

# אבחון וטיפול בדלקת אוזן תיכונה בילדים

## נכתב על ידי:

פרופ' יוג'ין ליבוביץ  
פרופ' צחי גרוסמן  
ד"ר אורן זיו  
פרופ' דני מירון

## בשם:

האיגוד הישראלי לרפואת ילדים  
החוג למחלות זיהומיות בילדים  
איגוד רופאי אף-אוזן-גרון וכירורגיה של ראש וצוואר

ינואר 2023



הנחיות קליניות מתפרסמות ככלי עזר לרופא/ה ואינן באות במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

### **מהדורה שלישית - חברי הועדה שערכה את העדכון הנוכחי של ההנחיות:**

**פרופ' יוג'ין ליבוביץ**, מומחה ברפואת ילדים, מומחה למחלות זיהומיות בילדים.

**פרופ' צחי גרוסמן**, יו"ר האיגוד הישראלי לרפואת ילדים.

**ד"ר אורן זיו**, מומחה ברפואת אף אוזן וגרון.

**פרופ' דני מירון**, מומחה ברפואת ילדים, מומחה למחלות זיהומיות בילדים.

### **חברי הועדות שערכו את המהדורה הראשונה והשנייה:**

**פרופ' יוג'ין ליבוביץ**, מומחה ברפואת ילדים, מומחה למחלות זיהומיות בילדים.

**פרופ' דני מירון**, מומחה ברפואת ילדים, מומחה למחלות זיהומיות בילדים.

**פרופ' צחי גרוסמן**, מומחה ברפואת ילדים.

**פרופ' שי אשכנזי**, מומחה ברפואת ילדים, מומחה למחלות זיהומיות בילדים.

**פרופ' מתי בקוביץ**, מומחה ברפואת ילדים, מומחה בפרמקולוגיה קלינית.

**פרופ' אלי סומך**, מומחה ברפואת ילדים, מומחה למחלות זיהומיות בילדים.

**ד"ר יצחק ברוך**, מומחה ברפואת המשפחה.

**פרופ' אבי דירוא**, מומחה ברפואת אף אוזן וגרון.

**ד"ר אורן זיו**, מומחה ברפואת אף אוזן וגרון.

**ד"ר ישראל הדרי**, מומחה ברפואת ילדים.

**ד"ר זאב חורב**, מומחה ברפואת ילדים.

**ד"ר הדר ירדני**, מומחית ברפואת ילדים.

**פרופ' אלי סומך**, מומחה ברפואת ילדים, מומחה למחלות זיהומיות בילדים.

**ד"ר טומי ספנסר**, מומחה ברפואת המשפחה.

**ד"ר מיכאל פרסיקו**, מומחה ברפואת אף אוזן וגרון.

## תוכן העניינים

4	1. הקדמה
5	2. האבחון הנכון של דא"ח
5	א. אנמנזה
5	ב. בדיקה גופנית
7	3. הטיפול הנכון בדא"ח
8	4. שיטת הטיפול המושהה (טבלה מס. 1)
9	5. הטיפול האנטיביוטי בדא"ח (טבלה מס. 2)
11	6. מניעת דא"ח בילדים ע"י החיסון הפנוימוקולי המצומד
12	7. הפרשה מהאוזן במהלך דא"ח
13	8. דא"ח אצל תינוקות צעירים מגיל חודשיים
14	9. הפנייה לאא"ג לצורך ניקוז האוזן התיכונה (פאראצנטזיס/מירינגוטומיה)
15	10. מקורות

