

**צבים כל הדרך למטה**  
**חיסונים - מדע ומיתוסים**



לרכישת הספר:

<https://tinyurl.com/TurtlesBookPage>

למסמך הרפרנסים של פרק 1:

<https://tinyurl.com/TurtlesBookChap1Ref>

# צבים כל הדרך למטה

חיסונים – מדע ומיתוסים

TURTLES ALL THE WAY DOWN  
VACCINES - SCIENCE AND MYTH

All Rights Reserved  
Copyright © 2018 by the Authors

כל הזכויות שמורות למחברים © תשע"ט 2018

מותר לשכפל, להעתיק, לצלם, להקליט, לתרגם,  
לאחסן במאגר מידע,  
לשדר או לקלוט בכל דרך או אמצעי אלקטרוני,  
אופטי או מכני או אחר תלקים קצרים מהחומר  
שבספר זה, כל עוד העובדה  
שהחלק הועתק מספר זה מצוינת במקום בולט.

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, וכו',  
את הספר כולו אלא  
ברשות מפורשת בכתב מהמחברים.

שימוש מסחרי מכל סוג שהוא  
בחומר הכלול בספר זה אסור בהחלט  
אלא ברשות מפורשת בכתב מהמחברים.

תודות:

שלי שיפוני  
סער פורטצון  
איילת סורוף  
גפן קליין  
דן רנן-מקלס  
נינט אלעגור  
אסא קן-סלומון

על הדחיפה הראשונית, התמיכה  
והעידוד לאורכה של הדרך.  
ספר זה לא היה נכתב בלעדיכם.

## תוכן העניינים

הקדמה.....11

למי מיועד הספר? 13 | כיצד לקרוא את הספר 14 | אזהרה והמלצה

### חלק א': בטיחות החיסונים

פרק 1: צבים כל הדרך למטה – ניסויים קליניים של חיסונים.....15

תהליך אישור חיסון 17 | הניסוי הקליני המבוקר (RCT) 19 | קבוצת הביקורת בניסוי קליני 21 | קבוצת ביקורת חיצונית 23 | ניסויים קליניים בילדים 25 | בעיה ופתרון 26 | פלסבו מזויף 27 | כיצד נבדקו חיסוני השגרה של תוכנית החיסונים בישראל? 29 | מקריות גרידא או כוונת מכוון? 35 | ניסויי חיסון הרוטה-וירוס 36 | ניסויים לא אתיים 39 | טבלה מסכמת 41 | טענות הנגד 43 | סיכום 46

פרק 2: הבסיס המדעי של תופעות הלוואי.....49

סיפור של עידו 49 | סיפורו של רועי 50 | מדע בדיוני 51 | שישים שנים של אי-מחקר 51 | דו"ח ה-IOM 2011 52 | קשר סיבתי – לא בבית-ספרנו 63 | ארגז הכלים הריק 64 | טענות הנגד 66 | סיכום 68

פרק 3: עלה תאנה: מערכות לדיווח על תופעות לוואי של חיסונים.....71

VAERS 72 | סלייד 2009 מחקר בטיחות חיסון הפפילומה 77 | סוד מדינה: דיווח על תופעות לוואי של חיסונים בישראל 80 | עלה תאנה 84 | אל תתקשר אלינו, לזארוס 87 | טענות הנגד 88 | סיכום 91

פרק 4: מדריך מקוצר לאפידמיולוגיה שימושית.....95

עישון סיגריות וסרטן הריאות 96 | מתאם וקשר סיבתי 99 | מתאם וקשר סיבתי ברפואה 101 | מאפיינים של מחקרים אפידמיולוגיים 103 | סוגי מחקרים אפידמיולוגיים 105 | הטיות וערפלנים 106 | מחקר אפידמיולוגי – יכולות ואתגרים 107 | פרט, קבוצה ואוכלוסייה 109 | סיכום 109

פרק 5: מחקרים מוטים במכוון – אפידימיולוגיה ובטיחות החיסונים.... 111  
בחזרה לשנות ה-90 112 | האפידימיולוגיה נקראת אל הדגל 114 |  
אשליית המדע הטהור 117 | מדע החיסונים בשירות הממסד 120 |  
הטיית מחקרים ממוסדת 122 | כתבי-עת רפואיים וביקורת עמיתים  
146 | טענות הנגד 149 | סיכום 151

פרק 6: המחקרים שלא ייערכו לעולם..... 153  
מחקרי מחוסנים מול לא-מחוסנים (ממל"מ) 155 | מחקר בריאות  
כוללת – מחוסנים מול לא-מחוסנים 157 | הממסד מתחמק מלבצע  
מחקרי ממל"מ 158 | דו"ח ה-IOM 2013 163 | תוכנית החיסונים –  
לא חקרנו אבל הכל בסדר 165 | האם באמת לא ניתן לבצע מחקרי  
ממל"מ? 167 | אז מה כן לחקור? את חששות ההורים 174 | מסקנות  
הדו"ח – יש ללמוד עוד את הסוגיה 175 | המחקרים שלא ייערכו  
לעולם – הסיבה האמיתית 177 | טענות הנגד 179 | סיכום 181

פרק 7: הנחיות חסרות ביסוס..... 185  
מתן חיסונים מרובים ביום אחד 186 | האם שילובי חיסונים נבדקים  
באורח עקבי? 188 | שילובים שלא נבדקו בתוכנית החיסונים בישראל  
189 | פיצול חיסונים 191 | מחקר שנייר 2009 192 | 10,000  
חיסונים ביום אחד 194 | מתן חיסונים לתינוק עם "מחלה קלה" 196 |  
טענות הנגד 198 | סיכום 201

## חלק ב': מיתוסים מייסדים

פרק 8: היעלמות המחלות..... 207  
הירידה בתמותה ממחלות זיהומיות 208 | הירידה בתחלואה במחלות  
זיהומיות 216 | הגורמים האמיתיים לירידה בנטל המחלות הזיהומיות  
221 | סוד גלוי: האדרת תרומתם ההיסטורית של החיסונים 227 |  
עלייתן של המחלות הכרוניות 229 | מחלות כרוניות מול מחלות  
זיהומיות 231 | מצב חירום 234 | טענות הנגד 235 | סיכום 239

פרק 9: חסינות העדר..... 241  
מהי "חסינות העדר"? 241 | חסינות טבעית 242 | חסינות העדר  
והכחדת המחלת 243 | חסינות העדר ומדיניות החיסונים 244 |  
הבסיס המוסרי והראייתי לכפיית חיסונים 246 | מודל תיאורטי ויישום  
בפועל 247 | חסינות העדר וחיסוני השגרה 249 | חיסון טטנוס 249 |  
חיסון פוליו מומת ומוחלש 250 | חיסון שעלת 252 | חיסון דיפתריה  
257 | חיסון שפעת 262 | חיסון הפטיטיס A 263 |



חיסון הפטיטיס B 265 | חיסון רוטה-וירוס 269 | חיסון פנמאקוק  
271 | חיסון Hib 274 | חיסון אבעבועות-רוח 275 | חיסון אדמת 277  
| חיסון חזרת 279 | חיסון חצבת 281 | טבלה מסכמת 282 | טענות  
נגד 285 | סיכום 288

פרק 10: תעלומות הפוליו..... 291

סיפור הפוליו – תקציר הגירסה הממסדית 292 | חידות בלתי פתורות  
295 | מחלת הפוליו עולה על בימת ההיסטוריה 297 | תאוריית יתר  
ההיגינה של הפוליו 300 | תאוריית "יתר ההיגינה" מול המציאות  
303 | תאוריית "יתר ההיגינה" והפוליו בעולם השלישי 307 | מחלות  
דמויות פוליו 309 | ההסבר האלטרנטיבי: חומרי הדברה 312 |  
מחלה זיהומית? מחלה מדבקת? 317 | הנשא הבריא – התגלית של  
וויקמן 321 | הווירוס של לנדסטיינר 325 | פוליו בחיות בית ומשק  
330 | פוליו וחומרי הדברה 333 | דפוסי ההתפרצות של הפוליו –  
ארבע תעלומות נוספות 338 | זינוק לא מוסבר – הפוליו לאחר מלה"ע  
II 340 | DDT 341 | ד"ר ביסקינד יוצא למאבק 344 | סיכום ביניים:  
מצב הידע המחקרי בראשית שנות ה-50 349 | חיסוני הפוליו 353 |  
חיסון הפוליו: ירידה בתחלואה עוד לפני כניסת החיסון 354 | חיסון  
הפוליו: יעילות מפוקפקת 357 | חיסון הפוליו: אקו-וירוס, קוקסאקי-  
וירוס ואין-וירוס 361 | חיסון סאלק: לא מונע את הפצת הווירוס 364 |  
תקרית קאטר – נקודת מפנה 368 | פוליו וחומרי הדברה – סיבוב שני  
373 | פוליו בעולם השלישי 377 | זה שעולה וזה שיורד – פוליו ו-  
AFP בעולם השלישי 381 | סיכום 387

פרק 11: תרמית החיסונים..... 391

אם החיסונים היו בטוחים 398 | תרמית ממוסדת 400 | כיצד כל זה  
יכול להיות? 401 | הרובד השלישי של הדיון 402



**חלק א'**

**בטיחות החיסונים**



בלב ליבו של הוויכוח הציבורי בנוגע לחיסונים ניצבת שאלת בטיחותם. לסוגיית יעילות החיסונים, על אף שהיא תופסת מקום מרכזי בדיונים רבים, נודעת רק חשיבות משנית. אותם חלקים בציבור הפועלים בנחישות להגברת המודעות לצדדים המחמיאים פחות של החיסונים, עושים זאת בראש ובראשונה מתוך תפיסה שהללו עלולים לגרום לנזקים בריאותיים חמורים למתחסנים. לו היו החיסונים נתפסים כבטוחים לגמרי, כפי שטוענות רשויות הבריאות, הוויכוח הציבורי לגביהם לא היה בא לעולם. חיסון בטוח ב-100% (או קרוב לזה), שתופעות הלוואי שלו קלות וחולפות, ורק לעיתים נדירות ביותר גורם לתופעות חמורות במתחסן ("אחד למיליון"), סביר שלא יביא אף הורה לעלות על בריקדות, אפילו אם יעילותו אינה כה גבוהה.

הגורמים המשווקים את החיסונים לציבור – רשויות הבריאות, ארגוני רופאים, חוקרים, וכו' – מציגים, כולם, חזית אחידה: החיסונים נבדקו יותר מכל התערבות רפואית אחרת והם בטוחים לגמרי. אולם טענה נחרצת זו עומדת בניגוד לניסיונם של אלפי הורים המתעקשים על כך שלילדיהם נגרמו נזקים בריאותיים חמורים לאחר קבלת חיסונים. לרוב רובם של הורים אלו (למעט מקרים נדירים של נטילת אחריות) אומר ממסד הבריאות: "טעות בידכם. ילדכם לא נפגע מחיסון. זהו רק קישור שגוי (אם גם טבעי ואנושי) שאתם עושים בין מתן החיסון והפגיעה שאירעה לאחריו. אלו רק שני מאורעות בלתי קשורים זה בזה שקרו בסמיכות זמנים. צירוף מקרים מצער ותו לא. דעו לכם, הורים יקרים, שבטיחות החיסונים נבדקה לפני ולפנים בטרם זכו לאישור, והיא ממשיכה להיבדק כל העת. הסירו, אפוא, דאגה מליבכם והמשיכו לחסן את ילדכם ולהתחסן בעצמכם ללא חשש. החיסונים בטוחים ויעילים!"

טענות הממסד לבטיחות החיסונים מתבססות על שלושה תחומי פעולה עיקריים: א) הניסויים הקליניים המבוצעים לכל חיסון בטרם הוא זוכה לאישור הרגולטור. ב) מערכות לדיווח על תופעות לוואי של חיסונים המנטרות את בטיחותם באופן שוטף. ג) מחקרים אפידמיולוגיים הבודקים היבטים שונים של שאלת בטיחות החיסונים. כל אלו שואבים, כמובן, מהידע המדעי שכבר נצבר בתחום בטיחות החיסונים.

חלק זה של הספר יעסוק, אפוא, בסוגיה החשובה של בטיחות החיסונים ויבחן לפרטיה את הטענה הממסדית הגורסת שהחיסונים בטוחים מאוד, ושבטיחותם מעוגנת במדע מוצק ואיכותי. צפו להפתעות.



## פרק 1

# צבים כל הדרך למטה: ניסויים קליניים של חיסונים

לאחר שסיים את הרצאתו על מערכת השמש ניגשה למדען המפורסם גברת קשישה.

- "התאוריה היפה שלך על כך שכדור הארץ הוא כדור עגול הנע סביב השמש מאוד מעניינת, איש צעיר, רק חבל שהיא לגמרי שגויה. יש לי תאוריה טובה יותר", אמרה לו הגברת.

- "ומה היא אותה תאוריה, גבירתי?" ענה לה המדען.

- "ובכן, מה שאתה קורא לו 'כדור הארץ' כלל אינו עגול. למעשה, הוא מן מטבע שטוח וגדול העומד על גבם של ארבעה פילים עצומים, המחזיקים אותו".

- "ועל מה עומדים אותם ארבעה פילים?" התעניין המדען.

- "הם עומדים על גבו של צב ענק", ענתה הגברת הקשישה.

- "ועל מה עומד אותו צב?" הקשה עליה המדען.

- "על צב אחר – גדול ממנו".

- "ועל מה עומד אותו צב שני?"

- "ובכן, אדוני הצעיר, אמרה הגברת הקשישה בחיוך ניצחון, "זה צבים כל הדרך למטה!"

גם כיום, כ־150 שנה לאחר שהופיעו גרסאותיו המוקדמות, זוכה הסיפור על המדען, הגברת הקשישה והצבים לפופולאריות בחוגי המדע. סוד קסמו, יש להנחת, נעוץ לא רק בשורת המחץ המשעשעת־פרדוקסלית, אלא גם באופן בו הוא מציג את יחסי הכוחות בין המדע ו"הציבור": מהצד האחד מדען חכם, רציונלי ונינוח, ומהצד השני גברת חביבה המבלבלת בין ידע אמיתי לאגדות עממיות. באמצעות הדגשתם של פערי הידע התהומיים בין איש המדע וההדיוט,

מבטאת האנקדוטה המשעשעת הזו, כך נדמה, את שאיפתם של המדענים לבצר את מעמדו של המדע (ומתוך כך גם את מעמדם שלהם) כבעל האוטוריטה היחיד על האמת. הבעלות על האמת מקנה לאנשי המדע, לשיטתם לפחות, גם את הסמכות המוסרית לפסוק בנושאים רלוונטיים לתחום עיסוקם בעת שהם עולים על סדר היום הציבורי.

