

הנחיות והמלצות

בנושא:

# דלקת כבד נגיפית (הפטיטיס) C

## הקונצנוזם לאבחון וטיפול בישראל

ד"ח הוועדה המקצועית מטעם:

החברה הישראלית לחקר הכבד

בעריכת:

פרופ' רן טור-כספא — יו"ר ועדת הקונצנוזם

פרופ' זמיר הלפרן — יו"ר החברה לחקר הכבד

מהדורת 2000

ההסתדרות הרפואית בישראל

המועצה המדעית • האגף להבטחת איכות

## שמות המשתתפים בדיוני הקונצנוס (לפי א"ב):

|                      |                   |                 |
|----------------------|-------------------|-----------------|
| ד"ר בועז לב          | ד"ר יצחק ברלוביץ  | פרופי ירון אילן |
| ד"ר יואב לוריה       | פרופי אתי גרנות   | ד"ר רן אורן     |
| ד"ר אורי סגול        | פרופי מנפרד גרין  | ד"ר זיו בן ארי  |
| פרופי עימנואל סיקולר | פרופי זמיר הלפרן  | ד"ר יעקב ברוך   |
| ד"ר יונה קיטאי       | ד"ר פרץ וייס      | ד"ר אפרת ברוידא |
| ד"ר איילת שנער       | פרופי רן טור-כספא | ד"ר רפי ברוק    |

## תוכן העניינים

---

### עמוד

|    |       |  |
|----|-------|--|
| 5  | ..... | א. הקדמה                               |
| 5  | ..... | דלקת כבד נגיפית C                      |
| 5  | ..... | דלקת כבד נגיפית C בישראל               |
| 6  | ..... | ב. הרכב ועדות המשנה                    |
| 7  | ..... | ג. תמצית דו"ח ועדות המשנה              |
| 7  | ..... | 1. דו"ח הוועדה לסריקת נשאים פוטנציאלים |
| 8  | ..... | 2. מסקנות הוועדה לבחינת העלויות        |
| 8  | ..... | 3. דו"ח הוועדה לטיפול                  |
| 9  | ..... | 4. המלצות הוועדה למחקר                 |
| 10 | ..... | ד. סיכום ומסקנות                       |

### דלקת כבד נגיפית C

דלקת כבד נגיפית C הינה בעיה כלל עולמית בבריאות הציבור. ההערכה היא שיש בעולם כ-170 מיליון איש הנגועים בנגיף.

באירופה כ-1% מן האוכלוסייה נושא את הנגיף כאשר במזרח אירופה בפרט, השכיחות היא 5%-0.7 ובארה"ב 1.8% מן האוכלוסייה. זיהום בנגיף דלקת הכבד C מתאפיין בנטייתו לגרום למחלת כבד כרונית במרבית החולים (85%) וזאת בגלל יכולתו של הנגיף לחמוק מתגובת מערכת החיסון של נושא הנגיף. כאמור, רוב נשאי הנגיף סובלים מדלקת כבד כרונית, רובם אסימפטומטיים וקיים טווח רחב ביותר של חומרת המחלה. חלק מן החולים ישארו אסימפטומטיים ואנזימי הכבד שלהם יהיו תקינים, ואילו חלקם יפתחו דלקת כבד כרונית קשה אשר תתקדם לשחמת הכבד, עם סיכוי לפתח סרטן ראשוני של הכבד. משך התקדמות מחלת הכבד אף הוא משתנה בין החולים משנים בודדות ועד עשרות שנים.

זיהום בנגיף דלקת כבד C הוא לפיכך גורם בעל חשיבות עצומה לשחמת הכבד וסרטן כבד ראשוני והוא הופך להיות לגורם הראשי באטיולוגיה של השתלות כבד.

### דלקת כבד נגיפית C בישראל

שכיחות הימצאותם של נוגדנים כנגד נגיף דלקת כבד C נבדקה בקרב תורמי דם בישראל. נמצא כי ב-0.43% מהם נמצאו נוגדנים בשיטת ELISA. כשבוצע פילוח התוצאות לפי תת קבוצות נמצא כי שכיחות מציאת נוגדנים לנגיף דלקת כבד נגיפית C מבין ילידי הארץ נמוכה יחסית (0.25%) ואילו בקרב עולים ממזרח אירופה וברה"מ לשעבר השכיחות היא כ-1.2%. יש לציין כי אוכלוסיית תורמי הדם הינה אוכלוסייה צעירה יחסית (בדרך כלל חיילי צה"ל) ואינה משקפת בהכרח את אחוז נשאי נגיף דלקת הכבד C באוכלוסייה הכללית. יתרה מזאת, אלו המודעים להיותם נשאי דלקת כבד C אינם תורמים דם. שכיחות נוגדנים כנגד דלקת נגיפית C באוכלוסייה הערבית הכפרית היא 0.7%. אין בידינו נתונים לשאר האוכלוסייה הכללית.

