

בבית משפט השלום בבתי ים

ע"נ 43175-04-24

בפני כבוד השופטת טרכטינגוט

המעורר:

עדן יצחק ת.ז. 208935874

ע"י ב"כ עו"ד אריאל פרייברג

מר' אבא חלל 7, רמת גן

טל: 03-7412385 פקס: 03-180983

דוא"ל: office@freiberg-law.com

ה' תמוז תשפ"ה, 01/07/2025
תיק 43175-04-24
שופטת חנה טרכטינגוט

התיק יקבע להוכחות ליום 18.2.26 בשעה 10:00.
במועד זה יחקרו גם המומחים הרפואיים מטעם
הצדדים.

- נ ג ד -

המשיב:

קצין התגמולים

ע"י ב"כ עו"ד אגסי מימון ואו עו"ד דרורי

ואו עו"ד בן ישי – גלאור ואו עו"ד מור ואו עו"ד דוד ואח'

בית קנדה, נירים 3, תל אביב 6706038

טל. 03-6200401 פקס. 03-6200406

*** נחתם דיגיטלית ***

תגובת המשיב

בהתאם להחלטת כבוד בית המשפט מיום 12.5.25 מתכבדת ב"כ המשיב להגיש את עמדתה של פרופ' ויינשטיין על הדברים שכתב ד"ר וולבסקי.



איריס אגסי מימון, עו"ד

ב"כ המשיב

26.5.25

חוות דעת מגיבה לתגובתו של ד"ר וולובלסקי מתאריך 9.3.2025.

ראשית, ברצוני להבהיר מספר מושגי יסוד לגבי האבחנה של מחלת כליות מסוג interstitial nephritis לנוכח החשיבות הרבה הטמונה בהגדרת מחלתה של גב' יצחק. לאחר מכן, אתייחס ספציפית לטיעוניו של ד"ר וולובלסקי וכן לספרות שהוא מצטט בחוות דעתו.

אבחנה של interstitial nephritis:

הכליה בנויה ממספר מדורים: מדור אחד מכיל מיליון יחידות בשם נפרונים, הבנויים מגלומרולי המהווים את מערכת הסינון, והצינורות המנקזים אותם נקראים טובולי. המדור השני נמצא בין הנפרונים ונקרא אינטרסטיציום – interstitium - שמכיל כלי דם ורקמת ביניים שתפקידם להוות מערכת תמיכה והזנה לנפרונים. מחלות המערבות את רקמת הכליה מחולקות לאלה שפוגעות בנפרונים, הפוגעות בכלי הדם והפוגעות ב-interstitium. בנוסף, כל מחלה מוגדרת כחריפה (acute) או כרונית (chronic) על פי הממצאים בביופסיה, והגישה הטיפולית לכל אחת מהן שונה מאד.

אבקש להדגיש את אבחנתה של גב' עדן יצחק, כפי שעלתה מממצאי ביופסיית הכליה שביצעה ב-10.11.2019 בעת אשפוז עם אי ספיקת כליות בשיבא:

"8 גלומרולי, 4 עם סקלרוזיס גלובלית, ו-4 תקינים. הודגם תהליך טובולו-אינטרסטיציאלי עם 60% פיברוזיס ומוקדים של הסננה דלקתית - moderate, תסנין דלקתי כולל לימפוציטים, לויקוציטים ואאוזינופילים, חלק מהטובולי מראים הרחבה ציסטית."

אם כך, על פי הפתולוגיה מדובר בשני ממצאים המגדירים את מחלתה:

1. Acute interstitial nephritis
2. Chronic interstitial nephritis

לנוכח השימוש התכוף באבחנה של interstitial nephritis בהתייחס למחלתה של גב' יצחק אני מבקשת לחדד את ההבדלים בין שתי האבחנות הללו, טרם התייחסות ספציפית ותגובה לחוות דעתו של ד"ר וולובלסקי. אבהיר את הסיבות להתפתחות כל אחת מהן, המהלך הקליני השונה שלהן ואת הגישה הטיפולית.

