

השפעת החיסון המצומד לפנימוקוקים על נשאות ומחלה פולשנית - בישראל ובעולם

תקציר:

מחלות פנימוקוקיות הן גורם חשוב בתחלואה ותמותה עולמית בקרב ילדים ומבוגרים. הדבקה ונשאות פנימוקוקים הן תנאים מקדים לתחלואה מהחידק. החיסון המצומד לפנימוקוק (פרונוור - PCV) שונה ביכולת יצירת חיסוניות ומניעה של הדבקה ונשאות מהחיסון הפוליסכרידי (פנאומוקס - PPV23). עם הכנסת החיסון המצומד לתכנית החיסונים הכללית של ילדים במדינות השונות, נצפה שינוי בנשאות ובסוגי התחלואה הפנימוקוקים השונים. בסקירה, זו נציג חלק מהשינויים שנצפו עם החלת מתן חיסון מצומד בישראל ובמדינות אחרות בהקשר לנשאות פנימוקוקים ותחלואה פולשנית, תוך שימת דגש על ההשפעה הישירה והלא ישירה של מתן חיסון זה.

אור קריגר¹
גילי רגב-יוחאי²

¹היחידה למחלות זיהומיות בילדים, בית החולים ספרא לילדים, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
²היחידה למניעת ובקרת זיהומים, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

גילוי נאות: גילי רגב-יוחאי שימשה כיועצת של חברות נאופרם ופייזר

מילות מפתח: פנימוקוק; חיסון מצומד; השפעת חיסון עדר; תחלואה פנימוקוקית.
:KEY WORDS Pneumococcus; Conjugate vaccine; Herd immunity; Pneumococcal illness

נשאות ומחלה

המאגר היחיד לתחלואה פנימוקוקית הוא נשאות (colonization) בבני אדם, בעיקר בילדים. נשאות לפנימוקוקים מתחילה בחודשים הראשונים לחיים, נמצאת בעיקר באף-לוע (nasopharynx), מתגברת עם החשיפה לילדים נוספים, מגיעה לשיא של 70% בגיל שנה עד שלוש שנים, ויורדת בהדרגה בהמשך. הנשאות של פנימוקוק לאחר הדבקה ראשונית בילדות נמשכת מספר חודשים, הדבקות חוזרות הן שכיחות, אך משך הנשאות יהיה קצר יותר. במבוגרים הנשאות נמשכת ימים עד שבועות בודדים וניתן לאתרה הן באף-לוע והן בלוע [3]. גורמי סיכון לנשאות פנימוקוקים הם: חיים במדינות מעוטות משאבים, קיום אחאים, צפיפות, חשיפה לילדים נוספים, חשיפה לעשן, מעמד חברתי-כלכלי נמוך, טיפול באנטיביוטיקה ומחלות דרכי הנשימה העליונות, ולכן הנשאות בחורף שכיחה יותר. העברה (transmission) של זנים הנישאים באף-לוע נעשות על ידי ארוסולים בגודל 1-5 מיקרומטר שנוצרים בשיעול או דרך מגע ריריות ברוק [4]. תנאי הכרחי להתפתחות מחלה פנימוקוקית הוא נשאות מקדימה של החיידק [5]. Gray וחב' [6] מצאו, כי למרות שנשאות פנימוקוקים הייתה נפוצה בקרב ילדים עד גיל שנתיים, 74% מהזיהומים נגרמו על ידי חיידק שנרכש כחודש לפני הופעת התסמינים. נשאות ארוכה בפני עצמה לא נמצאה כגורם סיכון למחלה, והכותבים אף שיערו שנשאות ארוכה היא גורם מגן ממחלה. בעבודת מעקב נוספת נמצא, כי 99% מהילדים שלקו ב-AOM פנימוקוקית נשאו את החיידק באף-לוע בו זמנית.