גישה אדנותית זו באה לידי ביטוי גם בניסיונו ארוך השנים של הממסד הרפואי-מדעי למתג את הדיון הציבורי בנושא החיסונים כוויכוח בין שני צדדים שאינם שווים. מצדו האחד של המתרס, גורסת הגישה הממסדית, ניצבים רופאים וחוקרים השואבים את סמכותם מהכשרה אקדמית ארוכת שנים ושטענותיהם מגובות בראיות מדעיות מוצקות, ואילו מצדו השני עומדים הורים חסרי כל הכשרה רלוונטית, הנוהים אחרי שרלטנים ורופאי אליל, ואשר ניזונים מסיפורים מפה לאוזן בגינה הציבורית ומשמועות לא מבוססות באינטרנט. אך כפי שניווכח בעמודים הבאים, האמת המפתיעה, המדהימה, המטלטלת – זו המתגלה לאלו שמקדישים זמן מספיק ללימוד נושא בטיחות החיסונים – היא שבמציאות, היוצרות מתהפכות: הגברת הקשישה (ההורים) מעגנת את טיעוניה אל בסיס ידע רחב והבנה מתודולוגית-מדעית מעמיקה, בעוד שהמדען בעל השם (הממסד הרפואי-מדעי) מתבסס על... "צבים כל הדרך למטה".

נושא בטיחות החיסונים עומד בלב ליבו של הוויכוח העז הניטש בין התומכים והמתנגדים. הטענה הממסדית ש"החיסונים בטוחים" מתבססת בראש ובראשונה על ההנחה שכל חיסון חדש עובר תהליך רישוי קפדני הכולל סדרה של ניסויים קליניים בהם מוכח מעל לכל ספק, תוך שימוש בכלים המדעיים המתקדמים ביותר, שהוא עומד בסטנדרטים גבוהים ביותר של בטיחות.

פרק זה יעסוק, אפוא, באופן שבו נבדקת בטיחות החיסונים כחלק מתהליך הרישוי שלהם. האם נבדקים חיסונים חדשים תחת זכוכית מגדלת, כמובטח לציבור, ומתוך מחויבות בלתי מתפשרת לסטנדרט הבטיחות הגבוה ביותר האפשרי? בהמשך הפרק נחשוף את מה שהממסד מנסה להסתיר מהציבור כבר עשרות שנים: הניסויים הקליניים של החיסונים מתוכננים מראש על מנת להסתיר את השיעור האמיתי (הגבוה) של תופעות הלוואי שלהם, ולפיכך, הקביעה הממסדית ש"החיסונים בטוחים" הינה חסרת כל ביסוס מדעי.

מתקשים להאמין?

נשמע לכם בלתי סביר?

עד שתסיימו את קריאתו של פרק זה מובטח לכם שקביעה זו כבר לא תראה



לכם כה מופרכת.

אך לפני שנבחן באילו שיטות נוקט הממסד הרפואי־מדעי על מנת לכסות על בטיחותם הלקויה של החיסונים עוד בטרם אושרו לשימוש רחב, עלינו ללמוד מספר מושגים בסיסיים בנוגע לניסויים קליניים של מוצרים רפואיים. מצוידים בידע זה, נוכל לקלף אחת לאחת את שכבות המגן העוטפות את האמת הלא נעימה המוסתרת מעיני הציבור.

## תהליך אישור חיסון

תרופות ותרכיבים ביולוגיים (דוגמת חיסונים) עוברים תהליך אישור ארוך ומייגע, רווי טפסים, מסמכים, אישורים, ביקורות, וכדומה. התהליך נקבע על ידי הגוף המאשר – בדרך כלל מינהל המזון והתרופות האמריקני (FDA) או סוכנות התרופות האירופית (EMA) – וכולל, נוסף לניירת האינסופית, גם דרישה לביצוע סדרה של ניסויים קליניים<sup>a</sup> לצורך הוכחה בפועל של יעילותו ובטיחותו של המוצר שהוגש לאישור. סדרת הניסויים הקליניים מחולקת למספר שלבים, כשכל שלב מתחיל רק אם השלב שקדם לו הסתיים בהצלחה. במידה והמוצר לא הוכיח יעילות או בטיחות מספקת באחד מהשלבים, הוא לא יזכה לאישור המיוחל: פיתוחו על פי רוב ייעצר, וההשקעה בו תרד לטמיון.<sup>1</sup>

שלב הניסויים הראשון שעוברים תרופה או חיסון חדשים נקרא "השלב הפרה־קליני" ובו המוצר (להלן, התרכיב) עובר ניסויים במעבדה<sup>b</sup> ובבעלי חיים. השלב הבא בסדרה נקרא "ניסוי קליני שלב 1" ובו ניתן התרכיב לקבוצת ניסוי קטנה (עשרות בודדות) של נבדקים בוגרים על מנת לבדוק כיצד מגיב אליו הגוף האנושי. יש לזכור, כמובן, שעל אף ההצלחה בניסויים בחיות בשלב הקודם, התרכיב הנבדק עלול להתברר כמזיק לבני אדם.<sup>2</sup> על כן, בשלב זה מנסים החוקרים לזהות תופעות לוואי בולטות או חריפות במיוחד – למשל, תגובה אלרגית חמורה, נכות, התפתחות של בעיה כרונית, מחלה קשה או מוות. כמות

<sup>a</sup> ניסוי קליני הוא ניסוי בבני אדם (בניגוד לניסוי מעבדתי או ניסוי בבעלי חיים). המילה "ניסוי" מציינת שהמחקר נערך בתנאים מלאכותיים שנוצרו במיוחד עבורו (בשונה ממחקרים מסוגים שונים שאינם מתערבים בנסיבות חייהם של הנבדקים). המילה "קליני" מציינת שהמחקר כולל התערבות (למשל, מתן חיסון לנבדקים), להבדיל ממחקרים תצפיתיים שונים בהם מבוצע מעקב ללא התערבות. עוד על נושא זה בפרק 4.

<sup>b</sup> הכוונה לניסוי במכשור מעבדתי ייעודי מחוץ לאורגניזם החי (למשל במבחנה או צלחת פטרי). באנגלית: *in vitro*.

הנבדקים המצומצמת בניסוי שלב 1 אינה מאפשרת לחוקרים לקבל תמונה מלאה על ההיקף והמגוון של תופעות הלוואי העלולות להיגרם על ידי התרכיב הנבדק. במידה והתרכיב עבר בהצלחה את "שלב 1", שלב הניסויים הבא – "ניסוי קליני שלב 2" – מתבצע על קבוצה של כמה מאות בני אדם ובו נבדקת יעילותו בפלח האוכלוסייה אליו הוא מיועד (למשל, "מבוגרים מעל גיל 65", או "חולי סכרת מעל גיל 18"). בשלב זה נבדקת השפעתם של מינונים שונים ו/או מתן בלוחות זמנים שונים על יעילות התרכיב ובטיחותו. היעדרה של קבוצת ביקורת (ראו להלן) וכמות הנבדקים – עדיין קטנה למדי – אינם מאפשרים לקבל תשובות מהימנות מניסוי שלב 2. שאלות אלו אמורות לקבל מענה בשלב הבא.

"שלב 3" של הניסויים הקליניים נערך באלפים רבים (ולעיתים אף עשרות אלפים) של נבדקים. מטרתו היא להעריך ולאמת את יעילות המוצר, להשוות את הטיפול החדש לטיפולים המקובלים הקיימים (אם יש כאלו), ולאסוף מידע שיאפשר להשתמש בו באופן בטוח. זהו שלב הניסויים האחרון לפני אישור התרכיב לשימוש מסחרי ונודעת לו חשיבות עליונה בתהליך בחינת יעילותו ובטיחותו של התרכיב הנבדק. תוצאותיו יפורסמו בעלון היצרן של החיסון או התרופה וישמשו כראיה מרכזית לבטיחותו ויעילותו לשנים לבוא. הנבדקים בניסוי שלב 3 מחולקים באופן אקראי לאחת משתי קבוצות: "קבוצת הניסוי" המקבלת למשך תקופת זמן מוגדרת את התרכיב הנבדק, ו"קבוצת הביקורת" המקבלת פלסבו (תרכיב דמה) או תרכיב אחר (ראו הסבר מפורט בסעיף הבא). לאורך תקופת המחקר, עוקבים החוקרים אחר משתתפי הניסוי כדי לבחון האם התרכיב החדש פועל את פעולתו ואם הוא בטוח. כמות הנבדקים הגדולה והחלוקה לקבוצות ניסוי וביקורת מאפשרות בחינה מעמיקה יותר של בטיחותו של התרכיב וזיהוי מגוון רחב של תופעות לוואי להן הוא עלול לגרום, כולל אלו המתרחשות בתדירות נמוכה יחסית (אחת למאות או אלפי נבדקים).

תרכיב העובר בהצלחה את הניסויים הקליניים של שלב 3, סלולה הדרך בפניו לקבלת האישור המיוחל לייצור ולשיווק מסחרי. עם זאת, גם לאחר שהתרכיב כבר משווק לציבור עולה לעיתים צורך בניסויים נוספים על מנת לבחון תופעות לוואי ספציפיות שדווחו לאחר תחילת השימוש הרחב בו או, אולי, את השפעתו בפלח אוכלוסייה ספציפי. ניסוי מסוג זה נקרא "ניסוי קליני שלב 4".

כאמור, לאחר שהמוצר עובר בהצלחה את ניסויי שלב 3, נסללת בפניו הדרך לרישוי ושיווק מסחרי. עם זאת, אם מדובר בחיסון, סיום תהליך הרישוי אינו

מהווה סוף פסוק שכן על החיסון החדש לזכות גם בתמיכתה של הרשות המפקדת על תחום "הפצת" החיסונים. בארה"ב, למשל, מופקד "מינהל המזון והתרופות" (FDA) על תהליך רישויו של חיסון חדש, בעוד ש"המרכז לבקרת מחלות ומניעתן" (CDC) אחראי על גיבוש ההמלצות לגבי השימוש בו בפועל (קביעת קהל היעד שלו, כמה מנות ממנו יינתנו, הפרש הזמנים הרצוי בין המנות, אפשרות לשילוב עם חיסונים אחרים, וכו').<sup>9</sup> השלב האחרון בתהליך הארוך של פיתוח חיסון חדש הוא שילובו בפועל בתוכניות החיסונים הלאומיות של המדינות השונות. חיסון המצורף על ידי ה-CDC לתוכנית החיסונים האמריקאית, למשל, זוכה בין לילה למכירות מובטחות של מיליוני יחידות בשנה בארה"ב לבדה, ובכך מזכה את היצרן בהחזר נאה על השקעתו הראשונית.<sup>3</sup>

### הניסוי הקליני המבוקר (RCT)

בניסוי קליני רגיל (קרי, ללא קבוצת ביקורת, כפי שמקובל לבצע בשלבים 1 ו-2 שתוארו לעיל) קיים קושי מובנה עבור החוקרים להחליט האם תופעת לוואי ספציפית המדווחת במהלך הניסוי אכן נגרמת מהתכשיר הנבדק. במקרה שהנבדק חווה תופעה חמורה – למשל, מתעלף דקות לאחר קבלת התרכיב, או חווה דום לב מיד לאחריו – ניתן להניח שהתרכיב הוא אכן הגורם לתופעה. אך במקרים בהם תופעת הלוואי בולטת פחות או שהיא מופיעה בפער זמן משמעותי מקבלת התרכיב, ההחלטה קשה יותר. אם, לדוגמה, עולה חומו של הנבדק ל-39.5° במהלך 48 השעות שלאחר קבלת התרכיב, אין בידי החוקרים מידע מספיק כדי להחליט האם מדובר בתופעת לוואי או במקריות גרידא. אפשרות אחת היא להעביר כל משתתף בניסוי החווה במהלכו תופעה בריאותית כלשהי סדרת בדיקות רפואיות מעמיקות בניסיון לבחון את הקשר האפשרי לתרכיב הנבדק. דרך פעולה זו אינה ישימה או כלכלית, ולו רק משום שהתרכיב הנבדק הוא חדש ובלתי מוכר, והשפעותיו על גוף האדם אינן ידועות. לפיכך, חקירתן עלולה לארוך זמן רב ולהפיק תוצאות שאינן חד משמעיות.

אפשרות נוספת היא לערוך ניסוי קליני "משופר" – ניסוי מבוקר, אקראי וכפול סמיות (ובאנגלית – RCT – Randomized Controlled Trial). בניסוי

<sup>9</sup> בישראל, ממלא אגף הרוקחות במש' הבריאות את תפקיד ה-FDA ברישוי חיסונים, בעוד היחידה לשירותי בריאות הציבור במשרד ממלאת את תפקיד ה-CDC בהסדרת השימוש בחיסונים.

קליני מסוג RCT מחולקים הנבדקים לשתי קבוצות:<sup>d</sup> "קבוצת הניסוי" המקבלת את התרכיב הנבדק ו"קבוצת ביקורת" המקבלת תרכיב-דמה או תרכיב קיים אחר שנתוני היעילות והבטיחות שלו ידועים היטב. חלוקת הנבדקים לקבוצות מתבצעת לפני תחילת הניסוי, ובאופן אקראי, על מנת ליצור מצב בו שתי הקבוצות כוללות נבדקים בתמהיל דומה ככל האפשר (גיל, מין, אזור מגורים, מצב דמוגרפי, וכדומה). "הסמיות" (blinding באנגלית, כלומר "עיוורון") משמעה שהנחקר אינו יודע לאיזה קבוצה שויך (כלומר, האם קיבל את התרכיב הנבדק או תרכיב-דמה), ובניסוי הכולל "סמיות כפולה" גם החוקרים אינם מודעים במהלכו לאיזו קבוצה משויך נבדק ספציפי. כך, מובטח שידע מוקדם לא יגרום לשינוי התנהגות אצל הנבדק או החוקר (למשל, נבדק שידע שקיבל חיסון ולא זריקת-דמה עלול להתלונן יותר על תופעות לוואי, כיוון שהוא מצפה שהן יקרו.<sup>e</sup> חוקר המזהה שנבדק מסוים שייך לקבוצת הביקורת עלול להמעיט לגביו בדיווח על תופעות לוואי). רק בתום הניסוי, לאחר שכל התוצאות כבר נאספו, נחשף התרכיב שקיבל כל נבדק, והחוקרים, עם הנתונים המלאים מונחים בפניהם, ניגשים לשלב ניתוח התוצאות והסקת המסקנות.