## 1. הקדמה

**דלקת אוזן חדה (דא"ח)** הינה המחלה הזיהומית החיידקית השכיחה, והסיבה העיקרית למתן טיפול אנטיביוטי בגיל הילדות. בשנים האחרונות, במיוחד לאור העלייה בשכיחות החיידקים העמידים לאנטיביוטיקה, נבחנה מחדש הגישה הטיפולית בדא"ח. נמצא, שקיימים קשיים באבחון הנכון של דא"ח, כאשר אבחון מדויק הפחית את מתן האנטיביוטיקה שלא לצורך. הגישה הטיפולית המומלצת כיום, היא להשהות טיפול אנטיביוטי למשך 24-72 שעות בילדים מעל גיל 6 חודשים הסובלים מדא"ח ללא גורמי סיכון למחלה קשה. טיפול ניתן בהמשך רק אם אין שיפור, או שיש החמרה בסימני ותסמיני המחלה. נמצא, שבצורה זו הופחת השימוש באנטיביוטיקה ב-30% מהילדים. עבודות רבות וניתוחים מסוג מטה-אנליזות שהשוו את הטיפול האנטיביוטי בדא"ח לטיפול ע"י אינבו הראו שבחלק הארי של הילדים שטופלו באינבו, הדלקת חלפה באופן עצמוני וללא סיבוכים קשים לדוגמה: מנינגיטיס או מסטואידיטיס. נמצא, שיש לטפל ב-8-17 ילדים באנטיביוטיקה כדי להשיג שיפור קליני בילד אחד. אמנם קיימת ביקורת בספרות על דרך ביצוע המטה-אנליזות בהקשר לשיטה זו, המגמה של הקטנת השימוש בתרופות אנטיביוטיות בדא"ח הולכת ותופסת מקום. החיסון הפנאומוקוקלי המצומד ה-13 - ערכי (13-PCV) הוכנס לשגרת החיסונים בתינוקות בישראל בנובמבר 2010. מחקרים מישראל הוכיחו שההתחסנות עם חיסון זה הביאה לירידה משמעותית ומהירה של שיעורי דא"ח בכלל, בעיקר, ממקור פנאומוקוקלי, עד היעלמות כמעט מוחלטת של דא"ח הנגרמת ע"י 13 הסרוטיפים שבחיסון, שהם עיקר זני הפנאומוקוקים שעמידים לאנטיביוטיקה, ללא עלייה משמעותית בשיעורי הזנים שאינם נכללים בחיסון.

בעדכון הנוכחי נשמרו הפרקים של שתי המהדורות הקודמות העוסקים בגישה לאבחון דא"ח בילדים. עיקר השינוי בעדכון הנוכחי מתייחס לטיפול האנטיביוטי לאור השינוי באפידמיולוגיה של המחלה, כתוצאה מהטמעת החיסון כנגד סטרפטוקוקוס פנאומוניה. כמו כן, נכלל פרק העוסק באבחון ובטיפול בדא"ח בתינוקות צעירים מגיל חודשיים.

## 2. האבחון הנכון של דא"ח

### אנמנזה

סיפור המחלה האופייני הוא של זיהום נגיפי בדרכי הנשימה העליונות אשר מקדים או מלווה את הדא"ח. החום הגבוה בימים הראשונים של המחלה אופייני לזיהום הנגיפי, ואינו יכול להיחשב כהוכחה לדא"ח.

### באנמנזה נדרשת התייחסות מיוחדת לנקודות הבאות:

1. חום, אי שקט, הקאות וכאב מקומי שהם סימנים ותסמינים אופייניים.
2. הכאב אופייני בעיקר בשעות הלילה (כאב הוא התסמין הבדוק ביותר לדא"ח).
3. נגיעה באוזן לכשעצמה אינה מהווה תסמין לדא"ח.
4. אירועים קודמים (מאובחנים היטב) של דא"ח.
5. רגישות או אי סבילות לאנטיביוטיקה.
6. סימנים כמו נשימה דרך הפה בעיקר בלילה, המעידים על חסימה כרונית של דרכי הנשימה העליונות. סימנים אלו יכולים גם להעיד על חסימה מתמשכת של חצוצרת האוזן.
7. סימני אטופיות, כמו אסתמה, קדחת אביבית ודלקת עור אטופית. נטייה אטופית מחמירה את תפקודן הלקוי של דרכי הנשימה העליונות, במיוחד חצוצרת אוסטוכיוס.
8. האם הילד שותה מבקבוק במצב שכיבה.
9. עישון ההורים.
10. מומים מולדים של הפנים ומערכת הנשימה העליונה (כגון חיך שסוע).
11. ספור משפחתי של דא"ח.

