

טיוטה שניה לנייר עמדה 32 חיסון נגד נגיף הפפילומה האנושי

## טיוטה זו אינה בתוקף יותר והושארה בארכיון רק לצורכי השוואה



טיוטה שניה לנייר עמדה 32

### HPV חיסון נגד נגיף הפפילומה האנושי

מבוא:

נגיף הפפילומה האנושי הנו נגיף דנ"א בעל קופסית חלבונית. מוכרים מעל מאה זנים שונים של הנגיף, כאשר ממאירות תוך אפיתלית) והממאירויות (CIN, הזנים מסוג 16 ו 18 אחראים לכ 70% מהנגעים הטרום ממאירים על פי נתוני ארגון (Condyloma Acuminata) של צוואר הרחם והזנים 6 ו 11 ל 90% מיבלות חרוטיות הבריאות העולמי, כ300 מיליון איש בעולם נדבקים כל שנה בנגיף הפפילומה האנושי, כ 490,000 נשים חולות בסרטן צוואר הרחם וכ230,000 נפטרות ממנו כל שנה. בישראל כ 600 נשים מאובחנות כל שנה כסובלות וכ 70 נשים נפטרות כל שנה מסרטן צוואר הרחם. כמו כן כ (CIN III) מממאירות תוך אפיתלית בדרגה גבהה 20,000 פונים לרופאים כל שנה בשל יבלות חרוטיות. הנגיף שכיח מאוד באוכלוסייה, כך שהסיכוי המצטבר של אישה להדבק בנגיף במשך החיים הינו כ80%. רב ההדבקות בנגיף הפפילומה האנושי הן זמניות וחולפות תוך שנה-שנתיים. הדבקה מתמדת (שאינה חולפת, פרסיסטנטית) באפיתל צוואר הרחם עלולה לגרום להתפתחות ממאירות.

פיתוח החיסון נגד זני נגיף הפפילומה האנושי הגורמים לנגעים שונים, בייחוד סרטן צוואר הרחם (סצ"ר), הינו פריצת דרך רפואית. החיסון מיוצר באמצעות הנדסה גנטית מ"חלקיק דמוי נגיף", המורכב מהחלבון העיקרי של קופסית הנגיף, ללא החומר הגנטי של הנגיף. חוסר החומר הגנטי מביא לכך שהחיסון אינו יכול לגרום להתמרה ממארת.

בוצעו ניסויים קליניים מוצלחים במספר סוגי חיסון: חד ערכי (זן 16), דו-ערכי (זנים 16 ו 18) וארבע-ערכי (זנים לנשים בגילאים (FDA) 6, 11, 16 ו 18). החיסון הארבע ערכי אושר על ידי רשות התרופות והמזון האמריקאית 9-26.

נייר העמדה הנוכחי מתייחס לחיסון זה, אשר במספר ניסויים מבוקרים ורבי הקף הוכיח הצלחה במניעת ממאירות תוך אפיתלית מדרגות 2 ו 3, אדנוקרצינומה תוך אפיתלית בצוואר הרחם, יבלות חרוטיות וממאירות תוך אפיתלית בעריה ובלדן

המליץ לחסן את הנשים בקבוצת גיל זו. הוועדה המייעצת (ACOG) האיגוד האמריקני למיילדות וגינקולוגיה המליצה שהחיסון יינתן לנשים בין (CDC) של המרכז לבקרת מחלות בארצות הברית (ACIP לחיסונים

הגילאים 9 ל 26, רצוי בגיל 11-12, בשלוש מנות תוך ששה חדשים. יש לדחות מתן חיסון זה בעת מחלה חריפה משמעותית ואין לחסן מי שיש לה רגישות יתר למרכיבי החיסון ובעת הריון.

#### המלצות

##### א. חיסון ילדות, מתבגרות ונשים צעירות

מומלץ לחסן נערות ונשים בגיל 9 עד 26 כנגד נגיף הפפילומה האנושי. רצוי שהחיסון יינתן באופן שגרתי בגיל ההתבגרות, לפני תחילת קיום יחסי מין. מומלץ שהרופא המטפל יסביר על נגיף הפפילומה האנושי והמחלות שהוא גורם ויציע חיסון למי שעדיין לא חוסנה.

##### ב. בדיקה לנוכחות נגיף הפפילומה האנושי לפני מתן חיסון

אין צורך לבצע בדיקה מעבדתית לנגיף הפפילומה האנושי לפני מתן חיסון. לכך מספר סיבות: בדיקת דנ"א בצוואר הרחם אינה יעילה לאיתור זיהום ישן שחלף ובדיקה סרולוגית אינה אמינה ואינה זמינה כיום. בנוסף, כל עיכוב במתן החיסון על ידי הפניה לביצוע בדיקה מקדימה והמתנה לתשובה, עלולים להביא לירידה בהיענות לקבלת החיסון.