קפסולת החיידק וסיווג לזנים

לרוב (90%) חיידקי הפנימוקוק יש קפסולה פוליסכרידית. כמעט כל החיידקים הגורמים למחלה קלינית הם בעלי

הקדמה

החיידק *Streptococcus pneumoniae* (פנימוקוק) הוא חיידק בצורת קוקוס הנצבע גראם חיובי, בעל קפסולה פוליסכרידית שמהווה גורם חיידקי עיקרי לתחלואה ממוקמת (דלקת ריאות, סינוסיטיס, ודלקת אוזן תיכונה (AOM) ותחלואה פולשנית (בקטרמיה, דלקת עוצבות המוח, דלקת קרום הצדר, דלקת מפרקים ועוד). מחלות פנימוקוקיות הן הגורם הראשון למוות ממחלה חיידקית בקרב ילדים צעירים מגיל חמש שנים, בעיקר במדינות מתפתחות [1]. לפי הערכות של המרכז לבקרת מחלות (CDC), תחלואה פנימוקוקית אחראית ל-11% מתמותת ילדים בעולם בקבוצת גיל זו. מחלה פנימוקוקית פולשנית שכיחה בעיקר בקצוות הגילים, וההיארעות הגבוהה ביותר היא בין הגילים 6-11 חודשים, שבהם קיימת שכיחות גבוהה לחשיפה ראשונה לחיידק, כשהתגובה החיסונית לקפסולה הפוליסכרידית אינה בשלה [2]. במבוגרים, השכיחות של מחלה פולשנית עולה עם הגיל וגבוהה משמעותית מעל גיל 65 שנים. כמו כן היא תלויה בתחלואת הרקע ובהרגלים, כמו עישון או צריכת סמים. מבוגרים הלוקים במחלת ריאות כרונית, באי ספיקת לב, בסוכרת, באי ספיקת כבד או באי ספיקת כליות, נמצאים בסיכון גבוה יותר לתחלואה פנימוקוקית פולשנית, ובסיכון גבוה במיוחד נמצאים מבוגרים הלוקים בכשל חיסוני (ממאירות המטולוגית, HIV, חסר טחול ועוד). התחלואה הפנימוקוקית העיקרית במבוגרים היא דלקת ריאות (70%). בשונה מכך, בקרב ילדים עיקר הזיהומים הפולשניים מפנימוקוקים מופיעים ללא מקור ברור, ומוגדרים כבקטרמיה ראשונית או סמויה (occult bacteremia) [2]. התמותה ממחלות פנימוקוקית במבוגרים עולה עם הגיל ועם גורמי סיכון, ובמבוגרים מעל גיל 75 שנים היא מגיעה ל-30% בעת מחלה פולשנית.

נוספים [12]. בנוסף, חיסון זה מעורר תגובה חיסונית פחותה (hyporesponsiveness) במתן חוזר של החיסון, שנצפתה בקרב מבוגרים שקיבלו חיסון אחרי שלקו בדלקת ריאות [13]. בישראל, במחקר רטרוספקטיבי מקרה-בקה שכלל את מטופלי קופת חולים כללית מעל גיל 65 שנים בין השנים 2007–2010, נמצא שהחיסון הפוליסכרידי הגן כנגד זיהומים פנימוקוקיים פולשניים (OR = 0.58), אך לא נמצאה לו יעילות כנגד דלקת ריאות שנצרכה לאשפוז [14].

החיסון המצומד לפנימוקוקים – (PCV): חוסר התגובה ל-PPV23 של ילדים מתחת גיל שנתיים, והיעדר תגובה חיסונית מתווכת בתאי T העלו צורך בחיסון מצומד לפנימוקוקים. החיסון שניתן בישראל – פרוונר (PCV7-13) – מורכב מפוליסכריד קפסולרי של 7 או 13 זנים, שעברו צימוד לחלבון נשא – דמוי רעלן הדיפתריה, שאינו רעלני (CRM197), המאפשר תגובה יוצרת נוגדנים מתווכת על ידי תאי T. חיסון נוסף שניתן בעולם הוא סינפלוריקס (PCV10) המצומד לחלבונים נשאים לטוקסואיד של צפדת (טטנוס), דיפתריה וחלבון D של המופילוס אינפלאנזה. מכיוון שהחיסון גורם לתגובה חיסונית שמערבת את הרירית, הוא בעל פעילות כנגד

