



**האיגוד הישראלי  
לפרמקולוגיה קלינית**  
רפואה, ייעוץ ומחקר בתרופות



## הנחיות קליניות

### טיפול ב-Mebendazole (Vermox) ב-Enterobiasis בילדים

#### צעירים מגיל שנתיים

##### חברי הוועדה ויועצים מומחים (לפי סדר א"ב)

פרופ' אשכנזי שי – יו"ר האיגוד הישראלי לרפואת ילדים  
פרופ' בילבסקי אפרים – מרכז רפואי "שניידר" לרפואת ילדים, פתח תקווה.  
מג'ר ברלין מאיה – יחידה לפרמקולוגיה קלינית, מרכז רפואי "אסף הרופא" (שמיר), צריפין  
מג'ר בריק אנה – מרכזת הוועדה – יחידה לפרמקולוגיה קלינית, מרכז רפואי "אסף הרופא" (שמיר), צריפין  
ד"ר ברק שמעון – יו"ר החברה הישראלית לרפואת ילדים בקהילה (חיפ"א)  
פרופ' ברקוביץ מת – יו"ר הוועדה, יחידה לפרמקולוגיה קלינית, מרכז רפואי "אסף הרופא" (שמיר), צריפין.  
פרופ' גולדברט אביב – יו"ר החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית (חיפ"ק)  
פרופ' גולדמן מיכאל – מנהל מחלקת ילדים, מרכז רפואי "אסף הרופא" (שמיר), צריפין.  
ד"ר גרוסמן צחי – מזכיר האיגוד הישראלי לרפואת ילדים.  
ד"ר יונגסטר אילן – יחידה לחקר המיקרוביום, מרכז רפואי "אסף הרופא" (שמיר), צריפין.  
פרופ' מימוני פרנסיס – המחלקה לטיפול נמרץ בילוד, מרכז רפואי "שערי צדק", ירושלים  
פרופ' קוצר ערן – המחלקה לרפואה דחופה בילדים, מרכז רפואי "אסף הרופא" (שמיר), צריפין.  
פרופ' קסיס עמאד – ראש החוג למחלות זיהומיות בילדים, ביה"ח רות לילדים, מרכז רפואי "רמב"ם", חיפה

## הקדמה

Enterobiasis שכיחה בילדים בעיקר צעירים ונגרמת על ידי הטפיל (תולעת) *Enterobius vermicularis* (Pinworm). התכשיר הזמין, הנוח והמקובל ביותר לטיפול במחלה זו הוא *Mebendazole* (Vermox) שרשום לשימוש מגיל שנתיים בצורת טבליות או סירופ. היות ויש הדבקה בטפיל גם של פעוטות ותינוקות מחד, ומאידך מומלץ לטפל בכל בני המשפחה עולה השאלה בקרב רופאי הילדים - האם ניתן להשתמש בתכשיר בילדים צעירים מגיל שנתיים. מטרת ההנחיות היא לתת לרופאי הילדים והמשפחה הנחיות מעשיות מבוססות עובדות בהקשר לטיפול ב- *Mebendazole* (Vermox) בילדים צעירים מגיל שנתיים הלוקים ב- Enterobiasis. לשם כך הוקמה וועדת מומחים אשר כללה נציגים של האיגוד הישראלי לרפואת ילדים, החוג הישראלי למחלות זיהומיות בילדים, האיגוד לפרמקולוגיה קלינית, חיפ"א (החברה הישראלית לרפואת ילדים בקהילה) וחיפ"ק (החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית) שסקרה את הספרות העדכנית, דנה בנתונים והמליצה ביחס לשאלה זו.

## סקירת ספרות

### 1. הגיל והמינון המומלצים של Mebendazole לטיפול ב- Enterobiasis

- א. לפי ארגון הבריאות העולמי (WHO), גיל הסף הנמוך המומלץ לטיפול הינו שנתיים ומומלץ לטפל בכל בני המשפחה. המינון המומלץ הוא מנה אחת של 100 מ"ג ומנה נוספת בין שבועיים עד 4 שבועות לאחר המנה הראשונה. יש ליטול את התרופה בין הארוחות (1).
- חשוב לציין כי בעלון לרופא בישראל מופיע מינון זה של ה-WHO.
- ב. בבריטניה הטיפול מומלץ מעל גיל שנתיים. המינון הוא מנה אחת של 100 מ"ג ומומלצת מנה חוזרת לאחר שבועיים במידה וקיים חשד לזיהום חוזר (2).
- ג. לפי ה-Red book - 2018, המינון הינו מנה של 100 מ"ג, עליה יש לחזור לאחר שבועיים. מודגש כי המידע על טיפול בילדים צעירים מגיל שנתיים מוגבל, ולכן יש לשקול את יעילות הטיפול מול בטיחותו (3).
- ד. לפי ה-FDA, המינון המומלץ הינו מנה חד פעמית של 100 מ"ג בילדים מעל גיל שנתיים (4).
- ה-FDA איננו רואה בעיה לטפל בפעוטות בתכשיר והראייה היא שקיים תכשיר של *Mebendazole* במינון של 500 מ"ג אשר מומלץ לטיפול בזיהומים ב- *Ascarislumbricoides* (roundworm) ו- *Trichuristrichiura* (whipworm) כבר מגיל שנה. ניתן להסיק מכך שעל פי ה-FDA, טיפול ב- *Mebendazole* במינון של 100 מ"ג מגיל שנה ומעלה אינו בעייתי (5).
- ה. באוסטרליה, הטיפול המומלץ הינו *Mebendazole* במנה חד פעמית של 100 מ"ג בילדים מעל גיל שנתיים (6).