1. Acute interstitial nephritis (AIN): כפי ששמה מתאר, הינה מחלה חריפה,

הגורמת לעיתים קרובות להידרדרות בתפקוד הכלייתי. הגורמים האחראים להתפתחותה כוללים תרופות, שמהוות 70-75% מהסיבות, זיהומים על ידי מחוללים שונים שמהווים 4-10% מהמקרים, ומחלות אוטואימוניות וסיסטמיות

שמהוות 10-20% (1). סקירה עדכנית רחבה על AIN שנגרמת מחשיפה לתרופה מבהירה שהמחלה מהווה תגובה אלרגית של רגישות-יתר המתרחשת לאחר נטילה של מינון שגרתי ולכן אינה תלויה-מינון (2). למעלה מ-250 תרופות תוארו שעלולות לגרום לכך, ומצוין שלרוב הנטילה התרחשה תקופה קצרה טרם הופעת המחלה, בין יום עד שבועות (1.2). ההסתמנות הקלינית יכולה לכלול בחילה, הקאה והרגשה כללית רעה, ולעיתים קרובות קיים בנוסף מופע של מחלה אלרגית שמתבטא בפריחה ו/או ממצאים ספציפיים בבדיקות הדם והשתן. בביופסיית הכליה ישנה נוכחות של תאים דלקתיים פעילים המכילים גם אאוזינופילים, כמו שנצפה אצל גב' יצחק בשנת 2019. הטיפול כולל הפסקה מידית של התרופה החשודה, ובמקרים של פגיעה משמעותית בתפקוד הכלייתי מטפלים בסטרואידים במינון גבוה למשך זמן קצוב – בניסיון להתגבר על הדלקת החריפה. למרות נקיטת צעדים אלה ישנם חולים שמפתחים אי ספיקת כליות כרונית לאחר חודשים או שנים מהופעתה.

2. **chronic interstitial nephritis:** זוהי מחלה כרונית באופיה, עם התייצגות של

אי ספיקת כליות כרונית בבדיקות הדם. בביופסית כליה מבחינים בהצטלקויות רבות במדור ה-*interstitium* הפוגמות בתפקוד התקין של הכליה. במצב זה אין נוכחות של תאי דלקת פעילים, אלא ממצאים של מחלה כרונית. חומרת המחלה מדורגת על פי אחוז ההצטלקות (או פיברוזיס), וככל שקיימות יותר הצטלקויות המחלה הינה חמורה יותר. בביופסיה של גב' יצחק נצפתה פיברוזיס של 60%, המהווה ביטוי למחלה קשה. רשימת הסיבות המובילות להתפתחות *chronic interstitial nephritis* הינה ארוכה, וכוללת: נפרוסקלרוזיס, מחלות סיסטמיות אימונולוגיות דוגמת סרקואידוזיס ולופוס, ממאירות מסוג מיאלומה, היפרקלצמיה, *medullary cystic kidney disease*, *medullary sponge kidney*, *aristolochic acid nephropathy*, תרופות שונות ובהן נגזרות של *mesalamine*, ואחרות (3).

כמו כן, *chronic interstitial nephritis* יכולה להופיע חודשים או שנים לאחר אירוע של *acute interstitial nephritis*.

חשיפה ממושכת לכמות גדולה של תרופות ממשפחת NSAID יכולה כנראה להוביל להתפתחות *chronic interstitial nephritis* באנשים ללא מחלות רקע (3) אם כי מחקרים גדולים ארוכי-טווח לא הצליחו להוכיח בוודאות אסוציאציה זו.

המינון של NSAID שגורם ל-*chronic interstitial nephritis* ע"פ המקובל הינו צריכה יומית קבועה במשך חודשים עד שנים. להלן סקירת ספרות רפואית של מאמרים המתייחסים להגדרת מינון גבוה של NSAID:

- בסקירה עדכנית מצוין שנטילה יומית במהלך שנה לפחות מעמידה אנשים בסיכון למחלת כליה כרונית (4). הסיכון הינו מוגבר בעיקר בקרב מטופלים מבוגרים, עם מחלות נלוות.