קפסולה. סיווג הפנימוקוקים מבוסס על המבנה הפוליסכרידי השונה של הקפסולה. הבדיקה המסורתית לזיהוי סוג הקפסולה במעבדה היא ריאקציית *quellung* (גרמנית – "התנפחות") שבה נוגדנים מנסיוב של ארנב שעבר חיסון על ידי פנימוקוק עם קפסולה ספציפית, מגיבים עם החיידק הנבחן כך שהקפסולה שלו מודגשת תחת מיקרוסקופ אור. כיום, ניתן גם לבצע PCR לזיהוי סוג הקפסולה. מאחר שהסיווג מבוסס על תגובת הנסיוב (סרום), הסיווג הוא לסרוטיפים (זנים), והסיווג העולמי המקובל כיום הוא הסיווג הדני, המזהה 46 קבוצות זנים (serogroups) ומעל 90 זנים (serotypes). התפקיד העיקרי של הקפסולה הפוליסכרידית בפתוגנזה של מחלות פנימוקוקיות הוא בהגנה על החיידק מפני תגובת נוגדנים ומערכת המשלים, ובכך מניעה של פגוציטוזה על ידי המערכת המאקרופגית. לבד מכך יש לקפסולה השפעה על יצירת ביופילם, השפעה על רגישות החיידק למלכודות חוץ תאיות של ניטרופילים [8] והשפעה על האפיתל. קיימת שונות ניכרת ביכולת הקפסולה לאפשר יצירת מחלה פולשנית, שקיימת בצורה מוגברת ב-20–30 זנים מכלל הזנים המוכרים.

נשאות ומחלה פולשנית

בעוד שזיהומים מקומיים [דלקת אוזן תיכונית חדה (AOM), דלקת גתות הפנים (סינוסיטיס), דלקת ריאות] נגרמים על ידי הזנים הנישאים באף-לוע ולוע ועוברים בצורה ישירה לרקמות הסמוכות, רק זנים מסוימים (לדוגמה, 6A, 6B, 9N, 19F, 23F) גורמים לתחלואה פולשנית. זנים אלו גם גורמים לשיעור גבוה יותר של תמותה [2]. בתקופה שלפני כניסת החיסון המצומד לפנימוקוק, עיקר הגורמים למחלה פולשנית היו משבעה זנים – 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F – כולם נכללו ב-PCV13 וב-PCV10 [9]. אנליזה שבוצעה על ידי האוסדורף וחב' [10] לפני הכנסת החיסון המצומד נמצא, כי הזנים שנכללו ב-PCV7 גרמו לשיעור של 70%–88% ממחלה פולשנית בילדים בצפון אמריקה, אוקיאניה, אירופה ואפריקה, ושל פחות מ-65% באסיה ואמריקה הלטינית. בישראל, נמצא שהזנים שנכללו ב-PCV7 בודדו רק ב-44% מהילדים שלקו במחלה פולשנית, והזנים ב-PCV13 בודדו ב-84% מהילדים [11].

החיסון לפנימוקוק

כיום קיימים שני סוגים עיקריים של חיסונים כנגד פנימוקוקים – חיסון פוליסכרידי וחיסון מצומד.

החיסון הפוליסכרידי – PPV23: מכיל פוליסכרידים מקפסולות של 23 זני פנימוקוק. החיסון הפוליסכרידי אינו יעיל במתן לילדים מתחת לגיל שנתיים עקב חוסר יצירת נוגדנים לפוליסכרידים בגיל הזה, אינו מייצר תגובה חיסונית ריריתית (מוקוזלית) ולכן אינו יעיל כנגד נשאות והדבקה. החיסון הפוליסכרידי מומלץ מאמצע שנות ה-80 בארה"ב ומשנת 1995 בישראל למבוגרים מעל גיל 65 שנים ולצעירים מגיל זה עם גורמי סיכון למחלות פנימוקוקיות. החיסון יעיל כנגד מחלה פולשנית, אך העדויות ליעילות החיסון הפוליסכרידי במניעה של דלקת ריאות דלות. יעילות החיסון הפוליסכרידי במניעת זיהומים פנימוקוקיים פולשניים הוכחה בעיקר בקרב צעירים ומבוגרים ללא גורמי סיכון