שכיחות הזיהום בנגיף דלקת הכבד C גבוהה בקרב אוכלוסיות בסיכון גבוה אשר קיבלו דם או מוצריו לפני שנת 1991 שאז הוחל בסריקה שגרתית של דם ומוצריו בישראל לפסילת מנות הנגועות בנגיף דלקת כבד C.

הגינוטיפ הנפוץ בישראל של נגיף דלקת הכבד C הוא גינוטיפ 1 (ב-70-86% מנשאי הנגיף).

בשנת 1997 פורסם הקונצנזוס האמריקאי להתייחסות לדלקת כבד כרונית C ע"י ה-N.I.H ובשנת 1999 פורסם הקונצנזוס האירופאי ע"י החברה האירופאית לחקר הכבד.

החברה הישראלית לחקר הכבד ראתה לנכון לבחון את ההמלצות שניתנו ע"י שני הגופים הנ"ל ברוח המאפיינים הספציפיים לזיהום בנגיף דלקת כבד C בישראל.

## ב. הרכב ועדות המשנה

---

1. **ועדה לסריקת נשאים פוטנציאלים:**  
פרופ' עימנואל סיקולר, ד"ר אילת שנער, ד"ר פרץ וייס.
2. **ועדת בחינת העלויות:**  
ד"ר יעקב ברוך, ד"ר רפי ברוק, ד"ר יונה קיטאי, ד"ר אורי סגול.
3. **ועדה לטיפול:**  
ד"ר זיו בן ארי, פרופ' אתי גרנות, ד"ר אפרת ברוידא, ד"ר יואב לוריה.
4. **ועדה למחקר:**  
פרופ' ירון אילן, פרופ' מנפרד גרין, ד"ר רן אורן.

## ג. תמצית דו"ח ועדות המשנה

### 1. דו"ח הוועדה לסריקת נשאים פוטנציאליים

מטרותיה של סריקה לגילוי נשאים פוטנציאליים של נגיף דלקת כבד C הן:

- א. גילוי קיומה של מחלת כבד כרונית אסימפטומטית.
  - ב. טיפול בחולים בדלקת כבד כרונית C למניעת התקדמות המחלה לשחמת הכבד וסרטן ראשוני של הכבד.
  - ג. הנחיית החולה ובני משפחתו למניעת הדבקה.
- השכיחות המדויקת של דלקת כבד נגיפית C בישראל אינה ידועה אולם השכיחות בין תורמי דם בריאים היא נמוכה יחסית.
- בסיכון גבוה נמצאים אלה שקיבלו דם או מוצרי דם לפני שנת 1991 ואשר גילם בעת הסריקה אינו עולה על 70 שנה. אוכלוסייה זו מומלץ לסרוק.
- בדיקת הבחירה היא ANTI HCV בשיטת ELISA באוכלוסייה בדרגת סיכון נמוכה. שיעור הבדיקות החיוביות המוטעות (False positive) בשיטת ELISA עלול להגיע ל-50%. לאור זאת, יהיה צורך לאמת את הבדיקה הסרולוגית ע"י בדיקת אימות נוספת.
- גיל 70 נקבע לאור העובדה כי אין מומלץ על טיפול אנטיבירלי מעל גיל 70, כך שלא תהא השלכה מעשית לזיהוי נשאים פוטנציאליים בגיל זה.
- בהערכה שביצעו שרותי הדם של מד"א נאמד כי מספר מקבלי דם ותוצריו בשנת 1998 היה כ-170.000. אם ניקח בחשבון את ההנחות הבאות:
1. ההערכה ב-1998 היא ריאלית גם לפני 1991, לאור העובדה שהעולים היו חשופים לקבלת דם גם בארץ המוצא שלהם.
  2. כ-50% ממקבלי הדם נפטרים ממחלתם היסודית. כ-50% מאלו שלא נפטרו ממחלתם היסודית, ב-30 השנה שלפני 1991, נפטרו מסיבות אחרות בהמשך.
  3. בין אלה שקיבלו דם ולא נפטרו ממחלתם היסודית עשויים להיות חולים המקבלים דם או תוצריו פעמים חוזרות, וכאלה שאצלם כבר התגלתה מחלת כבד והם עברו בירור.
  4. קבוצת הגיל מעל 70 מהווה 10% מן האוכלוסייה.
- לאור הנתונים הללו האומדן הוא שמדובר בסריקת 300-400 אלף נבדקים.
- באוכלוסיות ידועות בסיכון גבוה (כגון חולים בדיאליזה) ממילא מבוצעת סריקה לזיהוי זיהום בנגיף דלקת כבד C.
- שיעור ההעברה הוורטיקלית מאם לעובר הוא בשיעור נמוך ביותר, ועל כן אין הוועדה ממליצה על סריקת כל הנשים ההרות.