- בסקירה נוספת שמתבססת על ה-database הגדול של ה-National Health and Nutrition Examination Survey and בארה"ב נמצא שבקרוב 8057 אנשים שנטלו NSAID לפחות חודש ימים ברציפות לא נצפתה ירידה בתיפקוד הכליתי (5).
- בסקירה אחרת מתוך אחד המחקרים הפרוספקטיביים החשובים 'Nurses' Health Study, נמצא שבמעקב של 11 שנה אחר 1697 נשים שנטלו מינונים גבוהים של NSAID (אף מעל 3000 גרם) לא התפתחה אי ספיקת כליות (6).
- מאמר נוסף שמתאר מעקב אחר 11,000 גברים במשך 14 שנה אף הוא לא מצא קשר בין צריכת NSAID, גם בעקבות נטילה של יותר מ-2500 כדורים במהלך המעקב, לבין התפתחות של אי ספיקת כליות כרונית (7).

התייחסות ספציפית לחוות דעתו של ד"ר וולובלסקי:

1. ראשית, אני מבקשת לציין שבחוות דעתו הראשונה מ-26.8.2024 ד"ר וולובלסקי הדגיש שגב' עדן יצחק סבלה בעת אשפוז בשיבא בשנת 2019 ממחלת acute interstitial nephritis (AIN). הוא הדגיש לאורך חוות דעתו שהמחלה החריפה נגרמה עקב שימוש ב-NSAID בעת שירותה הצבאי כשנתיים קודם לכן ואשר באה לידי ביטוי בביופסית הכליה שבוצעה בעת אשפוז. הוא מצטט נכון כי בביופסיה נמצאה נוכחות של תאי דלקת ואאוזינופילים שמאפיינים דלקת חריפה, ולכן אף טופלה בסטרואידים, אולם ללא הצלחה. לדבריו, מדובר במחלה חריפה, ומתרחשת קרוב לוודאי על רקע רגישות-יתר למחוללים שונים – וביניהם תרופות ממשפחת NSAID. עוד לדבריו, מחלה זו איננה תלויה מינון. בסכום חוות דעתו הוא כותב: "...הגורם המשמעותי לכשל הכליתי הוא דלקת אינטרסטיציאלית חריפה (AIN) שהתפתחה לכרונית, יתכן בשילוב עם מחלת כליה בסיסית ולא מחלת TSC לבדה. לסיכום, הראיות הרפואיות מצביעות על כך שהפגיעה הכליתית של עדן נגרמה בסבירות גבוהה כתוצאה מחשיפה ל-NSAID במהלך שירותה הצבא ולא באופן בלעדי ממחלת ה-TSC".

חשוב להדגיש שהצהרה זו של ד"ר וולובלסקי - שהגורם המשמעותי לכשל הכליתי היא דלקת אינטרסטיציאלית חריפה שהתפתחה לכרונית – הינה ללא כל בסיס עובדתי ואינה נתמכת בתיעוד כלשהו. בתיק הרפואי הצבאי שמתייחס לתקופה של דצמבר 2017, עת טופלה בוולטרן, אין תיעוד כלל לחשד של אירוע של AIN או כל בעיה כליתית אחרת. אם כך, להצהרה זו אין כל תימוכין ומדובר בספקולציה בלבד.

2. בעקבות חוות דעת זו של ד"ר וולובלסקי כתבתי חוות דעת מגיבה ב-7.12.2024 בה הדגשתי שלא סביר שהמחלה החריפה הופיעה כשנתיים לאחר נטילת

התרופות: "גב' יצחק טופלה בשתי זריקות וולטרן במהלך השירות הצבאי כשנתיים טרם התייצגותה עם אי ספיקת הכליות, כך שאין זה סביר כלל ש-AIN הופיעה לאחר תקופה כה ממושכת מנטילת התרופה. אין תיאורים בספרות של הופעת AIN לאחר שנתיים מנטילת וולטרן".