■ **התנאים לתחלואה כללית ופולשנית פנימוקוקית הם רכישה ונשאות החיידק.**

■ **החל מתחילת שנות האלפיים בארה"ב, ובישראל משנת 2009 הוחל במתן של חיסון מצומד כחלק מתוכנית החיסונים הכללית.**

■ **מתן חיסון המצומד לפנימוקוקים גרם להפחתה ניכרת בנשאות ובתחלואה פולשנית של זני החיסון בצורה ישירה בילדים, ולהפחתה בתחלואה בקרב מבוגרים בצורה בלתי ישירה.**

הדבקה ונשאות של פנימוקוקים, ולכן בעל פעילות ב"חסינות העדר" [15]. החיסון הראשון PCV7 נכנס לתכנית החיסונים האמריקאית בשנת 2000, ואושר לשימוש בישראל בשנת 2007. בשנת 2009 (חודש יולי) נכנס PCV7 לתוכנית החיסונים הישראלית לילדים עם מנות בגילים חודשיים, 4 חודשים ושנה, ובשנת 2009 (חודש נובמבר) נכנס PCV13 להחליף אותו. PCV13 מכיל את הזנים של PCV7 בנוסף לשישה זנים נוספים: (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). החיסון נמצא יעיל ביותר בקרב ילדים, הן במניעת זיהומים פנימוקוקיים פולשניים, והן

במניעת זיהומים פנימוקוקיים בכלל, כמו גם בהפחתה של נשאות זני החיסון. בתקופת זמן קצרה נצפתה כמעט היעלמות של זני החיסון בילדים במדינות בהן הוכנס החיסון וניתן לשיעור גבוה מהילדים באוכלוסייה, יחד עם הופעת נשאות בזנים שאינם נמצאים בחיסון (ואינם זנים פולשניים). בישראל, בנוסף ליעילות ישירה של החיסון בקרב ילדים, נצפתה ירידה בתחלואה גם בקרב מבוגרים שלא חוסנו (כלומר – חסינות "העדר") – כ-22% בכלל התחלואה הפנימוקוקית ו-70% ירידה בזני החיסון [16].

מעקב אחרי תחלואה פנימוקוקית בישראל

החל משנת 1989 מתנהל מחקר פעיל על ידי הקבוצה הישראלית לדלקת ריאות ומנינגיטיס בילדים (Israel pediatric Bacteremia and Meningitis Group – IPBMG) שמבצע ניטור אחרי הזיהומים הפולשניים (צמיחת חיידק בדם או בנוזל

במחקר ה־PICR (Palestinian-Israeli collaborative research) נבדקה השפעת החיסון המצומד על נשאות פנימוקוקים בקרב ילדים בשתי אוכלוסיות בעלות מוצא ורקע חברתי-כלכלי דומה, תחת מערכות בריאות שונות וקבלת תוכנית חיסונים שונה. אוכלוסיית מזרח ירושלים החלה להתחסן ב־PCV7 בשנת 2009 עם מעבר ל־PCV13 בשנת 2010, ואוכלוסיית הרשות הפלסטינית שהחלה לקבל חיסוני PCV10 החל מסוף שנת 2011. בעוד שהנשאות הכללית לפנימוקוקים בקרב האוכלוסיות נותרה סביב ה־30%, נצפתה ירידה בקרב זני החיסון אצל תושבי מזרח ירושלים (מ־52% ל־22%), עם עליה של זנים שאינם מופיעים בחיסון (34% ל־65%), דבר שלא נצפה אצל תושבי הרשות הפלסטינית. בנוסף לכך, נשאות לזנים עמידים לאנטיביוטיקה שהייתה לפני כן בשתי האוכלוסיות סביב 23% ירדה ל־10% בקרב אוכלוסיית מזרח ירושלים ועלתה ל־33% בקרב אוכלוסיית הרשות הפלסטינית [23].