### בדיקה גופנית

בעבודה שבחנה את יכולתם של הרופאים הראשוניים לאבחן נכונה דא"ח, צוינו מספר קשיים: (1) תיאור המחלה מפי ההורים מתאפיין ברגישות וסגוליות נמוכות; (2) נוכחות שעווה בתעלת האוזן מפריעה לראייה טובה של התופית; (3) מיקום לא נכון של האוטוסקופ בתעלת האוזן החיצונה גורם להסתכלות בחלקים לא נכונים של התופית ולקושי באיתור הדלקת; (4) מתחת לגיל שנה קשה לבדוק את התינוקות עקב הקוטר הקטן של תעלת האוזן, המנח האופקי של התופית, וחוסר שיתוף פעולה מצד התינוק [1]. גורמים אלו מכבידים על ראייה טובה של התופית; (5) בכי של הילד בזמן הבדיקה עלול לגרום לאודם של התופית בעקבות היפראמיה ולא עקב דלקת. גם ניקוי בלתי זהיר עלול לגרום לכך; (6) טיב תאורת האוטוסקופ. שימוש באוטוסקופ עם סוללות רגילות עלול לגרום לעוצמת אור קטנה, בהשוואה לסוללות ניקל קדמיום או ליתיום. כדי להביא את עוצמת האור המקסימלית לתופית חשוב להשתמש בספקולום הנכון; ספקולום קטן עלול לגרום לתאורה ירודה ולאבחון שגוי [2]; (7) הוכחת נוזל דורשת, בדרך כלל, בדיקה בעזרת אוטוסקופיה פנאומטית, טכניקה שמרבית הרופאים אינם מיומנים בה.

הבעייה המרכזית המביאה לאבחון יתר של דא"ח הינו המצב של דלקת אוזן עם תפליט, שהוא מצב שכיח בעקבות זיהומים נגיפיים של דרכי הנשימה העליונות, הגורם להופעת תפליט באוזן התיכונה ואודם בתופית ללא תסמינים מקומיים או כלליים.

בספרות מובאים קריטריונים מורפולוגיים רבים לדא"ח, ביניהם: בלט, אודם, עכירות, חוסר תנועתיות התופית באוטוסקופיה פנאומטית, טשטוש המורפולוגיה התקינה של התופית והיעדר רפלקס אור.

לפי ההנחיות של האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים, יש לאבחן דא"ח רק בילדים המאובחנים עם בלט קשה של התופית, או הפרשה חדה של מוגלה (שאינה נגרמת ע"י דלקת אוזן חיצונה) בתעלת האוזן [3]. לסירוגין, ניתן לאבחן דא"ח גם במצבים בהם מאבחן בלט קל של התופית וכאב אוזניים חד ב-48 השעות האחרונות, או אודם קשה של התופית [3]. במילים אחרות, אבחון בלט של תופית האוזן הינו הכרחי באבחנה של דא"ח.

ניתוח הספרות מראה שאוטוסקופיה פנאומטית הינה הדרך הטובה ביותר לאבחון נוזל באוזן התיכונה [4]. שיטת בדיקה זו נפוצה בארה"ב, ופחות באירופה ובישראל. המערך המכשיר בארץ מתמחים במקצועות ילדים, משפחה, אף אוזן וגרון, ברובו, אינו מקנה כישורים לביצוע אוטוסקופיה פנאומטית.