3. בחוות דעתו המגיבה האחרונה מתאריך 9.3.2025 ד"ר וולובלסקי שינה את אבחנתה של גב' עדן יצחק ל-chronic interstitial nephritis, שהינה מחלה שונה במהותה מהמחלה של acute interstitial nephritis שהדגיש בחוות דעתו הראשונה, שנובעת מרגישות-יתר ואינה תלוית-מינון. כעת הוא מדגיש שנטילה של מינון "גבוה במיוחד" של NSAID יכול להוביל ל-chronic interstitial nephritis. לשם תמיכה באבחנה הוא מצטט מספר מאמרים, ואתייחס בהמשך לכל אחד מהם בנפרד.

4. אולם תחילה אבקש להתייחס למינון התרופות שקיבלה גב' עדן יצחק. ד"ר וולובלסקי מציין שגב' עדן יצחק נחשפה למינון גבוה במיוחד של NSAID שיכול לגרום למחלה כליה כרונית מסוג chronic interstitial nephritis. ד"ר וולובלסקי אינו מצטט נכון את מינון התרופות שגב' יצחק קיבלה, כפי שצינתי כבר בחוות דעתי הקודמת. על פי התייעוד בתיקה הרפואי היא קבלה שתי זריקות וולטרן 75 מ"ג, וכן כדורי Etopan במשך 10 ימים – לא 30 כפי שהוא מציין. הטיפול ניתן לה במהלך חודש דצמבר 2017 במשך תקופה קצרה כשנתיים טרם אשפוזו ב"שיבא" וכפי שפרטתי בחוות דעתי, אין ולא יכול להיות קשר בין הטיפול שקיבלה במהלך שירותה לבין מצבה שנתיים מאוחר יותר.

5. אתייחס לכל אחד משלושת המאמרים שציטט ד"ר וולובלסקי:

Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Seminars in Nephrology 15:228-235, 1995

אני מבקשת לצטט קטע מהמאמר כלשונו לאור חשיבות הנוסח המדויק:

NSAIDs may induce a variety of acute and chronic renal lesions. Acute interstitial nephritis can follow the use of nearly all NSAIDs, but the number of reported cases is low. Most of these patients are elderly and develop a nephrotic syndrome with acute renal failure while taking NSAID for months. Renal biopsy shows acute tubulo-interstitial lesions with minimal changes in the glomeruli. The renal signs usually improve after discontinuing the drug, with or without steroid therapy, but chronic renal insufficiency or even end-stage renal disease (ESRD) are possible hazards. There is evidence that interstitial nephritis results mainly from a delayed hypersensitivity

response to NSAID. Patients taking NSAID for months or years may develop papillary necrosis, chronic interstitial nephritis, or even ESRD.

מכאן שמאמר זה מציין בבירור שנטילה של NSAID במשך חודשים או שנים עלול להוביל להתפתחות של chronic interstitial nephritis. אין זה המקרה של הגב' יצחק.

Ravnskov L. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. Br J Clin Pharmacol 47: 203-210, 1999

מאמר זה מהווה סיכום של 97 תיאורי מקרים שפורסמו בעבר, הסוקרים את שלל הפגיעות הכליתיות שתוארו אחרי נטילת NSAID, וביניהם התסמונת של acute interstitial nephritis בנוסף לפרוטאינוריה משמעותית שיכולה להתלוות בתסמונת ייחודית ל-NSAID. לציין שלגב' עדן יצחק לא היתה תסמונת זו באף שלב של מחלתה. המאמר למעשה מתמקד במנגנון האימונולוגי שמוביל לפגיעה הכליתית החריפה – ולא הכרונית - כתוצאה משימוש ב-NSAID, קרוב לוודאי כתוצאה מסוג של רגישות-יתר אלרגית, ומתאר מספר מופעים כליתיים שסווגו על פי התוצאות של ביופסית הכליה שבוצעו.

מתוך כלל המקרים 19 יוחסו ל- acute interstitial nephritis, ולא מחלה של chronic interstitial nephritis. רוב המקרים הללו התרחשו במהלך שלושת החודשים הראשונים לטיפול ב-NSAID ($P < 0.0001$). כפי שמתואר בטבלה מספר 1 במאמר, בה ישנם נתונים על המהלך הקליני וממצאי הביופסיה, המטופלים חולקו לקבוצות על פי משך הטיפול ב-NSAID. קבוצה מספר 1 טופלה בין 24 שעות ל-3 חודשים, עם ממוצע של 1.7 חודשים. קבוצה זו מתאימה לגב' עדן יצחק אשר טופלה במהלך דצמבר 2017, בעת שירותה הצבאי. כפי שמסוכם בטבלה, קבוצה זו התאפיינה בתיפקוד כליתי תקין בהמשך המעקב.