השפעת מתן החיסון המצומד במבוגרים

יעילות החיסון המצומד במבוגרים נבדקה במחקר ה־CAPITA, שנערך בהולנד, שבה החיסון הפוליסכרידי אינו חלק מחיסוני השגרה [24]. המחקר נערך ב־85,000 בני 65 שנים ומעלה, ללא כשל חיסוני ברקע שלא קיבלו חיסון לפנימוקוק בעבר, ודווחה בו יעילות של 45% כנגד דלקות ריאה מזני החיסון ושל 75% כנגד זיהומים פולשניים מזני החיסון, ויעילות כוללת כנגד זיהומים פולשניים של 52%. לא נמצאה יעילות בהפחתת כלל דלקות הריאה הפנימוקוקית או בהפחתת שיעור התמותה – שני תוצאים שהמחקר לא כווו לבדוק. אחד החסרונות של המחקר הוא שלא נבדקה אוכלוסיית היעד החשובה של מבוגרים עם לקות חיסונית. על סמך מחקר זה החליטה הוועדה האמריקאית לחיסונים (ACIP) להמליץ על חיסון זה בשילוב החיסון הפוליסכרידי למבוגרים [25]. לאחרונה, התפרסם מחקר מקרה-בקה שנבדקה בו יעילות החיסון המצומד כנגד דלקת ריאות מהקהילה המצריכה אשפוז במבוגרים מעל גיל 65 שנים [26]. במאמר זה נמצאה יעילות של 73% במניעת דלקת ריאות המצריכה אשפוז בקרב מבוגרים מ־65 שנים, ושל 75% במניעה של בקטרמיה עם דלקת ריאות. נמצאה גם יעילות חיסון גם בקרב בעלי גורמי הסיכון השונים כמו לקות חיסונית, מחלת ריאות חסימתית כרונית וסכרת.

השפעת מתן החיסון המצומד לילדים על תחלואה פולשנית בילדים והשפעתו הבלתי ישירה במבוגרים

בעבודתם של Moore וחב' [27], בוצע ניטור פעיל דרך המרכז לבקרת מחלות (CDC) של תחלואה פנימוקוקית פולשנית בין השנים 2004–2013 במחוזות נבחרים בארצות הברית. בנוסף לירידה בתחלואה הפולשנית בילדים, נצפתה ירידה בזיהומים פולשניים בקרב כל קבוצות הגיל שנבדקו במבוגרים – בין 12%–32%, ובקבוצות המבוגרים הצעירים (בין הגילים 18–49 שנים), כלומר – הקבוצה הכוללת את הורי הילדים האלו, נצפתה ירידה מהירה יותר וגדולה יותר בשיעורי מחלה פולשנית. להערכת הכותבים, בשלוש השנים הראשונות לאחר הכנסת PCV13 לתוכנית החיסונים האמריקאית,

השדרתי) בקרב ילדים [17]. הניטור כולל את כלל המעבדות המיקרוביולוגיות בישראל. עם הכנסת החיסון המצומד לתכנית החיסונים הישראלית ביולי 2009, הוקם המחקר הישראלי הכלל־ארצי לתחלואה פנימוקוקית חודרנית (IAIPD), שמבצע ניטור על תחלואה פנימוקוקית פולשנית בקרב כלל האוכלוסייה המבוגרת מעל גיל 18 שנים [18].