### לאור זאת ההמלצות לבדיקת האוזניים הן:

1. אחיזת התינוק חייבת להיות כזו שתאפשר ביצוע אוטוסקופיה בתנאים האופטימליים ביותר.
2. בכל מקרה, תיבדקנה שתי האוזניים. רצוי לסגל סדר פעולות שיהפוך להרגל: בדיקת אוזן - שמאל או ימין קודם. סדר פעולות זה יסייע לזכור את ממצאי הבדיקה. במקרה של כאב באוזן אחת תיבדק תחילה האוזן שאינה כואבת.
3. כדי להתגבר על העקומה האנטומית של תעלת האוזן, יש למשוך את האפרכסת הצידה - זו הפעולה החשובה ביותר בגישה לאוזן, אם לניקוי, או להסתכלות או לכל צורך אחר. אחר כך, אפשר למשוך את האפרכסת כלפי מטה כדי לראות את חלקו העליון של עור התוף, או כלפי מעלה כדי לבחון את חלקו התחתון.
4. במקרה של ריבוי שעווה, לא רצוייה שטיפה של התעלה החיצונית. ניקוי התעלה יכול להתבצע בעזרת מקלון מרופד, בתנאי שהניקוי מבוצע בזהירות מרבית.
5. יש להשתדל ולאמץ את ההמלצה בספרות לגבי שימוש באוטוסקופיה פנאומטית לאבחנת דא"ח. מומלצת הקמת מערך הכשרה ולימוד לצורך הטמעת שיטה זו בקרב רופאי ילדים, רופאי משפחה ורופאי א"ג.
6. כל עוד אין בארץ יישום הולם של ביצוע אוטוסקופיה פנאומטית, ההנחיות הנוכחיות מתייחסות לאבחון וטיפול על סמך אוטוסקופיה רגילה בלבד.
7. לצורך אבחון דא"ח, יש להסתייע בכל הקריטריונים המקובלים בספרות: בלט, אודם, עכירות, וטשטוש הסימנים המורפולוגיים של התופית כולל ידית הפטיש.
8. הבלט הינו הסימן בעל הערך המנבא החיובי והסגוליות הגבוהים ביותר באבחון דא"ח.

### 3. הטיפול הנכון בדא"ח

דא"ח נחשבת בדרך כלל סיבוך חיידקי הנגרם בעקבות מחלה נגיפית של דרכי הנשימה העליונות. לנגיפים חלק חשוב בפתוגנזה של דא"ח, על ידי שיבוש מנגנוני ההגנה של הרירית ושיבוש תפקוד החצוצרה, ובעקבות זאת פלישת חיידקים. החיידקים הגורמים לדא"ח בישראל כיום לאחר הטמעת החיסון המצומד כנגד פנאומוקוקוס הם: *Streptococcus pneumoniae* ב-30%-42% מהמקרים, *non-typeable Haemophilus influenzae* ב-51%-61% מהמקרים, *Group A Streptococcus* < 2% ו-*Moraxella catarrhalis* [5]. ב-10-15 השנים שקדמו להכנסת החיסון הפנאומוקוקלי המצומד, נרשמה עלייה מתמדת בעמידות לתכשירים אנטימיקרוביאליים במחוללים של דא"ח, בעיקר בבידודים של *S. pneumoniae*. כ-60%-70% מהבידודים של החיידק בדרום ישראל נמצאו לא רגישים לפניצילין בשנים 1998-2008, והעמידות של חיידק זה למקרולידיים עלתה אף היא מ-14% ל-38% באותה תקופה [6]. שיעור ה-*S. pneumoniae* עם עמידות למספר תכשירים אנטיביוטיים הגיעה ב-2008 ל-35% מכלל הבידודים [6].

בכמעט ב-30% מהמקרים אין יכולת לבודד חיידקים מנוזל האוזן התיכונה [7] ובהם ניתן, בכ-15% מהמקרים, לזהות נגיפים בנוזל אוזן התיכונה, שהעיקריים מהם הם RSV ונגיף השפעת [8,9]. המהלך הטבעי של דא"ח מחדד את שאלת הצורך במתן טיפול אנטיביוטי. מהלך זה מראה שיפור ספונטני של הדלקת בחלק גדול של החולים ללא כל טיפול [10]. יחד עם זאת, נמצא שהבראה מדלקת האוזן התיכונה קשורה ישירות לעיקור יעיל של הנוזל בה [11]. בנוסף, כישלון בביעור החיידקים מנוזל האוזן התיכונה הוכח כקשור בחזרת מהירה של המחלה, אפילו אם נרשם שיפור קליני בעת הטיפול האנטיביוטי [12].