הניסוי הקליני RCT נחשב ל"סטנדרט הזהב" של התעשייה בכל הנוגע לבדיקתם של תרופות, חיסונים ומוצרים רפואיים אחרים. החלוקה האקראית לקבוצות ניסוי וביקורת, תוך נטרול מקסימלי של ההטיות האפשריות באמצעות השימוש בטכניקת הסמיות הכפולה, מאפשרים לחוקרים לקבל תוצאות מהימנות מתוך השוואה בין הקבוצות.<sup>4</sup> כך למשל, בניסוי חיסון חדש בו מקבלת קבוצת הביקורת חיסון-דמה, ניתן למדוד את רמת הנוגדנים למחלה שנוצרה בקרב משתתפי קבוצת הניסוי אל מול הרמה שנמדדה בקבוצת הביקורת (בדיקת יעילות), ובאופן דומה, להשוות את שיעור תופעות הלוואי השונות שנצפו בשתי הקבוצות (בדיקת בטיחות). ככל שמספר הנבדקים בניסוי גדול יותר, וככל שהחוקרים יקפידו לקיים את נהליו – כך תהיינה תוצאותיו מהימנות ומקיפות יותר.

בשל איכותו ומהימנותו, ניסוי קליני מסוג RCT הינו האמצעי המקובל על

<sup>d</sup> לעיתים עשוי הניסוי לכלול שלוש קבוצות, ואף יותר. למשל, שתי קבוצות ניסוי וקבוצת ביקורת.

<sup>e</sup> בניסויים קליניים בהם משתתפים תינוקות אין חשש להטיה בדיווח מצד התינוק הנבדק, אך עלולה בחלט להיות הטיה בדיווח מצד הוריו, במידה והם מודעים לקבוצה (ניסוי או ביקורת) אליה השתייך ילדם.

הרשויות, כמו גם על תעשיית התרופות, לבחינת יעילותם ובטיחותם של חיסונים במבדקי שלב 3.5<sup>5</sup>

## קבוצת הביקורת בניסוי קליני

כפי שנוכחנו לדעת, השימוש בקבוצת ביקורת בניסוי קליני מאפשר לחוקרים לבחון את השפעתו הרפואית של התרכיב (יעילות) ולמדוד את שיעור תופעות הלוואי שהוא גורם (בטיחות). הניתוח הסטטיסטי-השוואתי, אותו עורכים החוקרים על מנת להעריך את יעילות ובטיחות תרכיב הניסוי, מושפע, כמוכן, מאופי התרכיב שאותו מקבלת קבוצת הביקורת.

ככלל, מבדילים בין שני מצבים עיקריים בכדי לקבוע את סוג התרכיב הניתן לקבוצת הביקורת בניסוי קליני RCT: כשמדובר בניסוי של תרופה או חיסון חדש לחלוטין, כלומר כזה שלא קיים עבורו טיפול שווה ערך מאושר, מקבלת קבוצת הביקורת תרכיב-דמה ("פלבסבו")<sup>6</sup>, כלומר תרכיב חסר השפעה לחלוטין על הפרמטרים הנבדקים בניסוי<sup>f</sup>. אם קיים כבר טיפול מקובל, ישנו לעיתים קושי אתי למנוע אותו מקבוצת הביקורת (למשל, בניסוי תרופה חדשה לסרטן מסוג מסוים, אין זה סביר למנוע מנבדקי קבוצת הביקורת לקבל תרופה קיימת למחלתם). במצב זה תקבל קבוצת הביקורת את הטיפול הקיים. נוהג זה מקובל גם לגבי חיסונים, למרות שהם מוגדרים כ"טיפול מונע" וניתנים לבני-אדם בריאים<sup>7</sup>. כך למשל, בניסוי הקליני של חיסון הפּרַבְנָאר (חיסון חדש שלא הייתה לו אלטרנטיבה טיפולית בעת שפותח) אמורה הייתה קבוצת הביקורת לקבל חיסון-דמה (פלבסבו), בעוד שבניסוי הקליני של הדור הבא של החיסון – הפרבנאר-13 – תקבל קבוצת הביקורת את חיסון הפרבנאר, מתוך ההנחה שאין זה אתי למנוע מהתינוקות בקבוצה זו את ההגנה שעשוי לספק להם החיסון הקיים, שיעילותו כבר הוכחה.

כיצד, אפוא, מחשבים החוקרים את שיעור תופעות הלוואי של התרכיב הנבדק בניסוי קליני מבוקר? על ידי השוואת שיעור תופעות הלוואי בקבוצת הניסוי אל מול שיעורם בקבוצת הביקורת. למשל, אם בקבוצת הניסוי של חיסון חדש הכוללת 1000 תינוקות נרשמו 20 מקרים של "חום גבוה", ובקבוצת הביקורת (הכוללת מספר זהה של נבדקים) נרשמו רק 10 מקרים כאלו, יציינו החוקרים

<sup>f</sup> בניסויי חיסונים, הפלבסבו המקובל הוא זריקה של מי-מלח (saline) הידועה כחסרת תופעות לוואי (למעט אלו הקשורות לפעולה הפיזית של החדרת המחס עצמה).

שהחיסון מגדיל פי שניים את הסיכויים של התינוק המחוסן ללקות בחום גבוה, או בניסוח אחר, החיסון מעלה את הסיכוי לחום גבוה מ-1 ל-100 נבדקים ל-1 מכל 50.

כאשר לקבוצת הביקורת ניתן חיסון דמה/פלאסבו שידוע שאינו אמור לגרום לתופעות לוואי של חום גבוה, ההנחה היא שהשיעור הנצפה של התופעה (חום גבוה) בקבוצת הביקורת מבטא, פחות או יותר, את "שיעור הרקע" (או "שיעור הבסיסי") של התופעה בקבוצה הנבדקת, כלומר, כמה לוקים בתופעה ללא קשר לחיסון הנבדק. בדוגמה לעיל ההנחה היא ש-1 מכל 100 נבדקים פיתח חום גבוה מסיבות שאינן קשורות לניסוי, וכיוון שגם בקבוצת הניסוי צפוי להיות שיעור "רקע" דומה של תופעות לוואי (חום גבוה ב-1 מתוך 100) הרי שכל חריגה משמעותית מכך נגרמה, יש להניח, על ידי החיסון הנבדק. מכאן נובע שניסוי קליני RCT בו קבוצת הביקורת מקבלת חיסון דמה (פלאסבו) עונה על השאלה הקריטית: "לכמה תופעות לוואי גורם החיסון הנבדק?". כמוכן, מדובר רק באומדן. אם וכאשר ייצא החיסון לשוק, שיעור תופעות הלוואי בפועל יכול להיות שונה מזה שדווח בניסוי הקליני. עם זאת, תוצאות ניסויי RCT עדיין מהוות את האומדן הטוב ביותר העומד לרשות המדע בשלב פיתוח החיסון, ובדרך כלל גם לאחריו.

בניסוי שבו מקבלת קבוצת הביקורת חיסון אחר (למשל ניסוי של חיסון פרבנאר-13 מול פרבנאר) התוצאה המתקבלת היא תמיד יחסית, ועונה על השאלה: "לכמה תופעות לוואי גורם החיסון הנבדק (דור חדש) בהשוואה לחיסון הקיים?". כך למשל, אם בקבוצת הניסוי נצפו 24 מקרים של חום גבוה (מתוך 1000 נבדקים) ובקבוצת הביקורת היו 20 מקרים כאלו, ניתן לומר שהחיסון החדש מעלה ב-20% את הסיכוי לחום גבוה בהשוואה לחיסון הקיים. זהו מידע חשוב, כיוון שהוא מאפשר לקבל מענה לשאלה האם כדאי להחליף את החיסון הקיים בחיסון מהדור החדש. עם זאת, לא ניתן לחשב מניסוי כגון זה את שיעורה האבסולוטי של תופעת הלוואי הנגרמת על ידי החיסון הנבדק, כלומר, את שיעורה בהשוואה למצב של אי התחסנות, משום שקבוצת הביקורת קיבלה תרכיב (חיסון) הגורם בעצמו לתופעות לוואי. בדוגמה לעיל, נצפו 24 מקרים של חום גבוה למקבלי החיסון החדש ו-20 מקרים במקבלי החיסון הקיים. אך כמה מקרים היו נצפים בנבדקים אילולי קיבלו חיסון (כלומר, אילו קיבלו תרכיב פלאסבו)? על זאת הניסוי אינו יכול להשיב ולפיכך לא ניתן לחשב מתוצאותיו את שיעור תופעות הלוואי שגורם החיסון החדש. ניתן לומר שהחיסון החדש

גורם ל-24 מקרים של חום גבוה לכל 1000 נבדקים, אך מספר זה אינו מהווה אומדן אמין כיוון שהוא אינו מביא בחשבון את שיעור הרקע של התופעה, שלא נבדק בניסוי.

על מנת לספק מענה לשאלת שיעורן של תופעות הלוואי בחיסון דור חדש, יש לערוך "ניסוי משולש", המשלב בין שתי השיטות שהוזכרו לעיל. בניסוי מעין זה מחולקים הנבדקים לשלוש קבוצות: האחת מקבלת את החיסון מהדור החדש, הקבוצה השנייה את החיסון הקיים והקבוצה השלישית מקבלת פלסבו (כלומר, קבוצת ניסוי ושתי קבוצות ביקורת). ניסוי זה נחשב לאיכותי במיוחד, כיוון שהוא מודד הן את השיעור "האבסולוטי" של תופעות לוואי (חיסון חדש מול פלסבו) והן את שיעורן היחסי (חיסון "דור חדש" מול חיסון קיים).<sup>8</sup> כלומר, בראייה של בריאות הציבור מספק הניסוי מענה לשתי שאלות חשובות: "לכמה תופעות לוואי גורם החיסון החדש מול האלטרנטיבה של אי-התחסנות?" ו"לכמה תופעות לוואי גורם החיסון החדש בהשוואה לחיסון הקיים?".<sup>9</sup> בהמשך לדוגמה שהובאה מעלה, אם בקבוצת הביקורת שקיבלה פלסבו היו, נאמר, 8 מקרי חום גבוה לכל 1000 נבדקים, הרי שהאומדן שמתקבל מתוצאות הניסוי הוא שהחיסון החדש – שעבורו נרשמו, כזכור, 24 מקרים של חום גבוה ב-1000 נבדקים – מגדיל פי 3 את הסיכון לחום גבוה (ובניסוח אחר, גורם ל-16 מקרים נוספים לכל 1000), בהשוואה לאי מתן חיסון.

נסכם אפוא ונאמר: בניסוי קליני של חיסון חדש אמורה קבוצת הביקורת לקבל פלסבו כדי שניתן יהיה למדוד את השיעור האבסולוטי של תופעות הלוואי של החיסון. אין בכך כל בעיה אתית, כיוון שמדובר בחיסון חדש לחלוטין שאין לו תחליף קיים. בניסוי של חיסון "דור חדש", אמורה להיות קבוצת ביקורת המקבלת את החיסון הקיים, וקבוצת ביקורת נוספת המקבלת פלסבו ('ניסוי משולש').

## קבוצת ביקורת חיצונית

נקודה חשובה נוספת שיש לתת עליה את הדעת בנוגע לקבוצת הביקורת היא

<sup>8</sup> על מנת להתגבר על המכשול האתי, ניתן בניסוי כזה לעכב במספר חודשים את מתן החיסון הקיים לקבוצת הביקורת שקיבלה פלסבו ובכך לא למנוע ממנה את ההגנה שהוא אמור לספק. אלטרנטיבית, ניתן לבצע את הניסוי במדינה בה החיסון הקיים אינו ניתן בשגרה לכל התינוקות, כך שמקבוצת הביקורת בניסוי לא נמנע טיפול המוצע לכלל התינוקות.

שניסוי קליני RCT אינו יכול לעשות שימוש בתוצאות ניסוי אחר (או ב"שיעור רקע" חיצוני כלשהו) כקבוצת ביקורת. במילים אחרות: אין כל משמעות להשוואת שיעור מדווח של תופעה כלשהי בניסוי קליני אקראי לשיעור שדווח לה בניסוי אחר, או לשיעורה בכלל האוכלוסייה.<sup>h</sup> לדוגמה, אם בניסוי חיסון מסוים שיעור מקרי ה"מוות בעריסה"<sup>i</sup> בקבוצת הניסוי הוא 0.5%, החוקרים אינם יכולים להשוות שיעור זה לשיעור הרקע של התופעה באוכלוסייה (נאמר 0.8%) ובכך לקבוע שהחיסון אינו מעלה את הסיכון לתופעה. הסיבה לכך היא שמתתפי הניסוי מהווים תת-קבוצה שאינה מייצגת בהכרח את האוכלוסייה כולה. לתת-קבוצה זו עשויים להיות מאפיינים שונים – ידועים או בלתי ידועים – מאלו של האוכלוסייה כולה, שיכולים להביא לתוצאות שונות בניסוי (בהשוואה לשיעור בכלל האוכלוסייה).<sup>g</sup> למשל, שיעור הילדים שהוריהם מעשנים בקרב משתתפי הניסוי עשוי להיות נמוך בהרבה מהשיעור באוכלוסייה כולה ובכך להטות את שיעור מקרי ה"מוות בעריסה" שקרו בניסוי כלפי מטה. כמובן, גם השפעה לכיוון ההפוך אפשרית באותה מידה.

באופן דומה, אין משמעות מדעית רבה להשוואה בין תוצאותיהם של ניסויים קליניים שונים. למשל, לא ניתן להפיק מידע משמעותי מהשוואת תוצאות ניסוי בחיסון פרבנאר בילדים מאזור תל-אביב בשנת 2005 עם תוצאות ניסוי בפרבנאר-13 שנערך בילדים ירושלמים ב-2010. הסיבה לכך נעוצה בעיקרון "האקראיות" של ניסוי קליני RCT, המחייב שמתתפי הניסוי יחולקו בין קבוצת הניסוי וקבוצת הביקורת באופן אקראי. כמובן, שתי קבוצות שונות שנבחרו בזמנים שונים, בניסויים שונים אינן מספקות דרישה זו. בדוגמאות לעיל, השוני בתוצאות הניסוי עשוי לנבוע ממאפיינים שונים של הקבוצות (חתך סוציאלי דמוגרפי שונה, פרמטרים סביבתיים שונים אליהם חשופים משתתפי הניסוי כגון אקלים או זיהום אוויר, מאפיינים התנהגותיים שונים, וכו').

העיקרון שתואר לעיל ידוע ומקובל בתעשייה, ואף מופיע בניסוחים שונים בעלוני היצרן של חיסונים רבים. למשל, בעלון היצרן של חיסון ההפטיטיס A (Havrix) של חברת GSK כתוב: "כיוון שניסויים קליניים נערכים תחת תנאים מגוונים מאוד, שיעורי תופעות הלוואי הנצפים בניסוי קליני של חיסון אינם יכולים להיות מושווים באופן ישיר לשיעורם בניסויים קליניים של חיסון אחר,

<sup>h</sup> למעט במקרים מאוד ספציפיים ומוגבלים שאינם רלוונטיים לדיון זה.