השפעת החיסון המצומד על נשאות בנימוקוקים בילדים

מתוך מגוון רחב של עבודות בנושא זה, נציג מספר עבודות מרכזיות. בעבודתם של כהן וחב' [19] מצרפת. בין השנים 2014–2001 נלקחו דגימות אף-לוע לבירור נשאות זני פנימוקוק של ילדים בין הגילים 6–24 חודשים הלוקים בדלקת אוזן תיכונה חדה (AOM). בשנת 2001 הוכנס PCV7 לתוכנית החיסונים בצרפת (תחילה לבעלי גורמי סיכון ובהמשך לכלל הילדים) ובשנת 2010 הוחלף PCV7 ב־PCV13. הנשאות הכללית במהלך תקופה זו ירדה מ־71.2% ל־56.2%, עם ירידה חדה בנשאות לזני PCV7 מ־44.5% ל־1.2%. נשאות ששת הזנים הנוספים הנכללים ב־PCV13 חזו 6C עלתה בין השנים 2001–2010 (מ־17.2% ל־24.3%) וירדה מהכנסת PCV13 ועד 2014 ל־3.5%.

במקביל לירידה בנשאות של זני החיסון נצפתה עלייה בזנים שאינם מופיעים בחיסון, שהעיקרים בהם היו 15B/C, 11A, 15A, 35B. נתוני עבודה זו תואמים לאלה שהתקבלו בעבודתם של Ben-Shimol וחב' [20], שבחנו לאורך תקופת הכנסת החיסון בישראל ילדים עם AOM שנלקחה מהם תרבית מהאוזן התיכונה. בעבודה זו נצפתה ירידה של 77% בדלקות אוזניים עם בידוד פנימוקוק ושל 60% בכלל דלקות האוזניים, כאשר כאן לא נצפה שינוי משמעותי בשיעורי AOM שנגרם על ידי זנים שאינם חלק מ־PCV13. בעבודתם של Lee וחב' [21] נבדקה נשאות פנימוקוקים באף-לוע בקרב ילדים מתחת גיל שבע שנים במדינת מסצ'וסטס בין השנים 2000–2014. נשאות לזני PCV7 כמעט ונעלמה לקראת השנה השביעית למחקר עם עלייה של זני PCV13 הנוספים, ובעיקר זן 19A, ואחרי הכנסת החיסון PCV13 בשנת 2011 חלה ירידה גם בנשאות שלהם. הירידה בנשאות הכללית של פנימוקוקים שנצפתה אחרי הכנסת PCV7 הייתה זמנית, וזנים שאינם נכללים בחיסון החליפו את זני החיסון.

הזנים הנישאים הנפוצים יותר בסוף תקופת המחקר (2014) היו 15B/C, 35B, 23B, 11A ו־23A. בעבודה נוספת של Ben-Shimol וחב' [22] נבדקו השינויים בנשאות לפנימוקוקים בקרב ילדים צעירים מחמש שנים תושבי הנגב שהתקבלו במיון ילדים בבית החולים סורוקה, החל מזמן הכנסת החיסון המצומד לתכנית החיסונים ביולי 2009 ועד יוני 2014. בתוך 18 חודשים מהכנסת החיסון 90% מאוכלוסיית היעד חוסנה. במהלך תקופת המחקר נצפתה ירידה של 10% בנשאות לכלל זני הפנימוקוקים (מ־54.3% ל־49.1%), עם ירידה של בין 66%–90% בנשאות של זני החיסון השונים, ועלייה של 71% בנשאות של זנים שאינם חלק מ־PCV13. נצפתה ירידה משמעותית יותר בנשאות לכלל הפנימוקוקים, בעיקר בקרב האוכלוסייה הבדואית, לאחר הכנסת חיסון ה־PCV13. גם בקרב הילדים שלא חוסנו נצפתה ירידה בנשאות של זני החיסון, עובדה המעידה על "אפקט העדר".

בזנים אחרים. כיום מתבצעים מחקרים על חיסונים מצומדים עם כיוסי זנים רחב יותר, וכן על חיסונים מבוססי חלבון פנימוקוקי, שיהוו ככל הנראה את הדור הבא של החיסונים לפנימוקוק [30].

