveillance"

Ben-Shimol, S., G. Regev-Yochay, N. Givon-Lavi, B. A. Van Der Beek, T. Brosh-Nissimov, A. Peretz, O. Megged, R. Dagan, the Israeli Pediatric, Bacteremia, Meningitis Group and The Israeli Adult Invasive Pneumococcal Disease (IAIPD) Group (2022). *Clinical Infectious Diseases*

החיידק *Streptococcus pneumoniae* הוא אחד הגורמים המשמעותיים לזיהומים ותחלואה בדרכי הנשימה התחתונות בקרב ילדים ומבוגרים ברחבי העולם^{1,2}. ידועים כ-100 סרטיפים שונים של חיידק הפנאומוקוק, ואת התחלואה הנגרמת ע"י הסרטיפים ביותר נפוצים ניתן לזכור כיום למנוע בזכות החיסונים כנגדם. חיסון מצומד כנגד חיידקי הפנאומוקוק מצליח לעורר תגובה חיסונית חזקה יותר מפזורה של חיסון פוליסקרידי וליצר זיכרון חיסוני ארוך טווח, וזאת בזכות הצימוד של השרשראות הפוליסקרידיות לחלבון נשא³.

החיסונים הפנאומוקוליים המצומדים, PCV7/13 (Pneumococcal Conjugate Vaccine 7 or 13), המספקים הגנה כנגד 7 ו-13 סרטיפים של הפנאומוקוק, הוטמעו בישראל בשנים 2009 ו-2010, בהתאמה, עם מעל ל-90% כיסוי בילדים מתחת לגיל שנתיים.

כ-3 שנים לאחר הכללת החיסונים המצומדים בתוכנית החיסונים הלאומית, נצפתה ירידה של מעל 90% בתחלואה פנאומוקולית פולשנית (Invasive Pneumococcal Disease, IPD) שנגרמה מזני החיסון PCV13 בקרב ילדים מתחת לגיל 5. במקביל, נצפתה עליה בתחלואה כתוצאה מזנים שאינם כלולים בחיסון, וכתוצאה מכך הירידה הכללית בתחלואה בילדים הסתכמה בכ-46%⁴.

במדינות שונות בעולם, הטמעת החיסון בילדים השפיעה גם באופן עקיף על אוכלוסיית המבוגרים ("הגנת העדר"), השפעה שהתבטאה בירידה בשיעור מקרי ה-IPD מזני החיסון PCV13 ועלייה משמעותית בתחלואה מזני פנאומוקוק שאינם כלולים בחיסון, בעיקר בקרב מדוכאי חיסון וקשישים⁸⁻¹².

בישראל, בקרב מבוגרים מעל גיל 18, שיעור תחלואת ה-IPD ירד בכ-25% תוך 4 שנים מהכללת החיסון המצומד PCV13 בתוכנית החיסונים הלאומית לילדים ונשאר יציב לאורך שנתיים נוספות¹, וזאת למרות העובדה כי משנת 2012 הכיסוי החיסוני בקרב מבוגרים מעל גיל 65 בחיסון הפוליסקרידי PPV23 (חיסון שאינו מצומד ומגן כנגד 23 סרטיפים של חיידק הפנאומוקוק), היה מעל 75%.

בעבודה זו השוו בין שיעור תחלואת ה-IPD מסרטיפים הכלולים בחיסון PCV13 לעומת שיעור תחלואת ה-IPD מסרטיפים שאינם כלולים בחיסון הנ"ל לאורך 10 שנים בישראל. ההשוואה נערכה בין תקופות שונות שלפני ואחרי הטמעת החיסון המצומד בילדים: תקופה שלפני הטמעת החיסון (שנים 2004-2008), תקופה מוקדמת לאחר הטמעת החיסון (2009-2011), ותקופה מאוחרת לאחר הטמעת החיסון (2016-2019). ההשוואה עבור מבוגרים במחקר זה נערכה בין נתונים מהתקופה המוקדמת למאוחרת לאחר הטמעת החיסון מכיון שלא קיימים נתונים על האוכלוסייה המבוגרת בישראל בתקופה שלפני ההטמעה.