<sup>i</sup> מוות ללא גורם ידוע.



ואינם מייצגים את השיעורים הנצפים בפועל.<sup>10</sup>

## ניסויים קליניים בילדים

לאורך מרביתה של המאה ה-20 רווחה בעולם הרפואה הדעה הגורסת שכיוון שבריאותם של ילדים שברירית (בהשוואה לזו של מבוגרים), יש להגן עליהם מפני הסכנות הכרוכות במחקר רפואי. התוצאה הייתה מחסור ניכר בידע מדעי באשר להשפעותיהן של התערבויות רפואיות (כגון מתן תרופות) בילדים. מתן תרופות לילדים היה לפיכך, במידה רבה, ניסוי רחב היקף שנערך על הציבור. מצב זה החל להשתנות בשנת 1977, עת פרסם איגוד רופאי הילדים האמריקאי (AAP) הנחיות חדשות להסדרת השתתפותם של ילדים בניסויים קליניים. האיגוד קבע בהנחיותיו שיש לבדוק תרופות וחיסונים על פלח האוכלוסייה שעבורו הם מיועדים – במקרה זה, ילדים – ושצעד זה הינו לא רק אתי, אלא אף חיוני לבריאותם.<sup>11</sup>

במהלך עשרות השנים שחלפו מאז גובשו על ידי הארגונים הבינלאומיים הרלוונטיים כללים אתיים המסדירים את השתתפותם של ילדים בניסויים קליניים של תרופות וחיסונים. על פי כללים אלו, ילדים ייכללו אך ורק בניסויים המבוצעים לשם השגת מטרה חשובה בתחום המדע או בריאות הציבור, והנוגעת ישירות לבריאותם ורווחתם של ילדים. ילדים אינם אמורים לקחת חלק במחקרים שאינם מקדמים מטרה מדעית "חשובה", כגון מחקרים שנועדו (רק) לשם אישוש תוצאותיהם של מחקרים אחרים או מחקרים שנועדו לקדם ידע מדעי שאינו נוגע לילדים.<sup>12</sup>

בנוסף, הקוד האתי שגובש קובע שעל כל הגורמים הנוגעים בדבר לבחון היטב את התועלת הפוטנציאלית לילדים המשתתפים בניסוי, אל מול הסכנות הכרוכות בו. אם אין להליך שעוברים הילדים הנבדקים תועלת צפויה עבורם, הרי שהסיכון הגלום בו חייב להיות "מינימלי", ובמיוחד אם הנבדק לא נתן את הסכמתו להשתתפותו בניסוי (למשל, במקרה של תינוקות). לדוגמא, אם ילדים הנכללים בקבוצת ביקורת של ניסוי תרופה מסוימת מקבלים תרופת-דמה (פלסבו) ועוברים בדיקת דם, הרי על שני הליכים אלו להיות בעלי סיכון "מינימלי" עבורם ולא יותר מכך. אם להליך ישנה תועלת פוטנציאלית היא צריכה להיות גדולה מספיק על מנת להצדיק את הסיכון בו.<sup>13</sup> למשל, בניסוי סירופ כנגד שיעול המיועד לילדים, הסיכון הכרוך בתרופה צריך להיות נמוך יחסית, בעוד שבניסוי בתרופה לסרטן בילדים הסיכון הגלום בתרופה מותר לו שיהיה גבוה יותר.

גישה מקלה יותר גורסת שגם אם אין להליך הניסויי תועלת פוטנציאלית, יכול להתקיים סיכון "מעט מעל המינימלי" אם לניסוי יש "חשיבות מדעית גדולה". עם זאת, גם על פי גישה זו מדובר על התערבות שאינה חורגת מזו שעובר ילד בריא בחיי היומיום, וכזו שאינה עלולה לגרום לו לנזק קבוע או בלתי הפיך. בכל מקרה, חייב להיות ידע מוקדם לגבי רמת הסיכון הגלום בהליך. אם הסיכון אינו ידוע ההליך אינו יכול להיכלל בקטגוריה של "מעט מעל המינימלי".<sup>14</sup>

כעת, לאחר שהתוודענו לשלבים הקליניים שאמורים להתקיים בתהליך אישור חיסון, אופן השימוש בקבוצת הביקורת והמגבלות האתיות המוטלות על השתתפות ילדים בניסויים – נוכל להיטיב ולבחון את האופן הפגום במכוון בו מבצעת התעשייה ניסויים קליניים של חיסונים.

## בעיה ופתרון

הבה ונקדיש רגע לבחינתו של תסריט היפותטי. נאמר שחברת תרופות גדולה פיתחה תרופה חדשה כנגד בעיה רפואית מסוימת. נאמר שהחברה כבר מבינה מניסויים ראשוניים שביצעה שלתרופה ישנן תופעות לוואי משמעותיות בשכיחות גבוהה יחסית, ולפיכך היא עלולה שלא לזכות באישור ה-FDA. ונניח עוד, שמכוון שפיתוח התרופה עלה מאות מיליוני דולרים, ולפלא השוק אליו היא מיועדת יש פוטנציאל מכירות של מיליארדי דולרים בשנה, החברה מחליטה להשלים בכל זאת את תהליך הרישוי ולהיכנס לניסוי קליני מבוקר (RCT) שלב 3. בהינתן כל זאת, מהן האפשרויות העומדות בפני החברה על מנת להביא לכך שתוצאות הניסוי הקליני יציגו פרופיל בטיחות חיובי לתרופה הנבדקת ויסללו בכך את הדרך לאישורה?

אפשרות אחת היא לגרום באופן מלאכותי לשיעור נמוך של תופעות הלוואי בקבוצת הניסוי (זו שמקבלת את התרופה החדשה) באמצעות הטיה זו או אחרת של הדיווחים. הקושי הכרוך בטכניקה זו הוא שבשלב הניסוי עצמו, עקב הסמיות הכפולה (החיסיון המוטל על התרכיב שקיבל הנבדק), החוקרים אינם יודעים מי מהנבדקים שייך לקבוצת הניסוי ומי לקבוצת הביקורת. במצב זה, לא ניתן להפחית את הדיווחים מקבוצה ספציפית, ואילו הפחתת שיעור תופעות הלוואי בצורה גורפת עלולה שלא להשיג את האפקט הרצוי (היחס בין שיעור תופעות הלוואי בשתי הקבוצות יישמר).

אפשרות תיאורטית אחרת היא לשנות את התוצאות לאחר תום הניסוי, בשלב בו החיסיון מוסר והמידע כולו גלוי בפני החוקרים.<sup>1</sup> הבעיה בזיוף נתונים מסוג זה, מעבר לקושי הטכני לבצעו מבלי שיתגלה, הוא שמדובר בעבירה פלילית שעשויות להיות לה השלכות חמורות ביותר לחברה ולחוקרים עצמם. על כן, אין זו דרך פעולה שכיחה.

אפשרות נוספת היא שימוש בטכניקות סטטיסטיות שונות (עליהן נעמוד בהמשך הספר) לצורך יצירת מצג שווא של בטיחות טובה לתרופה הנבדקת. הקושי הטמון בגישה זו הוא שניסוי RCT מצמצם מאוד את יכולתם של החוקרים להטות את התוצאות, כיוון שבשלב שבו הם נחשפים למכלול המלא של הנתונים כבר לא ניתן לשנותם. ללא אפשרות לשלוט בנתונים ישנו קושי רב להעלים תופעות בלתי רצויות באמצעים סטטיסטיים מבלי שהדבר יהיה בולט לעין.

האפשרות האחרונה היא ליצור מצב בו שיעור תופעות הלוואי בקבוצת הביקורת יהיה דומה מאוד לזה שבקבוצת הניסוי. כיוון שבניסוי RCT מייצגת קבוצת הביקורת את "שיעור הבסיס" אליו מושוות קבוצת הניסוי, הרי ששיעור דומה בין הקבוצות מצביע כביכול על כך שתופעות הלוואי שדווחו בקבוצת הניסוי הן תוצאה של "רעש רקע" בלבד ולא נגרמו על ידי התרופה הנבדקת. לטכניקה זו יש שלושה יתרונות מובהקים: היא חוקית למהדרין, היא אפקטיבית מאוד, ויש לה, כמסתבר, גושפנקה מלאה מגופי הרישוי בעולם. כפי שנראה מיד, זוהי בדיוק הדרך שבה מטשטשות יצרניות החיסונים את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי של החיסונים. זוהי אחיזת העיניים עליה מבוססת כל תוכנית החיסונים.

## פלסבו מזויף

אין דרך עדינה לומר זאת: ניסויי חיסונים מתוכננים מראש על מנת לטשטש את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי של החיסון הנבדק. כיצד זה נעשה? במהלך דרשלב: ראשית חיסון מסוג חדש (כלומר, כזה שאין לו תחליף קיים בשוק) נבדק תמיד בניסוי קליני RCT שבו קבוצת הביקורת מקבלת חיסון אחר (או תרכיב דומה לחיסון, ראו בהמשך), ולעולם לא תמיסה ניטרלית (פלסבו). בניסוי

<sup>1</sup> מחקרים מסוג Triple Blind RCT מונעים אפשרות מסוג זה על ידי הסתרת זהות הקבוצות גם בשלב ניתוח התוצאות. מחקרים מסוג זה נדירים יותר ובדרך כלל אינם מבוצעים בניסויים קליניים של חיסונים.

כזה, שבו גם לתרכיב שניתן לקבוצת הביקורת יש תופעות לוואי משל עצמו, נוצר מצג שווא כאילו החיסון הנבדק אינו גורם לתופעות לוואי מעבר ל"שיעור הרקע". בשלב הבא, לאחר שהחיסון כבר נמצא בשימוש וחיסון דור חדש נמצא בתהליך אישור, החיסון החדש נבדק בניסוי RCT כנגד החיסון הקיים בלבד (שוב, לעולם לא כנגד פלסבו). כך, מובטח לכל הגורמים הנוגעים בדבר ששיעורן האמיתי של תופעות הלוואי שגורם החיסון (בין אם בגרסתו המקורית או המשודרגת) לא יימדד לעולם.

מתן חיסון אחר לקבוצת הביקורת בניסוי RCT של חיסון חדש (לגמרי) הוא עיוות מכוון של המונח "פלסבו", שמשמעותו היא תרכיב (או הליך) שאין לו השפעה משמעותית על הפרמטרים הנבדקים בניסוי. כך למשל, בניסוי הבדוק את יעילותו של חיסון חדש, על הפלסבו שמקבלת קבוצת הביקורת להיות ניטרלי ביחס לרמת נוגדני המחלה עברה מיוצר החיסון. אין זה הגיוני לתת לקבוצת הביקורת בניסוי חיסון חדש להפטיטיס C, למשל, תרכיב המגביר (או מקטין) את רמת נוגדני ווירוס ההפטיטיס C בגופו, שכן במקרה זה לא נוכל לחשב את יעילותו האמיתית של החיסון הנבדק בייצור נוגדנים (בהשוואה למצב של אי התחסנות). אלא שזה בדיוק מה שנעשה בהיבט הבטיחות של הניסויים הקליניים של חיסונים חדשים: במקום פלסבו, מקבלת קבוצת הביקורת תרכיב (חיסון אחר) שבהחלט גורם לתופעות לוואי משל עצמו ובשום מקרה לא ניתן לראותו כניטרלי בהקשר זה.

פרקטיקה זו של מתן חיסון מסוג אחר לקבוצת הביקורת בניסוי RCT של חיסון חדש אינה פוגעת בבדיקת יעילותו: יש להניח שלחיסון האחר, הניתן לקבוצת הביקורת, אין כל השפעה על רמת נוגדני המחלה עברה מיוצר החיסון הנבדק, כיוון שמדובר בשתי מחלות שונות. כך למשל, אם נבדקי קבוצת הביקורת בניסוי לחיסון הפטיטיס C מקבלים חיסון פרבנאר, אין לצפות לשינוי ברמת הנוגדנים להפטיטיס C שבגופם. ואולם, לא כך הדבר בהיבט הבטיחות: לחיסון הפרבנאר ישנן תופעות לוואי משלו ועל כן הוא אינו יכול להיחשב כניטרלי בהיבט זה. לפיכך, לא ניתן לחשב את שיעור תופעות הלוואי האמיתי של החיסון הנבדק (הפטיטיס C) מתוך השוואתן לשיעורן בקבוצת הביקורת, כי זו לא קיבלה תרכיב ניטרלי.

העיוות המכוון של מושג הפלסבו בניסויים קליניים של חיסונים חדשים כה רוות, עד שבמקרים רבים מתייחסים החוקרים לתרכיב שקיבלה קבוצת הביקורת במינוח "פלסבו" למרות שמדובר בחיסון אחר שגלוי וברור לנוגעים בדבר

שאינו ניטרלי בהיבט הבטיחות.<sup>15</sup> השימוש ב"פלסבו מזויף" מאפשר לחוקרים לסכם את פרק הבטיחות בניסוי בקביעה שהחיסון החדש "הוכח כבטוח" משום ששיעורן של תופעות הלוואי שלו היה דומה לזה שנצפה בקבוצת הביקורת (על אף שקיבלה חיסון אחר, כמובן). כך למשל, באחד מניסויי חיסון השעלת הארסלולארי (DTaP) היה שיעור האשפוזים בקרב קבוצת הניסוי כ־1 לכל 22 נבדקים. החוקרים כלל לא נתנו את דעתם לנתון מבהיל זה, כיוון שבקבוצת הביקורת – שקיבלה את חיסון השעלת הסלולארי (DTwP) – היה שיעור אשפוז דומה.<sup>16</sup> האם שיעור אשפוז כה גבוה היה הנורמה (קרי, שיעור הרקע) במשתתפי הניסוי, או שהוא נגרם רובו ככולו על ידי החיסונים הנבדקים? רק שימוש בקבוצת ביקורת המקבלת פלסבו (אמיתי) יכול היה לענות על שאלה זאת.<sup>17</sup>

לא ניתן למצוא כל הסבר סביר לפרקטיקה המקובלת בניסויי חיסונים – זו של מתן חיסון אחר לקבוצת הביקורת בניסוי קליני – זולת הרצון לטשטש ולהסתיר את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי של החיסון הנבדק. בדיקתו של חיסון חדש מול פלסבו היא הדרך האמינה, הבטוחה, הפשוטה והזולה ביותר לבצע ניסוי קליני RCT. פלסבו של תמיסת מי מלח (סליין – saline), למשל, הינו תרכיב בטוח, אמין, זמין וזול (בוודאי בהשוואה לחיסון). כיוון שאין לו תופעות לוואי משמעותיות והוא אף אינו מייצר נוגדנים רלוונטיים בגוף הנבדק, הוא מאפשר קבלת "שיעורי רקע" לבטיחות וליעילות כאחד, ועל כן הוא אידיאלי לשימוש בקבוצת הביקורת. חישוב שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי שגורם החיסון הנבדק הופך לפשוט וקל כשקבוצת הביקורת מקבלת סליין. על אף יתרונותיו הברורים כפלסבו מעדיפות יצרניות החיסונים שלא להשתמש בסליין בניסויי חיסונים, והסיבה לכך ברורה.