Clave S, et al. The Invisible Threat of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys. Front Pediatric 7:520, 2019

זוהי עבודה רטרוספקטיבית על 100 ילדים אשר נזקקו לאשפוז בשל הופעה של אי ספיקת כליות חריפה ולכן עברו ביופסית כליה על מנת לזהות את הסיבה לכך. מתוך כלל הקבוצה זוהו 4 ילדים עם acute interstitial nephritis לאחר טיפול ב-NSAID, בגיל ממוצע של 11.9 שנים. הם התייצגו עם כאבי בטן והקאות, ילד אחד פיתח פריחה. הזמן שחלף מהתסמינים ועד לאבחנה היה בממוצע 5.5 ימים. המאמר מתייחס לנפריטיס

חריפה, ולא כרונית. בנוסף, לילדים היתה תמונה נוספת של acute tubular necrosis פרט ל-interstitial nephritis, אשר תורם להתפתחות אי ספיקת כליות חריפה.

למעשה המסר של המאמר הינו ש- NSAID בטוחים בטיפול קצר-טווח, אולם מומלץ לרשום בזהירות לילדים עם בעיות רפואיות נוספות:

Many children are treated with NSAIDs at the recommended doses and acute kidney injury seems to be uncommon. Several studies in children have shown that NSAIDs are well-tolerated over short time periods. Nevertheless, extra care should be taken when administering NSAIDs to children with dehydration or preexisting renal disease and those receiving other nephrotoxic drugs.

כותבי המאמר סוקרים את הסיבות להתפתחות אי ספיקת כליות חריפה בילדים ומדגישים את הצורך בביצוע ביופסית כליה בילדים אלה, על מנת להעמיד אבחנה מדויקת ולהעניק טיפול הולם במידת הצורך. הם מתארים ממצאים פתולוגיים באופן כללי והמשמעות שלהם בקביעת הפרוגנוזה של המטופל:

Kidney biopsies also provide prognostic information on the severity, activity and chronicity of the renal lesions that can be used to adapt treatment strategies. Widespread inflammation, interstitial fibrosis, excessive neutrophilic infiltration, tubular atrophy, and the presence of granulomas in the interstitium, are all negative prognostic factors and can lead to CKD.

למעשה, במאמר ישנה התייחסות לנושא חשיבות ביצוע ביופסית כליה בעת אירוע של אי ספיקת כליות חדה. **אולם לא נכתב כלל המשפט שד"ר וולובלסקי ציטט לכאורה "דלקת במשתית כתוצאה מ-NSAID יכולה להביא למחלת כליה כרונית", אלא - כפי שמצוטט מעלה, ממצאים היסטולוגיים הכוללים interstitial nephritis (ללא קשר לנטילת NSAID) עלולים להוביל למחלת כליות כרונית.**

6. בבואנו לבחון צורך בבדיקות דם למעקב, אנו נשענים על התוויות קליניות ברורות וקיום מנחים ישראליים ובינלאומיים.

ד"ר וולובלסקי מציין שאין הנחיות ישראליות הקובעות את הצורך בניטור תרופות שעלולות לפגוע בתיפקוד הכליתי, אך מצטט את המלצות ה-NHS הבריטי, ולכן אני מביאה אותן כאן כלשון:

Renal adverse event risk is increased in people with:
Cerebrovascular, ischaemic heart or peripheral arterial disease, heart failure, hypertension or risk factors for CV disease; All >65 years of age, Renal impairment (e.g. creatinine clearance <20 ml/min).

Avoid NSAIDs if possible, or use with caution, as use may provoke renal failure. Use lowest dose for the shortest duration and monitor renal function.