## 2. הפרמקוקינטיקה, הפרמקודינמיקה והבטיחות של Mebendazole בילדים.

- א. הזמינות הביולוגית של התכשיר הינה בין 35%-12(7,8). התרופה עוברת מטבוליזם בעיקר בכבד ולכן פעילות אנזימי הכבד עלולה להשפיע על רמות התרופה בדם. חשוב לציין כי לפי מקורות נוספים, כמו העלון לרופא, הספיגה של התרופה מהמעי היא בין 5-10%.
- ב. דיווחי מקרה רבים ומחקרים מבוקרים מקיפים על יעילות ובטיחות התכשיר הראו שהוא יעיל לטיפול בטפילים שונים, תופעות הלוואי באופן כללי הן מזעריות ודווחו בקבוצת המחקר וגם בקבוצת הביקורת בשיעורים נמוכים (9-11). יחד עם זאת, יש לציין, שבמחקרים בהם השתמשו בתכשיר במינונים של 100 מ"ג או 500 מ"ג, תופעות הלוואי היחידות שהופיעו בשכיחות מעט גבוהה יותר בקבוצת המחקר היו שלשולים ואי נוחות במערכת העיכול (12-15).
- ג. קיימת שונות של מערכת העיכול בתינוקות מבחינה פיזיולוגית ופרמקולוגית, אשר יכולה תאורטית להגביר את הספיגה המוגברת יותר של התכשיר בגיל עד שנה ובכך להעלות את הסיכון הפוטנציאלי לתופעות לוואי. לדוגמא, בילודים הפרשת החומצה בקיבה הינה מוגברת; בתינוקות צעירים מגיל 8 חודשים ריקון הקיבה איטי יותר; בתינוקות באופן כללי ריכוז החלבון המעורב בקישור תרופות הינו נמוך יותר, וכן קיימת חוסר בשלות של אנזימי הכבד (16).
- ד. חשוב לציין כי לפי ה-FDA, השימוש ב-Mebendazole מותווה החל מגיל שנה ורוב התרופה (כ-90%) נשארת במערכת העיכול. המחקרים הפרמקוקינטיים בילדים בגילאים של שנה עד 3 שנים, מראים כי החשיפה לתרופה בקבוצה זו פי 4 גדולה יותר (17) אך יחד עם זאת מבחינת בטיחות, **לא דווח על תופעות לוואי חמורות או על מקרי מוות בקבוצת גיל זאת**. תופעות הלוואי העיקריות הן שלשולים וחום.
- ה. יש שני דיווחי מקרה על תופעות לוואי חמורות עם מעורבות ה-CNS שהתרחשו שניהם בתינוקות שהיו צעירים מגיל 6 חודשים בעת שימוש בתכשיר.
- מקרה 1-** תינוק בן 8 שבועות שטופל ב-Mebendazole במינון של 50 מ"ג פעמיים ביום למשך 3 ימים. לאחר 24 שעות מתחילת הטיפול, ניצפו אצל התינוק התקפי בהייה זמניים והקשתת הגב. ביום השלישי של הטיפול התינוק הופיעו פרכוסים ודום נשימתי.
- התינוק טופל ב-Phenobarbitone ו-Phenytoin ותופעות אילו חלפו. במעקב רפואי בגיל חצי שנה המצב הנוירולוגי של התינוק היה תקין (17).
- מקרה 2-** תינוק בן 4 שבועות, שטופל ב-Mebendazole במינון של 200 מ"ג פעם ביום במשך 3 ימים. לאחר 24 שעות מהמנה האחרונה של התרופה, הופיעו אצל התינוק פרכוסים והוא אושפז למשך יומיים שבהם הפרכוסים לא ניצפו יותר. EEG שבוצע לאחר שבועיים נמצא תקין (17).
- לאור מידע זה, ולאור שוני בפרמטרים הפרמקוקינטיים והפרמקודינמיים בתינוקות בהשוואה לפעוטות וילדים מעל גיל שנה, יש להתייחס באופן שונה לתינוקות. ההתייחסות לפעוטות בגיל בין שנה עד שנתיים הינה כמו לילדים מעל גיל שנתיים.**

## המלצות לטיפול ב-Mebendazole בילדים צעירים מגיל שנתיים הלוקים ב- Enterobiasis

ראשית יש לוודא כי אכן מדובר ב- Enterobiasis.