## כיצד נבדקו חיסוני השגרה של תוכנית החיסונים בישראל?

כעת הגיעה השעה לבחון את האופן שבו נבדקה בטיחותם של חיסוני השגרה לתינוקות הניתנים בישראל. האם אכן "בושלו" הניסויים הקליניים של חיסונים אלו כפי שתואר מעלה? האם נבדקו כנגד פלסבו? האם ידוע שיעור תופעות הלוואי האמיתי שלהם?

על פי תוכנית החיסונים הנוכחית הנהוגה בישראל<sup>k</sup> אמורים כל הילדים לקבל,

<sup>k</sup> נכון לדצמבר 2016.

עד להגיעם לגיל שנתיים, חיסונים כנגד 14 מחלות שונות. הבה ונבדוק כל אחד ואחד מהם.

**חיסון דיפתריה-טטנוס-שעלת (DTaP):** חיסון ה-DTaP ניתן בישראל בקומבינציות שונות (עם/בלי פוליו מומת, Hib והפטיטיס B) והוא מיוצר על ידי שני יצרנים.<sup>18</sup>

בפרק הבטיחות בעלון היצרן של חיסון "המחומשת" (Infanrix-IPV-Hib) של חברת GSK מוזכר ניסוי קליני בו השתתפו 9,000 נבדקים. אין התייחסות לקבוצת ביקורת בניסוי.<sup>19</sup> כלומר, חיסון המחומשת – החיסון המשלב את ה-Infanrix עם מרכיב ה-HBV ומרכיב ה-Hib – לא עבר כל מבדקי בטיחות עם קבוצת ביקורת לפני שאושר לשימוש.

חברת GSK מספקת גם חיסון "משושה" (חיסון המחומשת + הפטיטיס B) בשם Infanrix Hexa.<sup>m</sup> בניסוי הקליני של החיסון "המשושה" קיבלה קבוצת הביקורת ארבעה חיסונים נפרדים: חיסון ה-Infanrix<sup>n</sup> ובנוסף חיסוני הפטיטיס B, פוליו מומת ו-Hib.<sup>20</sup>

וכיצד נבדק חיסון ה-Infanrix עצמו? חיסון זה, הכולל רכיב שעלת א-סלולארי, נבדק לבטיחות בניסוי קליני אל מול חיסון ה-DTP "הישן" (חיסון הדור הקודם בו השתמשו במרכיב שעלת סלולרי) או ללא קבוצת ביקורת.<sup>21</sup> ומה לגבי חיסון ה-DTP "הישן"? למרות שחיסון זה ידוע בכך שגרם לתופעות לוואי חמורות בתינוקות רבים (ולפיכך הוחלף בשלהי שנות ה-90 בחיסון החדש DTaP),<sup>22</sup> הוא מעולם לא נבדק בניסוי קליני מודרני שבו מקבלת קבוצת הביקורת פלסבו אמיתי.<sup>23</sup> החיסון נבדק בשורה של ניסויים בשנות ה-30 וה-40 של המאה ה-20, כשהרעיון של מבדקים קליניים אקראיים, מבוקרים וכפולי סמיות היה עדיין בחיתוליו. במרבית הניסויים הללו לא הייתה קבוצת ביקורת אקראית, והחוקרים הקדישו רק מאמץ מועט לאיסוף מידע לגבי תופעות הלוואי של החיסון.<sup>24</sup>

חיסון ה-Boostrix של חברת GSK – חיסון דיפתריה-טטנוס-שעלת המיועד

<sup>1</sup> חיסון כנגד דיפתריה, טטנוס, שעלת (א-סלולארי), Hib ופוליו מומת. ניתן בד"כ בגילאים 2, 4, 6 ו-12 חודשים.

<sup>m</sup> חיסון כנגד דיפתריה, טטנוס, שעלת, Hib, פוליו מומת והפטיטיס B. ניתן לעיתים בגיל 6 חודשים כתחליף לחיסון "המחומשת".

<sup>n</sup> חיסון נגד דיפתריה, טטנוס ושעלת (א-סלולארי).

לבני נוער, מבוגרים ונשים בהריון – לא נבדק אף הוא כנגד פלסבו. בכל ניסויי הבטיחות הקליניים שלו קיבלה קבוצת הביקורת חיסון אחר.<sup>25</sup> חיפוש באתר [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), מאגר הניסויים הקליניים שבוצעו מאז שנת 2000, מעלה עשרות רבות של תוצאות של ניסויים במשפחת חיסוני ה-Infanrix. אף לא אחד מהם הוא ניסוי RCT שבו קיבלה קבוצת הביקורת פלסבו אמיתי.<sup>26</sup> נסכם: בטיחות חיסוני ה"מחומשת" ו"המשושה" נבדקה כנגד החיסון "המשולש" (DTaP) שבטיחותו נבדקה בניסוי כנגד החיסון המשולש מהדור הקודם (DTwP) ואילו בטיחותו של חיסון זה מעולם לא נבדקה בניסוי RCT עם קבוצת ביקורת המקבלת פלסבו. צב על צב על צב – כל הדרך למטה.

נוסף על חיסוני הדיפתריה-הטטנוס-שעלת של חברת GSK שנסקרו לעיל, מאושרים לשימוש בישראל גם חיסונים דומים של חברת סאנופי-פסטר. חיסון ה-Poliacel (חיסון המחומשת של סאנופי) נבדק בארבעה ניסויים קליניים טרום אישורו. בשניים מהם לא הייתה כלל קבוצת ביקורת ואילו בשניים האחרים קיבלה קבוצת הביקורת קומבינציה של חיסוני DTaP, פוליו מומת ו-Hib.<sup>27</sup> חיסון ה-Pediacel, חיסון מחומשת נוסף של סאנופי, עבר גם הוא ארבעה ניסויים קליניים בתהליך הרישוי שלו. כל הניסויים היו אקראיים ומבוקרים, ובכולם ניתנו לקבוצת הביקורת קומבינציות שונות של חיסוני ה-DTaP או ה-DTwP, לציתים עם חיסונים נוספים במקביל.<sup>28</sup> חיסון ה-DAPTACELL, החיסון "המשולש" (DTaP) של סאנופי עבר מבדקים קליניים בדומה ל-Pediacel (חלקם אותם ניסויים ממש). גם בניסויי חיסון זה קיבלו קבוצות הביקורת חיסונים אחרים (כולל חיסון ה-DTwP).<sup>29</sup> חיסון ה-Adacel (חיסון דיפתריה-הטטנוס-שעלת המיועד לבני נוער, מבוגרים ונשים בהריון) נבדק בשבעה ניסויים קליניים RCT, המוזכרים בעלון היצרן. בשישה מהם קיבלה קבוצת הביקורת חיסון אחר.<sup>30</sup> ככלל, שיעורן של תופעות הלוואי של החיסונים שנסקרו לעיל הושווה תמיד לאלו שנצפו בקבוצות הביקורת (שקיבלו כאמור חיסונים אחרים). כך למשל, במחקר אחד שנערך בשבדיה בראשית שנות ה-90 והשווה ארבעה חיסונים שונים, דווח על שיעור תופעות לוואי חמורות של כ-1 ל-200 מתחסנים (התקפי פרקוסים, אירוע מסכן חיים, התחלה של מחלה כרונית, ועוד). אירועים המוגדרים כ"מונעים התחסנות בעתיד" דווחו בסדר גודל של 1 ל-100 מתחסנים וכ-1 לכל

22 נבדקים אושפו בבית-חולים.<sup>31</sup> כיוון ששיעור המקרים בחיסוני הדור החדש בניסוי היה דומה לזה של חיסון הדור הישן (DTwP) קיבלו החיסונים החדשים אור ירוק.

בשורה התחתונה, אף לא אחד מהמוצרים בשתי משפחות חיסוני ה-DTAP הניתנות בשגרת החיסונים בישראל נבדק בניסוי קליני כנגד קבוצת ביקורת שקיבלה פלסבו.<sup>o</sup>

**חיסון הפרבנאר (Prevnar):** חיסון הפרבנאר מיועד להגן כנגד מספר זנים של חיידק הפנמאוקוק העלול לגרום לדלקת ריאות. חיסון הפרבנאר-13 מגן כנגד 13 זנים של החיידק ואושר לשימוש בישראל החל משנת 2010.<sup>p</sup> החיסון החליף את חיסון "הדור הקודם" שנקרא פרבנאר שהגן כנגד 7 זנים של החיידק. אם כן, כיצד נבדקה בטיחותו של חיסון הפרבנאר-13? עיון בעלון היצרן של החיסון<sup>32</sup> מגלה שהפרבנאר-13 נבדק כנגד חיסון הדור הקודם, פרבנאר. בניסויים אלו דווחו תופעות לוואי חמורות ב-1 מכל 12 תינוקות שקיבלו פרבנאר-13 (8.2% מהנבדקים) ומעט פחות בפרבנאר (7.2%). התופעות החמורות הנפוצות היו דלקת הסימפונות (ברונכיטיס), דלקת המעי (גסטרואנטריטיס) ודלקת ריאות, כולן בשיעור של כ-1% מהמשתתפים.<sup>33</sup> כמה תינוקות בניסוי היו לוקים בתופעות חמורות אילו לא היו מחוסנים כלל? את זאת אין לדעת כיוון שניסויי הפרבנאר-13 בתינוקות לא כללו קבוצת ביקורת שקיבלה פלסבו. באופן לא מפתיע, שיעורן של תופעות הלוואי של הפרבנאר-13 היה דומה בדרך כלל (אם כי מעט גבוה יותר) לשיעורן בחיסון הדור הקודם (הפרבנאר), ולפיכך הוכרז החיסון כ"בטוח". אם כן, ראינו שצב הפרבנאר-13 עומד על צב הפרבנאר. ועל מה עומד צב הפרבנאר עצמו? התשובה: על צב אחר, העומד בעצמו באוויר, כפי שנראה מיד. בטרם אושר לשימוש עבר הפרבנאר ניסוי קליני גדול שנערך בארה"ב. הניסוי כלל קבוצה של כ-17,000 תינוקות שקיבלו את החיסון הנבדק וקבוצה דומה בגודלה שחבריה קיבלו... חיסון כנגד חיידק המנינגוקוק.<sup>34</sup> עיון במאמר שדיווח על תוצאות הניסוי מגלה שכ-1000 ממשתתפי קבוצת החיסון והביקורת

<sup>o</sup> לשם הקיצור הסקירה אינה כוללת את כל החיסונים מבוססי ה-DTAP שבשימוש בישראל. עם זאת, גם המוצרים שלא נסקרו לא נבדקו בניסוי קליני כנגד קבוצת ביקורת שקיבלה פלסבו.

<sup>p</sup> חיסון הפרבנאר-13 ניתן בשגרה לתינוקות בישראל בגיל 2, 4 ו-12 חודשים.



אושפזו (כ־1 מכל 35 תינוקות), וכ־1 מתוך 16 הגיע למיון בתוך 30 יום מקבלת החיסון.<sup>35</sup> חברת Wyeth, יצרנית הפרבנאר, לא רצתה כפי הנראה לקחת "סיכונים" מיותרים, ועל כן נתוני הבטיחות נאספו מנבדקים שקיבלו במקביל לחיסון הנבדק גם חיסון DTaP או DTaP. מתן החיסון הנבדק במקביל לחיסונים אחרים מערפל עוד יותר את משמעותן של התוצאות, כיוון שלא ניתן לייחס את תופעות הלוואי המדווחות בניסוי לחיסון ספציפי.

ומה לגבי אותו חיסון מנינגוקוק שקיבלה קבוצת הביקורת בניסוי? בשנת 1998, עת נערך הניסוי, לא הייתה קיימת אלטרנטיבה לחיסון הפרבנאר בתוכנית החיסונים האמריקאית ועל כן לא הייתה כל בעיה אתית לתת לקבוצת הביקורת פלסבו (למשל, סליין). למרות זאת, בחרה היצרנית את חיסון המנינגוקוק עבור קבוצת הביקורת, על אף שחיסון זה הוגדר באותה העת כ"ניסיוני", היות ועדיין לא השלים את תהליכי הרישוי בארה"ב.<sup>36</sup> מדוע, אפוא, קיבלה קבוצת הביקורת בניסוי הפרבנאר חיסון מסוג אחר לגמרי (ועוד חיסון המוגדר כ"ניסיוני") ולא פלסבו?

**חיסון הפטיטיס B:** חיסון Sci-B-Vac הוא חיסון הפטיטיס B המיוצר על ידי חברה ישראלית ונמצא בתוכנית החיסונים בישראל כבר מספר שנים.<sup>9</sup> בניסויי שלב 3, נבדק החיסון בתינוקות בשני ניסויים קליניים מבוקרים קטנים (אך לא כפולי סמיות) מול חיסון ההפטיטיס B המתחרה (Engerix) של חברת GSK.<sup>37</sup> גם חיסון ה־Engerix עצמו ניתן בשגרה לתינוקות בישראל. כיצד נבדק חיסון זה? עלון היצרן של החיסון מספק תשובה לקוננית: "שיעור תופעות הלוואי המקומיות והמערכתיות [בניסוי הקליני] היה דומה לזה שבחיסוני הפטיטיס B מבוססי פלסמה".<sup>38</sup> כלומר, שיעור תופעות הלוואי של ה־Engerix הושווה לזה של מוצר עם תכלית דומה (חיסון פלסמה), אך שאופן פעילותו והרכבו שונה לחלוטין ועל כן לא ממש בר השוואה.<sup>1</sup>

חיסון הפטיטיס B נוסף הניתן בתוכנית החיסונים בישראל הוא חיסון ה־Twinrix, חיסון משולב של הפטיטיס A ו־B. חיסון זה (גם הוא של חברת GSK) נבדק בניסויים קליניים מול קבוצת ביקורת שקיבלה את חיסוני ההפטיטיס A ו־

<sup>9</sup> חיסון הפטיטיס B ניתן בישראל ביום הלידה, בגיל חודש ובגיל 6 חודשים.  
<sup>1</sup> "חיסון פלסמה" נוצר על ידי בידוד אנטיגן הווירוס מפלסמה (דם) של אדם שהוא נשא כרוני להפטיטיס B, והחלשתו (inactivation) באמצעות פורמלדהיד, חום, ועוד.