##### ג. חיסון של נשים פעילות מינית

ניתן לחסן נשים פעילות מינית, אף אם בעברן משטח פאפ פתולוגי או יבלות חרוטיות, שכן החיסון הארבע-ערכי עשוי למנוע מחלות הנגרמות מזני נגיף הפפילומה האנושי אליהם עדיין לא נחשפו. עם זאת, יש לידע נשים אלו שהחיסון פחות יעיל כנגד זנים שכבר נחשפו אליהם. אישה שנחשפה לנגיף לפני קבלת החיסון עלולה לפתח ממאירות תוך אפיתלית או סרטן למרות קבלת החיסון, ועליה להמשיך לעבור סקר למניעת סרטן צוואר הרחם.

##### ד. חיסון של נשים שסבלו בעבר מממאירות תוך אפיתלית (CIN):

כדי שלא תפתחנה תחושת בטחון כוזבת ובעקבותיה חוסר היענות. CIN ניתן לחסן נשים אחרי שאובחנו כבר ב ביקורות סדירות ולטיפול במועד, יש להדריך נשים אלו כי התועלת מהחיסון היא מוגבלת ועליהן להתמיד ולעבור ביקורות צוואר הרחם ולטיפול על פי הנחיות הרופא המטפל.

##### ה. חיסון אינו טיפול

החיסון אינו מיועד לטפל במצבים טרום ממאירים של צוואר הרחם או ביבלות אברי המין. בנשים עם מצבים אלו יש לטפל כמקובל.

##### ו. חיסון נשים הרות

כלומר שלא גרם למומים במחקרים B, הריון הינו הורית נגד לקבלת החיסון. אמנם החיסון הוא בקטגוריה

שבוצעו בחיות. בנוסף, במסגרת המחקרים הקליניים היו נשים שחוסנו והרו ושעור ההפלות והמומים לא היה גבוה אצלן מאשר אצל נשים שקיבלו אינבו (פלצבו). אצל נשים שהרו תוך כדי חיסון ולפני השלמת מתן כל שלש המנות, יש להשלים את יתר המנות לאחר הלידה. עם זאת, קבלת חיסון במשך ההריון אינו הוראה להפסקת הריון

**ז. חיסון לנשים מניקות**

לא ברור אם החיסון או הנוגדנים שנוצרו בתגובה אליו מופרשים בחלב. נשים מניקות רשאיות להתחסן

**ח. חיסון חולים מדוכאי מערכת החיסון**

אינו מהווה הורית נגד HIV מכיוון שהחיסון אינו חיסון חי, הרי נוכחות דיכוי חיסוני, כמו למשל עקב זהום ב למתן החיסון. התגובה החיסונית עלולה להיות פחותה אצלן

**ט. חיסון נשים המבוגרות מ 26 שנים ובנים**

מחקרים הבודקים יעילות החיסון בשתי קבוצות אלו עדיין לא הסתיימו

**י. סקר ציטולוגי של צוואר הרחם**

יש צורך להמשיך בביצוע ההמלצות הקיימות לבדיקות ציטולוגיות של צוואר הרחם. נייר העמדה של האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ממליץ לבצע משטח צוואר הרחם בין גיל 25 ל 60, אחת לשלש שנים. הצורך להמשיך בבדיקות צוואר הרחם גם אצל מי שחוסנה נובע מכך שהחיסון הנדון מגן, כאמור, רק מפני 70% מזני הנגיף הפפילומה האנושי הגורמים לסרטן צוואר הרחם ו 90% מהזנים הגורמים ליבלות חרוטיות. החיסון אינו תחליף לסקר ציטולוגי של צוואר הרחם

**יא. השפעת החיסון על בריאות הציבור**

הצלחת החיסון, ברמת בריאות הציבור, הנה נגזרת ישירה של שיעור האוכלוסייה המחוסנת. חיסון פרטני אצל נשים בוגרות צפוי להיות בעל השפעה חלקית בלבד. יש לשאוף לחסן את כלל אוכלוסיית המתבגרות, לצורך הצלחה מרבית של החיסון

## ספרות

1 Bosch F.X.(ed). HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer.

Vaccine 2006;24:s1-s262.

2. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus

type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-51

.

3. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. Lancet 2004;364:1757-65.

4. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus(types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005; 6: 271–78.

5. Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518–27

.

6. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. The Lancet 2006; 367(9518):1247-55

7. Mao C, Koutsky L, Ault KA et al. Efficacy of Human Papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia, A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2006;107:18–27

8. HPV Vaccine - ACOG Recommendations. Obstetrics and Gynecology 2006;108;699.

9. ACIP recommendations to CDC. Last accessed Sep 11, 2006.<http://www.cdc.gov/OD/OC/MEDIA/pressrel/r060629.htm>

10. נייר עמדה מס' 7 של האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה – משטח מצוואר הרחם לגילוי מוקדם של הרחם סרטן צוואר

הטייטה הוכנה 11.9.2006 על פי המלצות החברה הישראלית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם

**צוות הכנת נייר העמדה**

פרופ' יעקב בורנשטיין,  
דר' עמירם ברעם,  
דר' אדוארדו שכטר,  
דר' רמי מושנוב,

דר' אפרים סגלר

יועצים\*: דר' רמי בולי,  
דר' חנוך לבבי,  
דר' גלית מימוני,  
(פרופ' פרנסיס מימוני (יושב-ראש איגוד רופאי הילדים),  
(דר' יצחק סרוגו (האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות),  
(פרופ' שמואל רשפון (איגוד רופאי בריאות הציבור בישראל),  
דר' דניאל קוגלר

בסוגריים נרשמו השתייכויות היועצים שאינם חברי האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה \*

## הערות והסתייגויות

20.11.2006

פרופ' יוסף מנצ'ר

1. לנייר העמדה אופי תכני של עלון הדרכה: למי לתת, מתי לתת, נשים מניקות וכו' וכו' לדעתי נייר עמדה של החברה שלנו צריך להביע דעה ולנמק אותה היטב. מנגנון מתן החיסון הוא עיניין אחר. אני בעד החיסון. אולם נוכח המקרים המועטים של סרטן צוואר הרחם והמצבים ה"טרומ סרטניים" בישראל, ספק אם משרד הבריאות יאשר אותו משיקולי עלות/תועלת.
2. על כן יש להדגיש בנייר העמדה את עיניין יבלות המין (אצל נשים וגברים) שהיא מחלה נפוצה מאד, את העיניין השכיח של משטחי ה-PAP הבלתי תקינים (בייחוד CIN1 ו-ASCUS) הגוררים בארץ לביצוע קולפוסקופיות וביופסיות מיותרות. מצבים אלה מהווים נטל כלכלי שאותו החיסון אולי יצליח למנוע בעתיד. כמו כן יש להזכיר את הנגעים שנגרמים על ידי נגיף ה-HPV במערכות אחרות.
3. הנתונים לגבי מס' מקרי ה-CIN3 אינם מדויקים. בשנים האחרונות המספר הוא כ-350. מכל מקום רצוי לעדכן את המספרים אצל דר' ברחנא.
4. התרגום של CIN3 אינו "ממאירות תוך רירית" אלא "שאת תוך רירית". הייתה מאחורי קביעת השם כוונה שלא לקרוא לזה ממאירות או קרצינומה אלא ניאופליה (שאת שיכולה להתנהג כטבה או כממארת).
5. רצוי להתייעץ עם לשונאית. מן הראוי שנייר עמדה של החברה שלנו יהיה בעברית תקנית.

ד"ר מנחם פישר 20 נובמבר 2006

1. אין התייחסות לנתונים ישראליים.
2. אין התייחסות כלל לשאלת חיסון הבנים.
3. "בישראל כ-600 נשים מאובחנות כל שנה כסובלות מממאירות תוך אפיתלית בדרגה גבהה (CIN III)" בייעוץ של אחד החברים בכתיבת נייר עמדה זה לוועדה שדנה בעניין החיסון במסגרת המועצה הלאומית נמסר כי מספר המקרים בקטגוריה זו בישראל הוא כ-350 עד 400

ד"ר מיכאל פרידמן בי"ח רמב"ם 15 דצמבר 2006  
HPV תגובה לטיטה ראשונה לנייר עמדה 32 : "חיסון נגד נגיף הפפילומה האנושי"