ומכאן שההמלצות של ה-NHS מציינות שהסיכון הכליתי מוגבר במטופלים עם מחלות רקע קרדיווסקולריות ובאנשים הסובלים מאי ספיקת כליות משמעותית בבסיס. במטופלים אלה יש לעקוב אחר התיפקוד הכליתי לאור סיכון של החמרה. אוכלוסיה זו אינה רלוונטית כלל לגב' עדן יצחק.

כמובן שבכל מקרה של רישום תרופה ממשפחת NSAID על הרופא.ה להפעיל שיקול דעת לגבי המינון, משך הטיפול והצורך במעקב של בדיקות דם – אך אין המלצה באף ארגון בינלאומי או ישראלי לעקוב אחר תיפקודי כליה באשה צעירה בת 20, ללא מחלות רקע ידועות המטופלת במינון קצר-טווח של NSAID.

UpToDate מהווה את האסמכתא הרפואית העדכנית ביותר לכלל התרופות הקיימות, עם ההמלצות המקובלות לרישום וניטור. בגירסה האחרונה מתאריך 10 באוקטובר 2024 כתוב בפרק **NSAIDs: Therapeutic use and variability of response in adults** :

In patients at risk of chronic kidney insufficiency, such as those with intrinsic kidney disease, heart failure, or cirrhosis, and those receiving diuretic therapy, there is increased risk for developing reversible kidney failure while using either nonselective or COX-2 selective NSAIDs. Laboratory monitoring — In patients being treated chronically with daily NSAIDs, particularly with use of antiinflammatory continuous dosing, we obtain a complete blood count, blood urea nitrogen and creatinine, and aspartate aminotransferase at least once yearly.

ומכאן ששישנה המלצה לעקוב אחרי תיפקודי כליה רק במטופלים עם אחת ממחלות הרקע המצוינות לעיל. הנוסח שכתב ד"ר וולובלסקי "מדובר בהגיון בריא של כל רופא" אינו מהווה אסמכתא רפואית, ואין לה גיבוי בספרות העולמית. כפי שציטטתי מ-UpToDate בתגובתי הראשונה, NSAID מהווים את משפחת התרופות הנפוצות ביותר בילדים וצעירים למטרת שיכוך כאבים, ואין כל המלצה לעקוב אחרי תיפקודי כליה בעקבות נטילתן.

7. ולבסוף חשוב להדגיש שוב כי לאחר כתיבת חוות דעתי הראשונה נחשפתי למידע רפואי חדש אשר לא היה ידוע לי קודם לכן, על כך שגב' יצחק טופלה ב-NSAID וכן באנטיביוטיקה חודשים ספורים טרם אשפוזו בשיבא, כשנה וחצי לאחר שחרורה מצה"ל. למעלה משנה לאחר שחרורה מהצבא, בפברואר 2019 היא טופלה באנטיביוטיקה מוקסיפן (Amoxicillin) במשך שבוע, וביוני 2019 טופלה בוולטרן (Diclofenac) למשך 20 יום על ידי רופא המשפחה בקופת החולים, מבלי שנבדקו לאחר מכן תיפקודי כליה. במידה ואכן ה-AIN נגרמה מסיבה תרופתית, הרי שסביר

יותר בהיבט של לוח הזמנים שטיפולים אלה בשנת 2019 תרמו לכך, ובוודאי לא הטיפול שקבלה שנתיים קודם לכן. ומבאן שאין כל קשר לתקופת שירותה הצבאי.

References:

1. Clinical manifestations and diagnosis of acute interstitial nephritis. UpToDate. Updated: May 15, 2025
2. Raghaven R, et al. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. Advances in kidney health and disease 24:64-71, 2017
3. Epidemiology and pathogenesis of analgesic-related chronic kidney disease. UpToDate. Updated: Sep 26, 2024
4. Drożdżal S, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Myth or truth? Review of selected literature. Pharmacol Res Perspect 9: e00817, 2021
5. Agodoa LY, et al. Association of analgesic use with prevalence of albuminuria and reduced GFR in US adults. Am J Kidney Dis 51:573, 2008
6. Curhan GC, et al. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. Arch Intern Med. 164:1519, 2004
7. Rexrode KM, et al. Analgesic use and renal function in men. JAMA 286:315, 2001