B הבדידים של החברה (Havrix ו־Engerix, בהתאמה).<sup>39</sup> אם כן, ניתן לראות, שגם בטיחותם של שלושת חיסוני ההפטיטיס B הניתנים בשגרת החיסונים בישראל<sup>40</sup> לא נבדקה בניסוי קליני מבוקר שבו קבוצת הביקורת מקבלת פלסבו. גם כאן חוזר הדפוס המוכר של "צבים כל הדרך למטה".

**חיסון הפטיטיס A:** שני חיסונים להפטיטיס A ניתנים בשגרת החיסונים בישראל:<sup>5</sup> חיסון ה־Havrix של חברת GSK וחיסון ה־Vaqta של חברת מרק (MSD).<sup>41</sup>

חיסון ה־Havrix של GSK עבר ניסוי רחב היקף בתאילנד (מעל 40,000 נבדקים) בו קיבלה קבוצת הביקורת את חיסון ההפטיטיס B של החברה (Engerix). בשלושה ניסויים אחרים קיבלה קבוצת הניסוי את חיסון ה־Havrix יחד עם חיסון אחר וקבוצת הביקורת מספר חיסונים אחרים (MMR, אבעבועות־רוח, עוד).<sup>42</sup>

גם בגזרת חיסון ה־Vaqta של חברת מרק אין הפתעות. על פי מסמכי הרישוי של ה־FDA החיסון עבר שני ניסויים קליניים:<sup>43</sup> בראשון ("מונרו") לא הייתה קבוצת ביקורת ובשני החיסון ניתן במקביל לחיסונים אחרים וללא קבוצת ביקורת! בעלון היצרן של החיסון מוזכרים מספר מחקרים, אך אף לא אחד מהם כלל קבוצת ביקורת שקיבלה פלסבו. מעניין לראות שבניגוד למה שנכתב במסמך הרישוי של ה־FDA, מציין עלון היצרן שבמחקר "מונרו" קיבלה קבוצת הביקורת "פלסבו". עיון מעמיק יותר מגלה שאותו "פלסבו" כלל את אדג'ובנט<sup>4</sup> האלומיניום של החיסון<sup>44</sup> ובדיקה נוספת מגלה שהוא כלל גם את החומר המשמר תימרוסל (חומר המבוסס על כספית שהוצא ממרבית החיסונים בתחילת שנות ה־2000).<sup>45</sup> שניהם, כמובן, חומרים הרחוקים מלהיות אינרטיים (פאסיביים).

**חיסון חצבת, חזרת, אדמת ואבעבועות־רוח (MMRV):** במדינת ישראל

<sup>5</sup> חיסון הפטיטיס A ניתן בישראל בגיל 18 חודשים ובגיל שנתיים.  
<sup>1</sup> תופעות הלוואי בניסוי השני הושוו לקבוצת ביקורת "היסטורית", כלומר, לתוצאותיו של ניסוי בחיסון אחר. כזכור, טכניקה זו, אינה קבילה מדעית כיוון שהיא נוגדת את עיקרון האקראיות של ניסוי קליני RCT.  
<sup>4</sup> אדג'ובנט (Adjuvant) הוא חומר הקיים בחלק מהחיסונים שתפקידו לעורר את המערכת החיסונית להגיב בעוצמה למרכיב החיסוני (האנטיגני).

רשומים שני חיסוני הצבת-חזרת-אדמת<sup>v</sup>: חיסון משולש (MMR), הצבת-חזרת-אדמת) הנקרא Priorix וחיסון מרובע (MMRV), הצבת-חזרת-אדמת-אבעבועות-רוח) הנקרא Priorix-Tetra. שניהם מיוצרים על ידי חברת GSK.<sup>46</sup>

עלון היצרן של חיסון ה-Priorix-Tetra מציין שלחיסון נערכו שישה ניסויים קליניים. בחמישה מתוכם קיבלה קבוצת הביקורת קומבינציה של חיסון הדור הקודם Priorix וחיסון אבעבועות-רוח במנה בודדת. הניסוי השישי נועד לבחון את יעילותן של צורות שונות של זריקה, כך שגם קבוצת הניסוי וגם הביקורת קיבלו את חיסון ה-Priorix-Tetra.<sup>47</sup>

בדיקות הבטיחות של חיסון ה-MMRV (Priorix-Tetra) התבססו על חיסון ה-MMR (Priorix). כיצד נבדק חיסון ה-Priorix? עלון היצרן<sup>48</sup> מקמץ בפרטים ומוסר רק שהחיסון נבדק בתשעה ניסויים קליניים ושהתוצאות שהושגו היו דומות לאלו של חיסון MMR "אחר" שנבדק בשמונה ניסויים קליניים. האם שני החיסונים נבדקו זה מול זה? מה שמו של אותו חיסון "אחר"? את זאת אין אנו יודעים. נראה שלחברת GSK יש סיבה טובה להחזיק את הקלפים צמוד לחזה.

**חיסון הפוליו החי-מוחלש (bOPV):** מראשית שנת 2014 הוחזר חיסון הפוליו המוחלש לשגרת החיסונים בישראל. החיסון, המיוצר על ידי חברת GSK, מכסה שני זנים של וירוס הפוליו ונקרא "Polio Sabin 1 and 3". חיסון זה מבוסס על חיסון הדור הקודם התלת זני הנקרא "Polio Sabin" (OPV). אין כל תיעוד מוכר לניסויים קליניים שעברו שני החיסונים. ניסויים קליניים אינם מוזכרים כלל גם בעלון היצרן.<sup>49</sup> במקרה של חיסון הפוליו החי-מוחלש של GSK – אין אפילו צב אחד לעמוד עליו.

## מקריות גרידא או כוונת מכוון?

כפי שניתן לראות, אפוא, אף לא אחד מחיסוני התינוקות בתכנית החיסונים בישראל שנסקרו מעלה נבדק לבטיחותו בניסוי קליני בו קבוצת הביקורת מקבלת פלסבו. כל החיסונים שסקרנו, שמאות אלפי מנות מהם ניתנות בישראל בכל שנה, נבדקו בניסויים בהם לא נכללה קבוצת ביקורת או שקבוצת הביקורת קיבלה חיסון אחר.

האם זוהי מקריות גרידא שאף לא אחד מחיסונים אלו נבדק בניסוי קליני

<sup>v</sup> חיסון ה-MMRV (או ה-MMR) ניתן בישראל בגיל שנה ושוב בכיתה א'.

כנגד פלסבו? האם זוהי יד המקרה בלבד שניסויי חיסונים מתוכננים מראש כך שלא תהיה אפשרות לחשב את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי שלהם? קשה להאמין.

כפי שהוזכר מעלה, ישנו היגיון מסוים בבדיקת בטיחותו של חיסון "דור חדש" מול החיסון הנוכחי – השיקול האתי של אי מניעת טיפול קיים ומוכח מהנבדקים – אבל מהו ההיגיון ביצירת שרשרת ניסויים (צב על צב על צב) שכולה מרחפת באוויר? ומה ההיגיון בעריכת ניסוי לחיסון חדש שבו קבוצת הביקורת מקבלת חיסון מסוג אחר לגמרי? האם היה זה מתקבל על הדעת לערוך ניסוי בטיחות לסוג חדש של סיגריות שבו קבוצת הביקורת מעשנת... סוג אחר של סיגריות?

כך או כך, בין אם הפרקטיקה הזו אתית ובין אם לאו, התוצאה בעינה עומדת: שיעור תופעות הלוואי האמיתי של חיסוני השגרה בישראל, כפי שנבדק בניסויים הקליניים טרום אישורם, אינו ידוע.

כל זה חמור מספיק. חמור מאוד. אבל כפי שנראה מיד, הדברים עוד גרועים אף יותר. ניסויי הבטיחות של חלק מחיסוני השגרה מהווים הפרה חמורה ובוטה של כללי האתיקה הרפואית. כשקבוצת הביקורת בניסוי חיסון מקבלת חיסון אחר, גם אם הדבר נעשה על מנת לטשטש את שיעורן של תופעות הלוואי של החיסון הנבדק, הרי לפחות הנבדקים מקבלים תרכיב שיש בו כדי להועיל להם. ישנו איזון מסוים בין צד התועלת לנבדק (הגנה ממחלה) ובין העלות (תופעות לוואי אפשריות). אך בניסויי חיסוני הרוטהוירוס, כפי שנראה מיד, הופר איזון זה ברגל גסה.<sup>50</sup>

## ניסויי חיסון הרוטהוירוס

תכנון הניסויים הקליניים של חיסוני הרוטטק (RotaTeq) והרוטריקס (Rotarix) היה מאתגר במיוחד עבור היצרניות (חברות מרק ו-RGSK, בהתאמה). לא רק שהחיסון הראשון ממשפחת הרוטהוירוס (RotaShield) הורד מהמדפים<sup>50</sup> לאחר שהתגלה שהוא מגביר באופן משמעותי בעיה חמורה בתינוקות הנקראת "התפשלות המעי"<sup>x</sup>, אלא שבנוסף, ניצבה בפניהם בעיה חמורה לא פחות: אין

<sup>50</sup> וגם בניסויי חיסון הפפילומה (חיסון סרטן צוואר הרחם) שבו נעסוק בספר הבא בסדרה.  
<sup>x</sup> התפשלות המעי (Intussusception) מצב שבו חלק מהמעי נבלע בתוך חלק אחר הסמוך לו. מצב זה עלול לגרום לחסימת מעיים, ולעיתים אף דורש התערבות ניתוחית.

בנמצא חיסון מתאים לתת לקבוצת הביקורת בניסוי.

חיסון הרוטהוירוס ניתן בטיפות לפה ומתן חיסון בזריקה לקבוצת הביקורת בניסוי אינו אפשרי כיוון שהוא נוגד את עיקרון הסמיות (קל להבחין מי משתייך לקבוצת הניסוי ומי לקבוצת הביקורת). קושי נוסף היה שהניסויים הקליניים בחיסוני הרוטה החלו מספר שנים לאחר שהופסק השימוש במדינות המערב בחיסון היחיד שניתן עד אז דרך הפה – חיסון הפוליו המוחלש (OPV).<sup>1</sup> לפיכך, לא היה בנמצא חיסון אחר הניתן דרך הפה, ושאליו "ניתן להשוות" את חיסוני הרוטה.

אפשרות נוספת הייתה לתת לקבוצת הביקורת כמה טיפות של נוזל ניטראלי, תמיסת מי סוכר, למשל.<sup>2</sup> תמיסה זו היא בטוחה, זולה, נוחה לשימוש ואידיאלית למטרה של בחינת יעילות החיסון ובטיחותו. כיוון שמדובר בניסוי חיסון חדש לגמרי שאין עבורו תחליף קיים, אין גם כל סיג אתי להשתמש בה.

כיצד, אפוא, בחרו לנהוג יצרניות חיסון הרוטהוירוס? מצד אחד לא עמד לרשותן חיסון זמין לשימוש בקבוצת הביקורת, ומהצד השני לא הייתה כל מניעה להשתמש בחומר זול, זמין ויעיל כמו מי סוכר. בחינה ראשונית של רישום הניסויים הקליניים שנערכו לחיסוני הרוטהוירוס מעלה שקבוצות הביקורת בניסויי הרוטסק והרוטריקס קיבלו... פלסבו.<sup>51</sup> האם מדובר בחריגה ראשונה מהכלל הקדוש של התעשייה שחיסונים לעולם אינם נבדקים כנגד פלסבו אמיתי? האם ניסויי חיסון הרוטהוירוס היו הראשונים לספק מידע אמין ורלוונטי לגבי כמות תופעות הלוואי שגורם החיסון הנבדק? התשובה, למרבה הצער, היא "לא ולא".

עיון באחד ממסמכי הרישוי שהוגש על ידי חברת GSK ל-FDA<sup>52</sup> מלמד שה"פלסבו" שקיבלה קבוצת הביקורת בניסוי העיקרי של הרוטריקס (שכלל כ-63,000 תינוקות) אינו אלא תרכיב זהה לתרכיב החיסון ללא המרכיב האנטיגני שבו.<sup>aa</sup> תרכיב כזה, חיסון-ללא-אנטיגן, מתאים בהחלט לצורך בדיקת יעילות החיסון, וזאת מכיוון שאין לו כל אפקטיביות ביצירת נוגדנים לרוטהוירוס. עם זאת, בפן הבטיחות מדובר בתרכיב פוטנטי שתופעות הלוואי שלו צפויות להיות

במידה ומצב זה אינו מטופל הוא עלול אף להביא למוות.

<sup>y</sup> וזאת לאחר שנתגלה שחיסון זה גורם לשיתוק בחלק קטן של המתחסנים.

<sup>z</sup> אפשרות נוספת היא שימוש בתמיסת מי מלח הדומה לסלין.

<sup>aa</sup> האנטיגן בחיסון הוא החומר היוצר את התגובה החיסונית הרצויה. מורכב בד"כ מחלקיקי ווירוס/חידק מוחלש או מומת.

דומות למדי לאלו של החיסון הנבדק.

ומה כלל ה"פלבסבו" בניסוי חיסון הרוטטק של חברת מרק? זו שאלה שלא קל לענות עליה כיוון שתכולתו נמחקה ממסמך הרישוי שהגישה החברה ל-FDA.<sup>53</sup> נראה שתכולת הפלבסבו בניסוי היא סוד מסחרי של חברת מרק, מה שמרמז שתכולתה הייתה דומה לזו של החיסון הנבדק. בדיקה נוספת מעלה שלהנחה זו יש ביסוס: בניסוי קליני אחר של חיסון הרוטטק שערכה החברה קיבלה קבוצת הביקורת את תרכיב החיסון ללא האנטיגן, בדומה לנבדקי קבוצת הביקורת בניסוי הרוטריקס.<sup>54</sup>

הפוטנטיות של התרכיב שקיבלה קבוצת הביקורת באה לידי ביטוי בתופעות הלוואי שנצפו בניסויים. בניסוי הרוטריקס כ-1 מכל 30 נבדקים בקבוצת הביקורת חווה תופעת לוואי שהוגדרה כ"חמורה" (שיעור אף גבוה במעט מזה שנצפה בקבוצת הניסוי) ושיעור דומה אושפז בבית-חולים. בנוסף, 16 תינוקות לקו בהתפשלות המעי ר-43 תינוקות נפטרו.<sup>55</sup> בניסוי הרוטטק נרשמו שיעורים דומים בקבוצת הביקורת: תופעות לוואי חמורות דווחו ב-1 מכל 40 נבדקים, 15 לקו בהתפשלות המעי ו-20 תינוקות נפטרו.<sup>56</sup>

השימוש במילה "פלבסבו" עבור תרכיב החיסון ללא האנטיגן יוצר מצג שווא כאילו מדובר בחומר נטול תופעות לוואי. מכאן ואילך, כל התייחסות בכתובים לאותם ניסויים קליניים של חיסוני הרוטהזירוס תסתמך על הניטרליות כביכול של התרכיב. כך למשל, בעלון היצרן של חיסון הרוטריקס נכתב ביחס לתופעת הלוואי של התפשלות המעי: "לא נצפה סיכון מוגבר להתפשלות המעי בניסוי הקליני לאחר מתן רוטריקס בהשוואה לפלבסבו."<sup>57</sup> (הניסוי המדובר הוא אותו הניסוי שהוזכר מעלה. ישנן דוגמאות רבות נוספות).<sup>58</sup> וזאת, כמובן, ללא כל התייחסות לשאלה מה כלל אותו "פלבסבו".