במקרה שהאם ידועה כחיובית לנגיף דלקת כבד C ממליצה תת הוועדה על בדיקת הילד 6 חודשים לאחר הלידה.

בכל מקרה אין כל דרך למניעת העברה ורטיקלית אפשרית מאם לילוד.

תת הוועדה דנה במספר דרכים לאתר את האוכלוסייה בסיכון גבוה:

1. פנייה ישירה לכלל האוכלוסייה באמצעי התקשורת.
2. פנייה ישירה לחולים שעברו ניתוחים גדולים בשנים לפני 1991.
3. פנייה לקהל הרופאים בישראל.

## 2. מסקנות הוועדה לבחינת העלויות

עלותה של בדיקת נוגדנים לדלקת כבד C היא כ-40 ש"ח. מדובר בסריקת 300-400 אלף איש כך שעלות הסריקה הראשונית היא 12-16 מיליון ש"ח.

ההערכה היא שכ-1% מהנבדקים יתגלו כחיוביים ויזדקקו לבדיקה חוזרת, כך שמדובר בתוספת של 120-160 אלף ש"ח.

## 3. דו"ח הוועדה לטיפול

מטרת הטיפול בדלקת כבד נגיפית C היא מניעת התקדמות המחלה לשחמת הכבד ולסרטן הכבד.

הגינוטיפ של הנגיף ורמת הווירמיה הינם שני המדדים המנבאים הצלחת הטיפול. הטיפול ניתן לחולים עם עדות לדלקת כבד כרונית C המתבטאת במבחן נוגדנים חיובי – ANTI HCV, בדיקה חיובית להמצאות החומר הגנטי של הנגיף בנסיוב – HCV RNA ועליה ברמת הטרנסאמינזות הכבדיות. מומלץ לבצע ביופסיית כבד להערכת חומרת הדלקת ומידת הלייפת (פיברוזיס).

**לחולים אשר לא טופלו מעולם**, מומלץ על טיפול משולב באינטרפרון 3 מיליון יחידות  $\times$  3 פעמים בשבוע וריבוירין 1.0-1.2 גר' (ע"פ משקל הגוף). טרם הטיפול יש לבדוק גינוטיפ של הנגיף.

**לחולים הנושאים גינוטיפ 1**, הטיפול מומלץ למשך 48 שבועות.

**לחולים הנושאים גינוטיפ שאינו 1**, יש לבצע בדיקה לרמת הנגיף בנסיוב. במידה וכייל הנגיף הוא מעל ל-2 מיליון עותקים/מ"ל הטיפול המומלץ הוא ל-48 שבועות ואילו **כשהגינוטיפ אינו 1** וכייל הנגיף פחות מ-2 מיליון עותקים למ"ל הטיפול המומלץ הוא 24 שבועות. יש לבדוק HCV RNA בבדיקה איכותית בתום ששה חודשי טיפול. אם בבדיקת HCV RNA עדין חיובית מומלץ להפסיק את הטיפול בכל מקרה. אם הבדיקה שלילית מומלץ במקרים שהטיפול מיועד ל-48 שבועות להשלים את משך הטיפול.

**לחולים עם התלקחות מחלה**, לאחר הפוגה שהושגה באמצעות טיפול אנטיווירלי באינטרפרון בלבד מומלץ טיפול משולב למשך 24 שבועות.

**חולים שלא הגיבו לטיפול קודם באינטרפרון בלבד**, מועמדים לטיפול משולב באינטרפרון וריבוירין למשך 24 שבועות על אף שתוצאות הטיפול ע"פ המחקרים מלמדות על הצלחה פחותה מאשר בקבוצות החולים שצוינו לעיל.

**חולים עם דלקת כבד נגיפית כרונית C ועדות לאנזימי כבד תקינים:** בחולים אלו לא הוכחה יעילות הטיפול ולפיכך אין המלצה לטיפול בהם ובהתאם לכך אין המלצה לביצוע ביופסית כבד.

### **דלקת כבד נגיפית כרונית C בילדים:**

מהלך המחלה בילדים הוא שפיר יותר מאשר במבוגרים וישנן עדויות להעלמות ספונטנית של הנגיף באחוז גבוה של הילדים. לאור זאת אין בשלב זה המלצה לטיפול בילדים אלא במקרים מסוימים או במסגרת ניסויים קליניים.

## **4. המלצות הוועדה למחקר**

הוועדה ממליצה על ביצוע מחקר בנושא דלקת הכבד C בישראל.

לאור חשיבות הנושא ממליצה הוועדה כי יהיה עידוד תקציבי מרשויות המחקר וממשרד הבריאות למחקר בשטח זה.