לסיכום

התחלואה הכללית מפנימוקוק נובעת מהעברה ישירה של החיידק בין בני האדם – המאגר היחיד של החיידק. מניעת הידבקות מזנים פתוגניים על ידי שימוש בחיסון המצומד היא נדבך חשוב במניעת מחלות פנימוקוקיות. הירידה החדה בנשאות חיידקים בעלי פוטנציאל פולשני, יחד עם ירידה בשכיחות של מחלות פולשניות – בעיקר באוכלוסיית הילדים – מודגמת בעבודות רבות שרק חלקן הוצגו בסקירה זו. במהלך תקופת הכנסת החיסונים נצפה שחלופ חלקי של זני החיסון הנישאים בזנים אחרים. ההשפעה הבלתי ישירה של החיסון המצומד על אוכלוסיות מבוגרות מדגימה את הקשר בין הפחתת המאגר העיקרי להדבקה והפחתת שיעור התחלואה מחיידקים אלו. קבוצות הגיל המבוגרות סובלות מעיקר התחלואה הקשה והתמותה הפנימוקוקית בישראל. מניעת הדבקה באמצעות חיסון לקבוצות גיל וקבוצות סיכון אלו כפי שכבר הוחל במדינות שונות בעולם המערבי, עשויה להפחית עוד את התחלואה הכללית והפולשנית מ פנימוקוקים ויש לשקול הרחבת האינדיקציות לחיסון המצומד במבוגרים ליותר אוכלוסיות בסיכון. ●

מחבר מכותב: אור קריגר

היחידה למחלות זיהומיות בילדים
בית החולים ספרא לילדים
מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
or.kriger@sheba.health.gov.il :דוא"ל

נמנעו 30,000 מקרי תחלואה פולשנית ו-3,000 מקרי תמותה. בישראל, ממועד הכנסת החיסון המצומד לשגרת החיסונים, נצפתה ירידה חדה בזיהומים פולשניים בקרב ילדים מתחת לגיל חמש שנים – ירידה כוללת של כ-63% בתוך ארבע שנים מהכנסת החיסון, ועיקר הירידה היה בזנים שנכללו ב-PCV7 (95%) ובקרב ילדים מתחת גיל שנתיים (69%) [17]. עם הכנסת PCV7 נצפתה ירידה לא משמעותית במחלה פולשנית שמלווה דלקות ריאה, אך עם הכנסת PCV13 בשנת 2010, נצפתה ירידה חדה בתחלואה זו, בנוסף לירידה נוספת בכלל המחלות הפולשניות [28].

כחלק ממחקר ה-IAIPD נבדקה השפעת הכנסת חיסוני ה-PCV לשגרת חיסוני הילדות על זיהומים פולשניים בקרב מבוגרים. בעבודתם של רגב-יוחאי וחב' [29], נצפתה ירידה של 21% בזיהומים פולשניים באוכלוסייה המבוגרת, בעיקר בקרב מבוגרים צעירים (בין הגילים 18–50 שנים), שאצלם נצפתה ירידה של קרוב ל-40%. בקרב המבוגרים בעלי גורמי הסיכון נצפתה ירידה פחות משמעותית, עם עלייה בשיעורים של מחלה פולשנית מזנים שאינם נמצאים בחיסון. בעוד שנצפתה ירידה בשיעורי דלקות הריאה הקשות הגורמות למחלה פולשנית, נצפתה עלייה במספר החולים ובפרופורציה של דלקת עוצבות המוח מזנים שאינם נמצאים בחיסון. בעבודת המשך שנערכה כשנתיים לאחר מכן, לא נצפה שינוי בשיעור של מחלה פולשנית בקרב מבוגרים, שנותר סביב 7.2/100,000 [16]. נצפו ירידה של 79% במחלה פולשנית שנגרמת על ידי זני PCV7, ירידה של 71% במחלה שנגרמת על ידי זני PCV13 הנוספים, ועלייה בשיעורים של מחלה פולשנית מזנים שאינם נמצאים בחיסון. הירידה בזיהומים הפולשניים מזני PCV13 בקרב מבוגרים מעל גיל 65 שנים הייתה קטנה ואיטית יותר מזו שנצפתה במבוגרים מתחת גיל 50 שנים – עובדה שעשויה לתמוך בחיסון ישיר של מבוגרים בקבוצת גיל זו.