ברצוני להתייחס לטיטה של נייר העמדה הנ"ל

1. פיתוח חיסון נגד נגיף הפפילומה האנושי הנו פריצת דרך בבריאות הציבור ויש לברך את כל אלו .  
שעסקו בפתוח המדעי
2. בכוחו של החיסון להוריד בצורה משמעותית, אם לא לחסל לגמרי את התחלואה העולמית בסרטן צוואר הרחם, השלישי בשכיחות בין הממאירויות הגינקולוגיות, אך עדיין לא הוחלט בעולם מה יהיה האופן של שימוש המעשי .
3. הטיטה של נייר עמדה 32 שנהגתה ע"י החברה הישראלית לקולפוסקופיה ופתולוגיה צוואר הרחם (11.09.2006) היא תרגום מאנגלית של המלצות האיגוד האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה המכוונות לאוכלוסיית ארה"ב. נשאלת השאלה האם המלצות אלו תקפות גם לאוכלוסיית מדינת ישראל?
4. על פי הטיטה מופיעה ההמלצה : יש לשאוף לחסן את כלל אוכלוסיית המתבגרות לצורך הצלחה מרבית של "החיסון".  
5. האומנם – יש בכך צורך?
6. כידוע, שכיחות סרטן צוואר הרחם נמוכה מאוד בארץ, אדרבא ניתן לומר שאין כל עליה בשכיחות במרוצת השנים. הסיבה לכך אינה ידועה וזאת כיוון שלא נעשו בארץ מחקרים בעלי ערך מדעי. יצוין כי הלוקות במחלה, רבות מהן, הינן מקרב אוכלוסיות שהיגרו לארץ, דבר שיש בו חשיבות אפידמיולוגית וסטטיסטית
7. הסברה שישנה עליה במספר המקרים של מחלות טרום סרטניות, אינה נכונה כיוון שאין דרך להשוואה סטטיסטית בגלל העדר נתונים מעשורים קודמים.. הרי לא לקחנו בצורה מסודרת והמונית בדיקות פאפ-סמיר בעשורים הקודמים וגם עכשיו מיפוי זה אינו מתבצע כהלכה
8. בשונה מישראל, במדינות רבות בעולם נעשו לאורך השנים מחקרים הן אפידמיולוגים, הן קליניים והן במדעי יסוד. תוצאותיהם הוכיחו קיום הבדלים אתניים בתחלואת סרטן צוואר הרחם
9. ומכאן, HPV יש תפקיד מרכזי בפעילות הנגיף host genetic factors -לכן ברור מעבר לכל ספק של שקיימת סבירות ממשית שנשים ישראליות אינן מושפעות מקרצינוגניות של הנגיף
10. עולה שוב השאלה הבלתי נמנעת: האם יש מקום לחיסון?
11. לאור מצב התחלואה הנמוך ביותר בסרטן צוואר הרחם בארץ, והואיל והמשאבים הכלכליים המצומצמים

העומדים לרשות הרפואה הציבורית לא מאפשרים תמיד שתרופות הכרחיות תכללנה בסל הבריאות, נראה לי שאין זה הוגן בשלב זה להציע למשרד הבריאות את החיסון הנ"ל מהסיבות שציינתי לעיל

12. בנוסף קיימות דילמות אתיות, סוציאליות ודתיות הקשורות למתן החיסון. לכן לא יהיה זה נכון בשלב זה לצאת עם ההמלצות, בטרם נדונו וסוכמו שאלות מהותיות רבות שלא לדבר על העדר תוצאות מחקר ראיות בארץ בנושא ממאירות צוואר הרחם

13. והיה כי יאושר החיסון, הרי שעולה בעיה מאד מרכזית הסותרת קשות את רעיון מתן החיסון להמונים. למי? ייועד חיסון שעלותו היא \$ 300-400?! הלעשירים בלבד? אם כן, במה הואילו חכמים בתקנתם

14. לחץ היצרנים יגרום לבלבול נוסף על זה שכבר קיים. נייר עמדה רשמי שתומך במתן חיסון, יוסיף על התוהו ובוהו בקרב המטופלות, ויעמיד אותנו הרופאים בפני דילמות קשות מאד

15. וזאת לדעת כי הייתי בין הראשונים בארץ שעסק בנושא מחלות צוואר הרחם, הקמתי את המרפאהברמב"מ בשנת 1980, ואני בה עד עצם היום הזה. הייתי גם בין החלוצים שתמכו והצדיקו את הפאפס בארץ. על בסיס מומחיותי בתחום אינני רואה כדבר נכון בשלב זה להוציא נייר השימוש בבדיקות עמדה שמתייחס לחיסון המוני

16. ידוע לכל שנייר עמדה מהווה מסמך רשמי בעל קונוטציות משפטיות וציבוריות על כל המשתמע מכך. חייבים לעצור את נקיטת העמדה החפזזה והבוסרית, ובכך להימנע מפופוליזם רפואי ולהצטרף לארצות אנו מתלבטות בדרכי היישום של הפיתוח המדעי הנ"ל, שכן קיימת האפשרות הסבירה ביותר העולם שעדיין הוא בגדר מיותר שחיסון האוכלוסייה בארץ