יצרניות חיסוני הרוטהזירוס הצליחו למצוא פתרון יצירתי לבעיה שעמדה בפניהם. קבוצת הביקורת בניסויים קיבלה תרכיב דומה לחיסון, ובהתאם שיעור תופעות הלוואי בה, כפי שהיה ניתן לצפות, לא חרג משמעותית משיעורן בקבוצת הניסוי. בניסויי חיסון הדור הבא של הרוטהזירוס הן כבר יוכלו לתת לקבוצת הביקורת את החיסונים הקיימים בתור "פלבסבו", תוך שימוש בטיעון הרגיל "שבטיחותם כבר הוכחה ופרופיל הבטיחות שלהם כבר ידוע".

אבל אליה וקוץ בה.

החריגה מ"הפרוטוקול" המקובל של ניסויי החיסונים גבתה מחיר כבד, ללא

שום סיבה או צורך, מהתינוקות שנכללו בקבוצת הביקורת בניסוי, ומדגימה – למי שזקוק להדגמה – שהמערכת האמונה על בריאות הציבור מוכנה לדרוס ברגל גסה את הקוד האתי הרפואי בכדי לשמר את מראית העין של בטיחות החיסונים.

## ניסויים לא אתיים

כפי שכבר הוזכר, ניסויים קליניים בילדים חייבים לעמוד בסטנדרטים אתיים גבוהים במיוחד. הפרוצדורה שעוברים משתפי הניסוי חייבת לאזן בין התועלת והסיכון הצפויים לנבדק. במידה ואין לילד הנבדק כל תועלת צפויה, הנזק שעלול להיגרם לו חייב להיות "מינימלי" או "מעט מעל המינימלי", ובשום מקרה אסור לו לגרום לנזק קבוע או בלתי הפיך. בנוסף, הסיכון הכרוך בפרוצדורה חייב להיות מוכר וידוע.<sup>59</sup>

והנה, בניסויי חיסון הרוטהוירוס קיבלו משתפי קבוצת הביקורת תרכיב שאין בו עבורם כל תועלת אך הסיכונים בו משמעותיים מאוד. לתרכיב החיסון ללאהאנטיגן לא יכולה להיות כל אפקטיביות במניעת תחלואה ברוטהוירוס כיוון שהאנטיגן, החומר המעודד תגובה חיסונית לוירוס, הוצא ממנו. מנגד, לתרכיב, הכולל את שאר מרכיבי החיסון, יש בהחלט פוטנציאל משמעותי לגרימת נזק, כפי שהודגם בניסויים עצמם (כזכור, אחד מכל 40-30 נבדקים בקבוצת הביקורת בניסוי חווה תופעת לוואי חמורה). בנוסף, הסיכון הגלום בתרכיב שניתן לקבוצת הביקורת לא היה ידוע מראש כיוון שהוא יוצר במיוחד עבור ניסויי החיסון ולא נוסה קודם לכן בניסויים קליניים, ועל כן לא נצבר ידע מספיק לגבי בטיחותו.

אם כן, ניסויי חיסון הרוטהוירוס מהווים הפרה בוטה של הקוד האתי של ניסויים קליניים בילדים: עשרות אלפים ילדים קיבלו תרכיב חסר ערך לחלוטין עבורם, שבטיחותו אינה ידועה ושתופעות הלוואי שלו עשויות להיות (והיו בפועל) קשות ובלתי חולפות.

החריגה החמורה מכללי האתיקה (והמוסר הטבעי) בולטת עוד יותר על רקע העובדה שלא הייתה כל סיבה הגיונית לתת את תרכיב החיסון ללאהאנטיגן לקבוצת הביקורת, זולת הרצון לטשטש את שיעור תופעות הלוואי של החיסון הנבדק. אין שום היגיון או תועלת מדעיים בצעד זה כיוון שמתן פלסבו אמיתי – כמה טיפות של מי סוכר או מי מלח – היה משיג תוצאות טובות הרבה יותר. לא רק שבמי סוכר אין כל סכנה בריאותית אלא, כפי שכבר הוזכר, ניתן היה

לחשב את יעילות החיסון ללא כל בעיה (מתוך השוואה לקבוצת הניסוי), ויתרה מכך, ניתן היה לקבל אומדן אמיתי של שיעור תופעות הלוואי שגורם החיסון הנבדק.

השאלות הקשות שמעלה האופן בו בוצעו ניסויי חיסון הרוטהוירוס<sup>bb</sup> אינן מוטלות לפתחי היצרניות בלבד. תהליך אישור החיסון מנוהל על ידי ה-FDA ותכנון הניסויים הספציפי עבר את אישורו. החיסון קיבל גם את אישור ה-CDC ורשויות הבריאות במדינות רבות בעולם (כולל ישראל), וכל זאת למרות שניסויי החיסון סיכנו ללא כל צורך עשרות אלפי ילדים, גרמו לנזקים חמורים במאות מהם ולעשרות מקרי מוות מיותרים.

"הצהרת הלסינקי" היא קוד אתי המסדיר את כללי ההתנהלות של ניסויים בבני אדם. ההצהרה פותחה עבור הקהילה הרפואית-מדעית על ידי "איגוד הרפואה העולמי", והיא נחשבת לאבן הפינה של תחום האתיקה של המחקר הרפואי. הצהרת הלסינקי אינה מותירה ספק באשר לחוסר האתיקה שבניסויי הרוטהוירוס:

*"רופאים אינם יכולים להיות מעורבים במחקר הכולל נבדקים בני-אנוש אלא אם הם בטוחים שהסיכונים נאמדו בצורה משביעת רצון ושניתן לשלוט בהם באופן מספק. כשהסיכונים גוברים על התועלת הפוטנציאלית [...] על הרופאים לבחון האם להמשיך במחקר, לשנותו או לעצרו לאלתר. [...]"*

*נבדק פוטנציאלי בניסוי שאינו יכול לתת הסכמה מדעת (informed consent) [...] אינו יכול להיכלל במחקר שאין בו סבירות לתועלת עבורו אלא אם [...] המחקר כרוך בסיכון ונטל מינימליים.<sup>60</sup>"*

גם "קוד נירנברג", קוד האתיקה הרפואי שנוצר על מנת לשפוט את הרופאים הנאציים במשפטי נירנברג בסוף שנות ה-40 של המאה ה-20 (והמהווה את המסד עליו נבנתה הצהרת הלסינקי), קובע ש"ניסוי [רפואי] צריך להיערך באופן שימנע כל פגיעה או סבל פיזיים או מנטאליים שלא לצורך (unnecessary)".<sup>61</sup> כך קבעה גם ועדה של ארגון הבריאות העולמי (WHO) שבחנה לאחרונה את נושא השימוש בפלסבו בניסויים קליניים.<sup>62</sup>

תהפכו בדבר כמה שתהפכו, לא תוכלו למצוא כל הסבר מספק לאופן ההתנהלות של הגורמים האחראיים בניסויי חיסון הרוטהוירוס, זולת השאיפה

<sup>bb</sup> דבר דומה קרה גם בניסויי חיסון הפפילומה.



לסייע ליצרניות לטשטש ולהסתיר את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי של החיסון.

## הניסויים הקליניים של חיסוני השגרה – טבלה מסכמת

הטבלה להלן מסכמת את התרכיבים אותם קיבלו קבוצות הביקורת בניסויים הקליניים (שלב 3) שעברו חיסוני השגרה לתינוקות הנכללים בתוכנית החיסונים בישראל.

טבלה 1: קבוצת הביקורת בניסויים הקליניים (שלב 3) שעברו חיסוני השגרה לתינוקות

בישראל

שם המחלה	החיסון	קבוצת הביקורת בניסויים קליניים שלב 3
דיפתריה-טטנוס-שעלת (עם/בלי פוליו מומת ו-Hib)	Infanrix-IPV-Hib (מחומשת: דיפתריה-טטנוס-שעלת-פוליו-Hib)	עלון היצרן לא מזכיר ניסוי קליני עם קבוצת ביקורת.
	Infanrix Hexa (מחומשת + הפטיטיס B)	קבוצת הביקורת קיבלה ארבעה חיסונים נפרדים: חיסון ה-Infanrix ובנוסף חיסוני הפטיטיס B, פוליו מומת ו-Hib.
	Infanrix (דיפתריה-טטנוס-שעלת)	נבדק מול קבוצת ביקורת שקיבלה את ה-DTP (דור קודם) או ללא קבוצת ביקורת.
	DTP (דיפתריה-טטנוס-שעלת)	חיסון הדור הקודם. פותח בשנות ה-30 וה-40 של המאה ה-20. מעולם לא נבדק בניסוי RCT מול קבוצת ביקורת המקבלת פלסבו אמיתי.
	Boostrix (דיפתריה-טטנוס-שעלת לבני נוער ומבוגרים)	בכל ניסויי הבטיחות הקליניים שלו קיבלה קבוצת הביקורת חיסון אחר.
	Poliacel (מחומשת)	נבדק בארבעה ניסויים קליניים: בשניים מהם לא הייתה כלל קבוצת ביקורת ואילו בשניים האחרים קיבלה קבוצת הביקורת קומבינציה של חיסוני DTaP, פוליו מומת ו-Hib.
	Pediaceal (מחומשת)	קבוצת הביקורת בניסויים קיבלו קומבינציות שונות של חיסוני ה-DTaP או ה-DTwP, ולעיתים גם חיסונים נוספים במקביל.
	DAPTACELL (דיפתריה-טטנוס-שעלת)	קבוצת הביקורת בניסויים קיבלו חיסונים אחרים.

<p>נבדק בשבעה ניסויים קליניים RCT, המוזכרים בעלון היצרן. בשישה מהם קיבלה קבוצת הביקורת חיסון אחר</p>	<p>Adacel (דיפתריה-טטנוס-שעלת לבני נוער ומבוגרים)</p>	
<p>נבדק מול קבוצת ביקורת שקיבלה פרבנאר.</p>	<p>פרבנאר 13</p>	<p>פנמאוקוק</p>
<p>נבדק מול קבוצת ביקורת שקיבלה חיסון מנינגוקוק ניסיוני.</p>	<p>פרבנאר (7 זנים)</p>	
<p>נבדק בתינוקות בשני ניסויים קליניים מבוקרים קטנים (אך לא כפולי סמיות) מול חיסון ההפטיטיס B המתחרה (Engerix).</p>	<p>Sci-B-Vac</p>	<p>הפטיטיס B</p>
<p>שיעור תופעות הלוואי שלו השווה לזה של חיסון מהדור הקודם (חיסון פלסמה),</p>	<p>Engerix</p>	
<p>נבדק בניסויים קליניים מול קבוצת ביקורת שקיבלה את חיסוני ההפטיטיס B ו-A הבדידים.</p>	<p>Twinrix</p>	
<p>קבוצת הביקורת בניסוי העיקרי קיבלה חיסון הפטיטיס B. בשלושה ניסויים אחרים קיבלה קבוצת הביקורת מספר חיסונים אחרים (MMR, אבעבועות־רוח, עוד).</p>	<p>Havrix</p>	<p>הפטיטיס A</p>
<p>בניסוי אחד לא הייתה קבוצת ביקורת (לפי מסמך אחר קיבלה קבוצת הביקורת בניסוי תרכיב שכלל אלומיניום ותימרוסל), ובשני החיסון ניתן במקביל לחיסונים אחרים וללא קבוצת ביקורת.</p>	<p>Vaqta</p>	
<p>לחיסון נערכו שישה ניסויים קליניים. בחמישה מתוכם קיבלה קבוצת הביקורת קומבינציה של חיסון הדור הקודם Priorix וחיסון אבעבועות־רוח במנה בודדת. בניסוי השישי קיבלה קבוצת הביקורת את חיסון ה-Priorix-Tetra עצמו.</p>	<p>Priorix-Tetra</p>	<p>חצבת, חזרת, אדמת ואבע'־רוח</p>
<p>עלון היצרן מציין רק שהחיסון נבדק בתשעה ניסויים קליניים ושהתוצאות שהושגו היו דומות לאלו של חיסון MMR "אחר".</p>	<p>Priorix</p>	
<p>החיסון מבוסס על חיסון הדור הקודם התלת זני הנקרא "Polio Sabin" (OPV). אין כל תיעוד מוכר לניסויים קליניים שעברו שני החיסונים.</p>	<p>bOPV</p>	<p>פוליו</p>
<p>קבוצת הביקורת בניסוי קיבלה, ככל הנראה, את החיסון ללא־האנטיגן (תכולת התרכיב שניתן נמחקה ממסמכי הרישוי שהוגשו ל-FDA).</p>	<p>רוטק</p>	<p>רוטה-וירוס</p>

קבוצת הביקורת בניסוי קיבלה את החיסון ללא-האנטיגן.	רוטריקס	
---	---------	--

## טענות הנגד

בחינת עלוני היצרן ומסמכי הרישוי באתר ה-FDA מגלה שאף לא אחד מחיסוני השגרה בישראל נבדק כנגד פלסבו אמיתי. אין זה סביר שלפתע פתאום יצוץ לו תיעוד של ניסויים קליניים סודיים שבוצעו לחיסוני השגרה ושכללו פלסבו (אמיתי) לקבוצת הביקורת. אף אין זה סביר שתימצא פתאום דרך פלאית לחשב את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי של חיסון מתוך השוואה לשיעורי רקע באוכלוסייה או לקבוצת ביקורת שקיבלה חיסון אחר. אין גם כל דרך להצדיק מתן חיסון ללא-אנטיגן לתינוקות בקבוצת הביקורת במקום תרכיב ניטרלי וחסר תופעות לוואי.

עם זאת, כיוון שהטיעון לגבי האופן בו נבדקת בטיחות החיסונים טרום אישורם מערער את יסודותיו של תחום החיסונים כולו, עולות וצפות מדי פעם טענות נגד מקרב אלו המנסים לשמר את המיתוס של "החיסון בטוח ויעיל". הפופולאריות שבהם יידונו להלן.