סה"כ נרשמו 8614 מקרי IPD בין השנים 2004-2019

8614 מקרי IPD דווחו בישראל בכל הגילים בין השנים 2004-2019.

- שיעורי מקרי ה-IPD לקבוצות ילדים מתחת לגיל 5 ובגילים 5-17 שנים ירדו סה"כ בכ-67%, בהשוואה בין התקופה שלפני ההטמעה, לבין התקופה המאוחרת אחרי ההטמעה (סה"כ לאורך 6-9 שנים).

- בקרב מבוגרים, בהשוואה בין התקופה המוקדמת למאוחרת, נצפתה ירידה של 53% בשיעור מקרי ה-IPD בגילאי 18-44 אך לא נצפתה ירידה בקרב מבוגרים בגילים מבוגרים יותר, מעל גיל 50*.

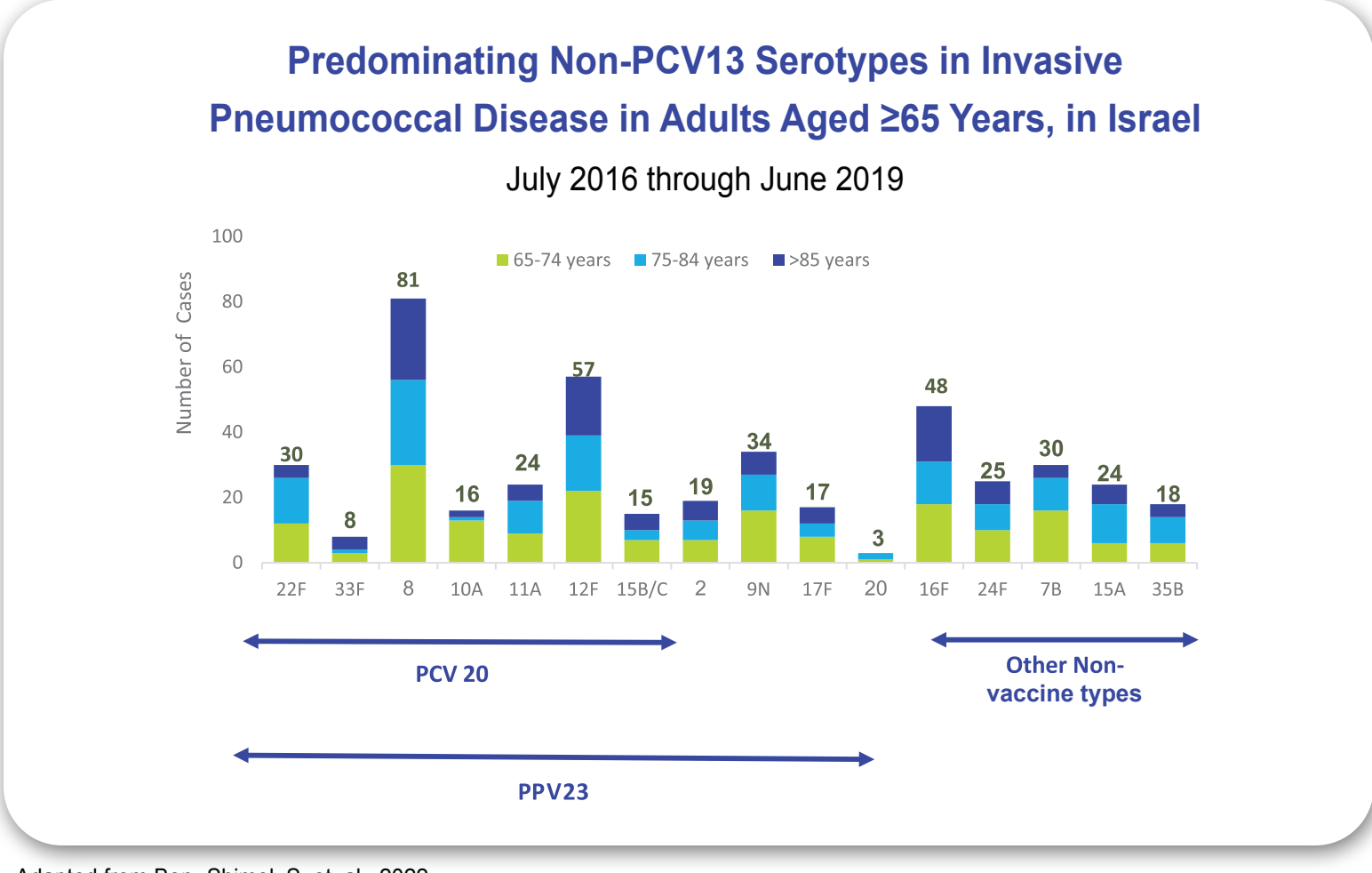
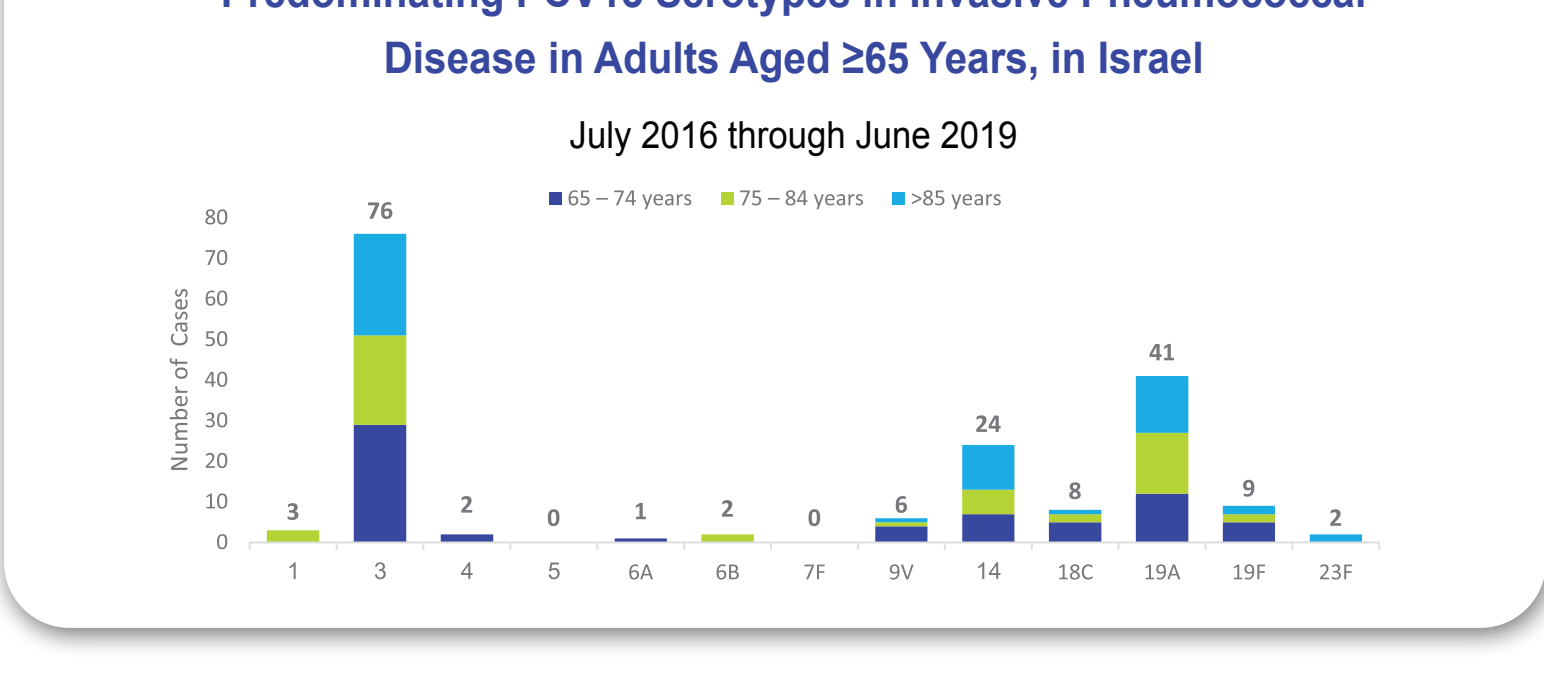
* כפי שצוין קודם, אין בנמצא נתונים עבור מבוגרים לפני הטמעת החיסונים המצומדים, ולפיכך, ייתכן וישנה תה-תהערכה של השפעת החיסונים הללו על שיעורי IPD בקרב מבוגרים.