1. בפעוטות בגילאים של 1 שנה עד שנתיים, המינון המומלץ הינו: 100 מ"ג במנה בודדת. יש לחזור על המנה לאחר שבועיים.
2. בתינוקות בגיל 6 חודשים עד 12 חודשים-לא נמצאו עבודות מבוקרות מבחינת יעילות ובטיחות של התכשיר מתחת לגיל שנה. בדיון שנערך בוועדה ובייעוץ עם מומחים נוספים בעלי ניסיון טיפולי רב בילדים (Expert Opinion), בהתחשב בכך שהספיגה ממערכת העיכול עלולה להיות גבוהה יותר בתינוקות מתחת לגיל שנה, אנו ממליצים כי המינון לטיפול ב- בתכשיר בגילאים של 6 חודשים עד 1 שנה, הינו מחצית מהמינון המקובל, כלומר, 50 מ"ג כמנה בודדת, ומנה נוספת לאחר שבועיים. בנוסף, מומלץ ליטול את התרופה בין הארוחות.
3. בתינוקות מתחת לגיל 6 חודשים, המידע מוגבל.

### Reference:

1. World Health Organization (WHO), Essential Medicines and Health Products Information Portal. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2922e/3.2.3.html>
2. The electronic Medicines Compendium, UK.<https://www.medicines.org.uk/emc/product/975/smpc>
3. Red Book, Summaries of infectious diseases/pinworm infection. American Academy of Pediatrics, 29<sup>th</sup> ed.,2012.
4. VERMOX®, chewable tabs, 100 mg. Prescribing information, McNeil, Consumer Healthcare, 06/2017.[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/017481s047lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/017481s047lbl.pdf)
5. VERMOX® CHEWABLE,tab, 500 mg. Prescribing Information, Janssen Pharmaceuticals, Inc., 10/2016.[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208398s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208398s000lbl.pdf)
6. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration.OTC medicine monograph:mebendazole.<https://www.tga.gov.au/otc-medicine-monograph-mebendazole>.

7. Dawson M, Allan RJ, Watson TR. The pharmacokinetics and bioavailability of mebendazole in man: a pilot study using [3H]-mebendazole. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;14(3):453-5.
8. Dawson M, Braithwaite PA, Roberts MS, Watson TR. The pharmacokinetics and bioavailability of a tracer dose of [3H]-mebendazole in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;19(1):79-86.
9. Ismaili-Jaha V, Toro H, Spahiu L, Azemi M, Hoxha-Kamberi T, Avdiu M, et al. Gallbladder ascariasis in Kosovo - focus on ultrasound and conservative therapy :a case series. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):8.
10. Silber SA, Diro E, Workneh N, Mekonnen Z, Levecke B, Steinmann P, et al. Efficacy and Safety of a Single-Dose Mebendazole 500 mg Chewable, Rapidly-Disintegrating Tablet for. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97(6):1.851-6
11. Valdivieso P, Cetraro D, Angulo D. [Gastrointestinal bleeding in newborn with hookworm, National Hospital San Bartolome. Case report]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2017;37(1):82-6.
12. Joseph SA, Montresor A, Casapía M, Pezo L, Gyorkos TW. Adverse Events from a Randomized, Multi-Arm, Placebo-Controlled Trial of Mebendazole in Children 12-24 Months of Age. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(1):83-7.
13. Wright VJ, Ame SM, Haji HS, Weir RE, Goodman D, Pritchard DI, et al. Early exposure of infants to GI nematodes induces Th2 dominant immune responses which are unaffected by periodic anthelmintic treatment. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(5):e433.
14. Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A, Tielsch JM, Jape JK, Albonico M, et al. Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treatment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *J Nutr.* 2004;134(2):348-56.
15. Montresor A, Stoltzfus RJ, Albonico M, Tielsch JM, Rice AL, ChwayaHM, et al. Is the exclusion of children under 24 months from anthelmintic treatment justifiable? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96(2):197-9.
16. Montresor A, Awasthi S, Crompton DW. Use of benzimidazoles in children younger than 24 months for the treatment of soil-transmitted helminthiasis. *Acta Trop.* 2003;86(2-3):223-32.
17. Center for drug evaluation and research, Medical review, application number 208398Orig1s000, Vermox Chewable 500 mg