**"אין זה אתי שלא לתת לקבוצת הביקורת חיסון אחר"** – פרקטיקה זו, לפיה חיסונים נבדקים תמיד כנגד חיסונים אחרים, יוצרת בדיוק את המצב של "צבים כל הדרך למטה", בו אין אפילו חיסון אחד שניתן לחשב עבורו את השיעור האמיתי של תופעות הלוואי שהוא גורם. למעשה, ההיפך הוא הנכון: אין זה אתי שלא לבצע לחיסון לכל הפחות ניסוי אחד שממנו אפשר לאמוד בצורה אמינה את תופעות הלוואי שהוא גורם, כיוון שכל חיסון חייב לעבור בדיקות בטיחות יסודיות ומקיפות לפני אישורו.

כפי שהוזכר בפרק, כללי האתיקה הרפואית בהחלט מאפשרים לתת פלסבו לקבוצת הביקורת בניסוי של חיסון חדש לגמרי, כלומר, חיסון שאין עבורו תחליף קיים ולבצע ניסוי משולש במקרה של חיסון "דור חדש" (חיסון דור חדש, חיסון קיים ופלסבו).

ונקודה קטנה לסיום: אם אין זה אתי שלא לתת לקבוצת הביקורת חיסון אחר, הרי זה בוודאי עוד פחות אתי לתת לה את תרכיב החיסון ללא-האנטיגן, כפי שנעשה בניסויי חיסון הרוטהוירוס.

**"כשבדקים בניסוי חיסון 'דור חדש' אין זה אתי שלא לתת לקבוצת הביקורת את החיסון הקיים" – טענה זו דומה לטענה הקודמת אך מתמקדת בחיסון "דור חדש". יש בהחלט היגיון בבדיקת בטיחות חיסון "דור חדש" מול החיסון הקיים, אך אם החיסון הקיים לא נבדק בעבר מול פלסבו, הרי מדובר שוב בתרחיש של "צבים כל הדרך למטה", כלומר אין כל מידע ממנו ניתן לאמוד את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי להן גורם החיסון הנבדק.**

הפתרון למצב זה הוא עריכתו של ניסוי משולש (חיסון דור חדש, חיסון קיים ופלסבו), המאפשר הערכת בטיחותו של החיסון החדש בהשוואה לחיסון הקיים, נוסף על מדידת שיעורן האבסולוטי של תופעות הלוואי שלו (באמצעות השוואה לפלסבו). ניסוי מעין זה לא בוצע עבור אף לא אחד מחיסוני השגרה לתינוקות.

**"מספיק לבדוק חיסון בניסוי מול חיסון אחר ששיעור תופעות הלוואי שלו נקבע בניסוי קודם (או ששיעור תופעות הלוואי שלו באוכלוסייה ידוע)" – כאמור, לא ניתן להשוות תוצאות ניסוי RCT לתוצאות ניסויים קליניים אחרים או ל"שיעורי רקע" באוכלוסייה (גם במקרים הלא שכיחים שהללו ידועים). עלוני היצרן של החיסונים מציינים זאת במפורש.**

**"מספיק לבדוק חיסון 'דור חדש' מול החיסון הקיים, כיוון שאנחנו כבר יודעים מניסיון של שנים שהחיסון הקיים בטוח" – כוונת טענה זו היא שאם אנו יודעים חיסון קיים הינו "בטוח", ובניסוי חיסון דור חדש מתקבלות תוצאות בטיחות דומות לקבוצת הניסוי וקבוצת הביקורת (שקיבלה את החיסון הקיים), ניתן להסיק מכך שגם החיסון החדש הוא בטוח.**

ראשית, איננו יכולים לדעת שחיסון קיים הוא "בטוח" כיוון שגם חיסון זה עבר ניסויים קליניים שתוכננו מראש להסתיר את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי שלו. כלומר, המחקר שנחשב ל"סטנדרט הזהב" של התעשייה "בושל" מראש על מנת להסתיר את נזקי החיסון. במקום זאת, עלינו להסתפק בתוצאותיהם של מחקרים איכותיים הרבה פחות שהתבצעו רק לאחר שהחיסון כבר יצא לשוק.

שנית, ללא קבוצת ביקורת המקבלת פלסבו אין כל דרך לדעת האם החיסון הנבדק הוא "בטוח". למשל, באחד מניסויי חיסון השעלת האי-סלולארי (DTaP) היה שיעור האשפוזים בקרב קבוצת הניסוי כ־1 לכל 22 נבדקים. האם שיעור זה מייצג מצב נורמלי? האם חיסון שלאחריו מדווחים אשפוזים כה רבים נחשב

לבטוח? בניסוי המדובר דווח שיעור אשפוז דומה גם בקבוצת הביקורת (שקיבלה חיסון אחר).<sup>63</sup> האם שני החיסונים "בטוחים" כיוון ששיעור האשפוזים שדווח להם הוא דומה, או ששניהם דווקא אינם בטוחים? כאמור, לא ניתן לדעת ללא הכללתה בניסוי של קבוצת ביקורת המקבלת פלסבו. ככל מקרה, טענה זו אינה רלוונטית לניסוי של חיסון חדש לחלוטין, בו הנוהג המקובל הוא לתת לקבוצת הביקורת חיסון אחר (או תרכיב דומה לו).

**"פלסבו בניסויים קליניים של חיסונים נועד רק לצרכי בדיקת יעילות החיסון"** – טענה תמוהה שאין לה כל סימוכין בספרות המדעית. פלסבו (אמיתי) הניתן לקבוצת הביקורת בניסוי קליני של חיסון מספק "שיעור רקע" הן בהיבט היעילות והן בהיבט הבטיחות. על כן, בניסוי העושה שימוש בפלסבו ניתן לחשב בקלות הן את יעילות החיסון והן את שיעור תופעות הלוואי שלו, על ידי השוואת קבוצת הניסוי לקבוצת הביקורת.

**"אין צורך לתת פלסבו בניסוי קליני של חיסון. אפשר פשוט לא לתת כלום לקבוצת הביקורת"** – בניסוי קליני RCT בעל סמיות (כפולה) חייבת קבוצת הביקורת לקבל תרכיב הנראה בדיוק כמו תרכיב החיסון על מנת שלא תיווצר הטיה בין שתי הקבוצות. למשל, אדם שיודע שחוסן בזריקה עלול לדווח יותר על תופעות לוואי כיוון שהוא יודע שקיבל את החיסון, וזאת בהשוואה לאדם מקבוצת הביקורת שלא קיבל זריקה. כלל זה תופס גם בתינוקות, למרות שמקובל לחשוב שהם אינם מושפעים מהטיה זו, וזאת כיוון שהוריהם, הנוכחים בדרך כלל בעת מתן החיסון, בהחלט עלולים להיות מושפעים ממנה.

**"בטיחות החיסון נבדקה במחקרים לאחר צאתו לשוק ונמצאה טובה מאוד"** – מחקרים סטטיסטיים הנערכים לאחר שחיסון נמצא כבר בשימוש רחב הם באיכות נמוכה בהשוואה לניסויים קליניים RCT. זו הסיבה שניסוי קליני RCT נחשב ל"סטנדרט הזהב" של התעשייה וכל חיסון מחויב דהיפקטו לעבור ניסויי בטיחות מסוג זה לפני שהוא מאושר לשימוש. אין זה קביל או הגיוני לאשר חיסון לשימוש ללא מחקרים קליניים ראויים, ול"הלביץ" אותו בדיעבד באמצעות מחקרים נחותים מבחינה מתודולוגית.

**"לתת לקבוצת הביקורת חיסון ללא-אנטיגן היא הדרך הטובה ביותר**

**לבדוק את יעילות ובטיחות החיסון (יעילות האנטיגן)**" – ניסוי קליני שבו קבוצת הניסוי מקבלת את החיסון (הניסיוני) וקבוצת הביקורת את החיסון (הניסיוני) ללא האנטיגן בעצם משווה שני תרכיבים שבטיחותם אינה ידועה (כיוון שמדובר בתרכיבים ניסיוניים, מעצם הגדרתם). על כן, אין שום דרך לחשב מניסוי מעין זה את שיעור תופעות הלוואי שגורם החיסון הנבדק. כדי לעשות כן יש להשוות את קבוצת הניסוי לקבוצת ביקורת המקבלת תרכיב ניטרלי (פלסבו) שפרופיל הבטיחות שלו ידוע (קרוב לאפס תופעות לוואי). בניסויים קליניים שנערכו באופן הזה (למשל, ניסויי חיסון הרוטהוירוס) נקטו החוקרים בגישה הטוענת ש"לא נצפה הבדל משמעותי בשיעור תופעות הלוואי בין קבוצת החיסון וקבוצת הפלסבו". אך, כמובן, טענה זו פסולה מעיקרה כיוון ש"הפלסבו" שניתן לקבוצת הביקורת כלל לא היה ניטרלי (כלומר, חסר תופעות לוואי) אלא תרכיב פוטנטי ששיעור תופעות הלוואי שהוא גורם אינו ידוע מראש.

בכל מקרה, כל האמור מעלה הוא בבחינת דיון שאמור להיות תאורטי בלבד, כיוון שמתן תרכיב שעלול רק להזיק ואין בו כל תועלת לתינוק הנבדק (החיסון ללא האנטיגן), נוגד את הקוד האתי הרפואי ואת ההיגיון הבריאי.

**"אין זה מתקבל על הדעת שכל הרופאים והחוקרים בעולם נותנים ידם, או מאשרים בדיעבד, את השיטה בה נעשה שימוש לבדיקת בטיחותם של חיסונים בניסויים הקליניים, אם היא איננה תקפה. האם זה סביר שכל אלו שותפים לקנוניה?"** – מתן תשובה מלאה ומקיפה לטענה זו חורג מנושא הפרק, וייענה בספר הבא בסדרה. בקצרה: רוב רובם המוחלט של הרופאים והחוקרים אינו מודע כלל לאופן בו מתבצעים ניסויי הבטיחות הקליניים של חיסונים ולפגמיה של השיטה. בכל מקרה, הטענה אינה רלוונטית לעצם העניין כיוון שהיא אינה עונה ישירות על הטענות המובאות בפרק (ולפיכך אינה מפריכה אותן). רופא או חוקר שלמד את נושא בטיחות החיסונים וטוען שאין כל פגם בתהליך הרישוי בהיבט זה, יתכבד וישיב לטענות המוצגות בפרק, ובראש ובראשונה ידגים כיצד ניתן לחשב את שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי של חיסון חדש הנבדק מול חיסון אחר.

## סיכום

חיסונים, בניגוד לתרופות, ניתנים לתינוקות בריאים ועל כן חייבים לעמוד ברף בטיחות גבוה במיוחד. הניסויים הקליניים של חיסוני השגרה חייבים להיות

מתוכננים ומבוצעים ללא דופי ולספק מידע אמין ואיכותי לגבי יעילותם, ועוד יותר מכך לגבי בטיחותם. אי אפשר להתפשר על פחות מכך. ואכן, יצרניות החיסונים ורשויות הבריאות בעולם, מבטיחות לציבור פעם אחר פעם שהחיסונים אכן נבדקים ברמה הגבוהה ביותר האפשרית ושתהליך הרישוי שהם עוברים, הכולל ניסויים קליניים קפדניים, מבטיח שהחיסונים יעילים ובטוחים.

הבטחות אלו הן ריקות מתוכן, שלא לומר – שקריות במכוון. כפי שנוכחנו לראות בפרק זה, האופן בו מתוכננים ומבוצעים הניסויים הקליניים של החיסונים מבטיח שההיקף האמיתי של תופעות הלוואי שלהם יוסתר מעיני הציבור. אין ולו חיסון אחד בחיסוני השגרה לתינוקות בישראל ששיעור תופעות הלוואי האמיתי שלו ידוע. הקביעה כאילו החיסונים גורמים לתופעות חמורות בשיעור של "אחד למיליון" נוגדת את תוצאותיהם לכאורה של הניסויים הקליניים של החיסונים בהם מדווחות תופעות לוואי חמורות לאחד מכל 20, 30 או 40 תינוקות שחוסנו. לאחר שיוורדים לפרטי הפרטים של הניסויים הקליניים של החיסונים, התירוץ המקובל שגם בקבוצת הביקורת (שקיבלה כמובן חיסון אחר), היה שיעור דומה של תופעות לוואי הופך להיות נלעג, ציני ובלתי מוסרי בעליל.

הדרך בה מתבצעים הניסויים הקליניים שומטת את הקרקע תחת הקביעה שהחיסונים בטוחים, ושהם נבדקים בצורה יסודית ומדעית. למעשה, היא ממוטטת לחלוטין את מגדל הקלפים שנקרא "תוכנית חיסוני השגרה" כיוון שבטיחות החיסונים מתבססת בראש ובראשונה על הניסויים הקליניים שהם עוברים בתהליך הרישוי שלהם.

יתרה מזאת, חלק מהניסויים שבוצעו לחיסוני השגרה באישור הרשויות מהווים חריגה חמורה מכללי הקוד האתי של המחקר הרפואי ("הצהרת הלסינקי"). בניסויים אלו קיבלו ילדי קבוצת הביקורת תרכיב חסר תועלת לחלוטין עבורם (החיסון ללא האנטיגן), אך כזה שבטיחותו אינה ידועה מראש ושיש בו פוטנציאל (שהתממש) לגרימת נזקים חמורים ובלתי הפיכים לבריאותם.

אילו מבין קוראי ספר זה המבקשים לקבל תשובה קצרה ותמציתית לגבי שאלת החיסונים – יכולים להניח את הספר ברגע זה. קיבלתם את התשובה לשאלתכם: תוכנית החיסונים כולה מתבססת על הסתרה מכוונת של שיעורן האמיתי של תופעות הלוואי של החיסונים. יסודותיו של המבצר האדיר הזה – שנבנה במאמץ

כביר של עשרות רבות של שנים ושעל חיזוק ביצוריו ממשיכים לעבוד במרץ אינספור פקידים, חוקרים ורופאים – רקובים הם.

### שאלו את הרופא שלכם:

- האם החיסון עליו אתה ממליץ לי נבדק בתהליך הרישוי שלו בניסוי קליני מול קבוצת ביקורת שקיבלה פלסבו (אמיתי)? אם לא, כיצד אתה (או כל אחד אחר) יודע לחשב את השיעור האמיתי של תופעות הלוואי שגורם החיסון?
- האם אתה רואה זאת כאקט מוסרי לתת לקבוצת הביקורת בניסוי קליני של חיסון חדש את תרכיב החיסון-ללא-האנטיגן, תרכיב שלא נבדק מעולם, שסביר שיש לו תופעות לוואי חמורות ובלתי הפיכות, ושאין בו כל תועלת לתינוק הנבדק?

## לרכישת הספר:

<https://tinyurl.com/TurtlesBookPage>