- סה"כ, בהתייחס לכל הגילים, חלה ירידה של 69-100% בשיעור התחלואה שנגרמה ע"י הסרטיפים הכלולים בחיסון PCV13, למעט שיעור התחלואה מסרטיפים 3 נשאר יציב. ממצא דומה הופיע בעבודות נוספות מרחבי העולם.

- כצפוי, לצד הירידה המשמעותית בתחלואה מזני החיסון נצפתה עליה בתחלואה מזנים שאינם כלולים בחיסון, בכל קבוצות הגיל.

- סה"כ חלה עליה של 93% בתחלואה מזנים שאינם כלולים בחיסון PCV13, כאשר העלייה הגדולה ביותר נצפתה בקרב ילדים מתחת לגיל 5 (193%), והקטנה ביותר נצפתה בקרב מבוגרים בגיל 65 ומעלה (49%).

בשלושת השנים האחרונות למעקב, הסרטיפים שנתוה דומיננטיים מזני החיסון PCV13 היו 14, 13 ו-19A, בעיקר בתחלואת IPD בקרב מבוגרים מעל גיל 65. הסרטיפים הנפוצים ביותר שאינם כלולים בחיסון וגרמו לתחלואה, היו 18F ו-12F.



Adapted from Ben-Shimol, S. et al., 2022

הסרטיפים המוזכרים לעיל כלולים בחיסון הפוליסקרידי PPV23 ובחיסון המצומד החדש המכיל 20 סרטיפים (PCV20), הזמין כיום בישראל עבור מבוגרים. עפ"י סקירת ספרות שיטתית שכללה 127 מחקרים ממדינות שונות, סרטיפים 8 נקשר בתדירות גבוהה למקרים של דלקת ריאות וסרטיפים 12F נקשר לרוב למקרים של דלקת קרום המוח (מנינגיטיס) בקרב מבוגרים¹³. עוד נמצא כי סרטיפים 11A ו-15B/C נקשרו לעיתים קרובות למקרים חמורים של IPD ותמותה במבוגרים והראו את הרגישות הנמוכה ביותר לאנטיביוטיקות מסוג פניצילין ומקוליד מבין שבעת הזנים הנוספים הכלולים בחיסון המצומד PCV20¹³.

בלימת המשך הירידה בתחלואת ה-IPD בשנים האחרונות יכולה להיעד על כך שהשפעה הישירה והעקיפה שהושגה ע"י החיסון PCV13 הגיעה לכדי מיצוי, כאשר נוצר מעין שיווי משקל בין סרטיפים הכלולים בחיסון וסרטיפים שאינם כלולים בחיסון. שימוש בחיסון המצומד החדש PCV20 באוכלוסיית המבוגרים, עשוי להוביל לירידה נוספת של כ-30% בתחלואת ה-IPD, וזאת בזכות שבעת הזנים הנוספים הכלולים בו והנפוצים בתחלואת IPD בישראל עפ"י עבודה זו.

למאמר המלא לחץ כאן

עפ"י תדריך החיסונים, **PCV20 ניתן במנה אחת למבוגרים ומומלץ ע"י משרד הבריאות לכלל האוכלוסייה בגיל 65 שנים ומעלה ולבני 18-64 שנים שהינם בסיכון גבוה במיוחד לזיהומים פנאומוקוליים**, בנייהם חולי אי ספיקת כליות כרונית או מטופלים בדיאליזה, אנשים עם הפרעות בפעילות הטחול, מושתלי מח עצם ואיברים סולידיים, חולים במחלות ממאירות המטולוגיות, או מבוגרים הסובלים מדיכוי חיסוני מסוג אחר¹⁴.

כמו כן, משרד הבריאות ממליץ לחסן גם בני 65 ומעלה שחוסנו בעבר בחיסון נגד זיהומים פנאומוקוליים, ללא קשר למספר המנות או סוג החיסון שניתנו בעבר, במרווח זמן של שנה לפחות לאחר מנת החיסון האחרונה שניתנה. גם לבני 18-64 שנים שהינם בסיכון גבוה במיוחד לזיהומים פנאומוקוליים שחוסנו בעבר בחיסון הפוליסקרידי PPV23, אך טרם חוסנו עם חיסון מצומד, מומלצת מנה אחת של PCV20 במרווח של שנה לפחות מ-PPV23¹⁴.