עם החלת החיסון המצומד חלה ירידה בתחלואה ונשאות של זני החיסון, אך במקביל חל שחלופ חלקי של זנים אלו

ביבליוגרפיה

- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP & al, Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet (London, England). 2009;374(9693):893-902.
- Janoff EN & Musher DM, Streptococcus pneumoniae. In: Blaser JEBRDMJ, editor. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition. streptococcus pneumoniae. 2. 8th ed. 1600 John f: Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia. PA 19103-2899: Elsevier Saunders; 2016. p. 2310-27.
- Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB & al, Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1997;25(5):1113-7.
- Levine H, Balicer RD, Zarka S & al, Dynamics of pneumococcal acquisition and carriage in young adults during training in confined settings in Israel. PloS one. 2012;7(10):e46491.
- Simell B, Auranen K, Kayhty H & al, The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. Expert review of vaccines. 2012;11(7):841-55.
- Gray BM, Converse GM, 3rd & Dillon HC, Jr, Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. The Journal of infectious diseases. 1980;142(6):923-33.
- Syrjanen RK, Herva EE, Makela PH & al, The value of nasopharyngeal culture in predicting the etiology of acute otitis media in children less than two years of age. The Pediatric infectious disease journal. 2006;25(11):1032-6..
- Wartha F, Beiter K, Albiger B & al, Capsule and D-alanylated

- lipoteichoic acids protect *Streptococcus pneumoniae* against neutrophil extracellular traps. *Cellular microbiology*. 2007;9(5):1162-71.
9. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS *et al*. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS medicine*. 2010;7(10)..
 10. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR *et al*. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;30(1):100-21.
 11. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N *et al*. Serotype coverage of invasive and mucosal pneumococcal disease in Israeli children younger than 3 years by various pneumococcal conjugate vaccines. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(4):277-82.
 12. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2010;59(34):1102-6.
 13. Torling J, Hedlund J, Konradsen HB *et al*. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine*. 2003;22(1):96-103.
 14. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I *et al*. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥ 65 years: a retrospective case-control study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(10):1472-80.
 15. Feldman C *et al*, Anderson R. Review: current and new generation pneumococcal vaccines. *The Journal of infection*. 2014;69(4):309-25.
 16. Regev-Yochay G, Katzir M, Strahilevitz J *et al*. 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(18):2449-56.
 17. 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(27):3452-9.
 18. Regev-Yochay G, Rahav G, Strahilevitz J *et al*. A nationwide surveillance of invasive pneumococcal disease in adults in Israel before an expected effect of PCV7. *Vaccine*. 2013;31(19):2387-94.
 19. Cohen R, Varon E, Doit C *et al*. A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*. 2015;33(39):5118-26.
 20. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E *et al*. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(12):1724-32.
 21. Lee GM, Kleinman K, Pelton S *et al*. Immunization, Antibiotic Use, and Pneumococcal Colonization Over a 15-Year Period. *Pediatrics*. 2017;140(5).
 22. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D *et al*. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children < 5 years of age visiting the pediatric emergency room in relation to PCV7 and PCV13 introduction in southern Israel. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(2):268-76.
 23. Daana M, Rahav G, Hamdan A *et al*. Measuring the effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) on *Streptococcus pneumoniae* carriage and antibiotic resistance: the Palestinian-Israeli Collaborative Research (PICR). *Vaccine*. 2015;33(8):1021-6.
 24. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M *et al*. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(12):1114-25.
 25. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C *et al*. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2014;63(37):822-5.
 26. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE *et al*. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;ciy312-ci.
 27. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W *et al*. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(3):301-9.
 28. Ben-Shimol S, Greenberg D, Hazan G *et al*. Differential impact of pneumococcal conjugate vaccines on bacteremic pneumonia versus other invasive pneumococcal disease. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(4):409-16.
 29. Regev-Yochay G, Paran Y, Bishara J *et al*. 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(9):1135-42.
 30. Darrieux M, Goullart C, Briles D *et al*, Leite LC. Current status and perspectives on protein-based pneumococcal vaccines. *Critical reviews in microbiology*. 2015;41(2):190-200.