הוועדה ממליצה כי המחקר בארץ יהיה הן "מקומי" כלומר אפידמיולוגיה ותגובה לטיפול והן חלק ממחקר בינלאומי בנושא טיפול בדלקת כבד כרונית C.

הוועדה ממליצה על הקמת מאגר מידע ורישום ברמה לאומית אשר יוכל להיות בסיס למחקרים שונים.



## ד. סיכום ומסקנות

דלקת כבד נגיפית C הינה בעיה כלל עולמית. כ-20% מחולי דלקת כבד נגיפית C יפתחו שחמת הכבד ושיעור הופעת סרטן כבד ראשוני הוא 1-4% לשנה אצל חולי שחמת על רקע דלקת כבד נגיפית C. דלקת כבד נגיפית C הינה אטיולוגיה מובילה לצורך בהשתלת כבד.

אין מידע לגבי שיעור חולי דלקת כבד נגיפית C בישראל, אך ידוע כי שיעור נשאי הנגיף בקרב תורמי דם בישראל נמוך יחסית.

### ועדת הקונצנזוס ממליצה:

1. כי תבוצע סריקה לזיהוי זיהום בנגיף דלקת הכבד C באוכלוסייה הכללית במי שקיבלו דם או מוצרי דם טרם 1.1.1991, ואשר גילם בעת הסריקה אינו עולה על 70 שנה.
2. הסריקה תבוצע בשיטת ELISA.
3. לאחר בחינת החלופות האפשרויות מומלץ שהפנייה לחולים תהיה באמצעות הרופאים במרפאות הראשוניות.
4. דרכי ביצוע הסריקה יקבעו ע"י משרד הבריאות.
5. לאור השיעור הנמוך של העברת נגיף דלקת כבד C מאם לילוד (העברה ורטיקלית) אין הוועדה ממליצה על סריקת נשים בהיריון.
6. כאשר ידוע שהאם נשאית יש לבצע מעקב גם לתינוק. הימצאות נוגדנים בתינוק עד גיל 6-12 חודשים אין משמעותה שהתינוק הוא נשא של הנגיף.
7. הוועדה ממליצה כי לפני התחלת טיפול אנטיביוירלי יעברו החולים ביופסיית כבד להערכת חומרת הדלקת ומידת הלייפת (פיברוזיס).
8. הוועדה ממליצה כי מבוגרים חולים בדלקת כבד נגיפית C יופנו לטיפול במרפאות למחלות כבד וילדים יטופלו במרפאות למחלות כבד ילדים.
9. לחולים אשר לא קבלו טפול אנטיביוירלי, וחולים אשר מחלתם התלקחה לאחר שקיבלו טיפול באינטרפרון ממליצה הוועדה על טיפול משולב באינטרפרון וריבוירין. אינטרפרון במינון 3 מיליון יחידות  $\times$  3 פעמים לשבוע וריבוירין במינון 1.0-1.2 גרם (בהתאם למשקל).
10. לפני התחלת הטיפול יעברו החולים בדיקה לזיהוי גינוטיפ הנגיף. חולים שאצלם נמצא גינוטיפ 1 יטופלו 48 שבועות. חולים שאצלם נמצא גינוטיפ שאינו מס' 1 יעברו בדיקה כמותית לרמת הנגיף בנסיוב. אם רמת הנגיף נמוכה מ-2 מיליון עותקים למ"ל משך הטיפול יהיה 24 שבועות; אם רמת הנגיף גבוהה מ-2 מיליון עותקים למ"ל משך הטיפול יהיה 48 שבועות.

11. חולים המיועדים לטיפול שמשכו 48 שבועות יעברו בדיקת RNA של נגיף דלקת כבד C בתום 24 שבועות טיפול. במקרה של תוצאה שלילית ימשך הטיפול עד תום 48 שבועות; אם התוצאה תהיה חיובית יופסק הטיפול.
12. אין מומלץ טיפול אנטיביוירלי לחולים עם עדות לאנזימי כבד תקינים.
13. חולים לאחר כשלון טיפולי באינטרפרון, וחולים עם שחמת כבד וחולים לאחר השתלת כבד יטופלו בהתאם לשיקולי הרופא המקצועי המטפל.
14. לאור החשיבות הקלינית הרבה של דלקת כבד נגיפית C ממליצה הוועדה בפני הרשויות על הקצאת תקציבי מחקר יחודיים לנושא זה.

המלצותיה של ועדת הקונצנזוס אינן יכולות, מטבע הדברים, לעסוק בכל האספקטים של אבחון וטיפול בדלקת כבד נגיפית C. אין המלצות אלה באות במקום הקונצנזוס האירופאי אלא כדי לתת בידי הרופאים בישראל כלים נכונים להיום לגישה, לאבחון ולטיפול בדלקת כבד נגיפית C.