בנוסף לכך מצוין בתדריך שעם תחילת השימוש בתרכיב PCV20, תרכיבים אחרים, כגון PCV13 ו-PPV23, אינם מומלצים עוד לשימוש לבני 65 שנים ומעלה ולבני 18-64 שהינם בסיכון גבוה במיוחד לזיהומים פנאומוקוליים¹⁴.

ראו פירוט בטבלה הבאה הלקוחה מהתדריך:

לוח מתן חיסון PCV20	אוכלוסיית יעד	מספר מנות חיסון בעבר	
		PCV13 או PCV7	PPV23
PCV20	לבני 65 ומעלה ולבני 18-64 בסיכון גבוה במיוחד	0	0
מנה אחת		0	0
מנה אחת שנה 1 לפחות לאחר המנה הקודמת של PPV23	לבני 65 שנים ומעלה	0	1 או יותר
מנה אחת שנה 1 לפחות לאחר המנה הקודמת של PCV13		0	1 או יותר
מנה אחת שנה 1 לפחות לאחר המנה הקודמת של PCV13 או PPV23, המאוחר מביניהם		1 או יותר	1 או יותר

לקוח מתוך תדריך החיסונים של תרכיבים נגד זיהומים פנוימוקוקיים, האגף לאפידמיולוגיה, משרד הבריאות, עדכון יולי 2023

- לדיווח תופעות לוואי - ISR-AERreporting@pfizer.com
- לדיווח על תלונת איכות - israelProdComplaints@pfizer.com
- לפניות בנושא מידע רפואי - MIQueriesIsrael@pfizer.com
- המידע מיועד רק לאנשי מקצוע בתחום הבריאות בישראל
- כל הזכויות שמורות, ספטמבר 2023

References:

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191-1210.
2. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health* 2018; 6:e744-57.
3. Croucher NJ, Lochen A, Bentley SD. Pneumococcal vaccines: host interactions, population dynamics, and design principles. *Annu Rev Microbiol*. 2018;72:521-49.
4. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine* 2014; 32:3452-9.
5. Ouldali N, Varon E, Levy C, et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:137-47.
6. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Israeli Bacteremia and Meningitis Active Surveillance Group. Rapid reduction in invasive pneumococcal disease after introduction of PCV7 into the National Immunization Plan in Israel. *Vaccine* 2012; 30:600-7.
7. Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 vaccines against invasive pneumococcal disease. *Pediatrics* 2020; 145:e20190377.
8. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019; 69:34-49.
9. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: a systematic review of the literature. *Vaccine* 2017; 35:2882-91.
10. Regev-Yochay G, Katzir M, Strahilevitz J, et al. ; IAIPD Group. The herd effects of infant PCV7/PCV13 sequential implementation on adult invasive pneumococcal disease, six years post implementation; a nationwide study in Israel. *Vaccine* 2017; 35:2449-56.
11. Regev-Yochay G, Paran Y, Bishara J, et al. ; IAIPD Group. Early impact of PCV7/PCV13 sequential introduction to the national pediatric immunization plan, on adult invasive pneumococcal disease: a nationwide surveillance study. *Vaccine* 2015; 33:1135-42.
12. Amin-Chowdhury Z, Collins S, Sheppard C, et al. Characteristics of invasive pneumococcal disease caused by emerging serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England: a prospective observational cohort study, 2014-2018. *Clin Infect Dis* 2020; 71:e235- e43.
13. Méroc E, Fletcher M.A., Hanquet G, Slack M.P.E., Baay M, Hayford K, Gessner B.D, Grant L.R., Systematic Literature Review of the Epidemiological Characteristics of Pneumococcal Disease Caused by the Additional Serotypes Covered by the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Microorganisms* 2023, 11, 1816.
14. תדריך החיסונים של תרכיבים נגד זיהומים פנוימוקוקיים, האגף לאפידמיולוגיה, משרד הבריאות, עדכון יולי 2023.