אישור לתופעה של שיפור עצמוני של דא"ח ניתן גם מבדיקת ההשפעה של אנטיביוטיקה מול השפעת טיפול אינבו. בעבודות רבות ובניתוח מבוסס ראיות (Evidence Based Medicine), נמצא שלטיפול האנטיביוטי תפקיד מזערי בהקלת הסימפטומים לעומת אינבו ושייתכן ולטיפול אנטיביוטי יהיה יתרון בולט יותר על פני אינבו רק בהפחתת הסיכוי למסטואידיטיס, אך זאת, באוכלוסיות בהן סיבוך זה שכיח. לפי מטה-אנליזות אלה צריך לטפל ב-8-17 ילדים כדי להראות אפקט של הטיפול בילד אחד [13-17].

לטיפול האנטיביוטי נודע תפקיד מכריע לאורך השנים גם בהפחתת שיעור הסיבוכים של דא"ח ובהם בעיקר: מסטואידיטיס, מנינגיטיס, *chronic suppurative otitis media*, *lateral sinus thrombosis* ו-*facial paralysis* [18]. אולם, הן המהלך הטבעי המשתפר עצמונית, והן נדירות הסיבוכים ללא טיפול תומכים בהפחתת הצורך בטיפול אנטיביוטי.

החיסרון העיקרי של טיפול אנטיביוטי הוא עלייה בשיעור עמידות החיידקים הנגרמת עקב טיפולים מרובים. בשנים האחרונות, נצפתה בישראל עלייה בעמידות הפנאומוקוקים וה-*H. influenzae* לתכשירים מקבוצת הבטא לקטם [19]. תרופת הקו הראשון המקובלת לטיפול בדא"ח בילדים ותינוקות קטנים היא ה-Amoxicillin. הספרות מראה, שאם משיגים רמת תרופה בנוזל האוזן התיכונה שהיא מעל ה-MIC (minimal inhibitory concentration) של החיידק במשך של יותר מ-40%-50% מה-dosing time, מובטח עיקור יעיל של הנוזל ותגובה קלינית מירבית. בעבודות על הפרמקודינמיקה של התרופות האנטיביוטיות בעת דא"ח הודגם שרמות ה-Amoxicillin שניתן במינון של 60-90 מ"ג/ק"ג/יום פעמיים ביום היו מעבר ל-MIC של הפנאומוקוקים למשך יותר מ-50% מה-dosing time, עובדה המצביעה על הבראה קלינית ובקטריוולוגית בשיעורים גבוהים. למרות ש-Amoxicillin אינו רשום למתן של פעמיים ביום, קיים בסיס עובדתי מספק להמליץ על דרך מתן זו ועל ידי כך לפשט ולהגביר את ההיענות לטיפול [20-24].

## 4. שיטת הטיפול המושהה (טבלה מס. 1)

לאור היעדר עדות חזקה ב-Evidence-Based Medicine ליעילות הטיפול האנטיביוטי בדא"ח, פותחה שיטת הטיפול האנטיביוטי המושהה (delayed prescribing). שיטה זו פותחה בהולנד בשנת 1990 ע"י ה-Dutch College of General Practitioners [14].

עקרונות הגישה הם:

- לילדים מעל גיל שנתיים עם דא"ח ניתן טיפול להקלת התסמינים בלבד בשלושה ימים הראשונים שלאחר האבחנה. טיפול זה כולל אצטמינופון (פאראצטמול) עם או בלי טיפול מקומי בטיפות להקלת הכאבים. אם הסימנים והתסמינים - חום או כאבים - נמשכים מעבר לשלושה ימים, יש צורך בהערכה מחדש על ידי רופא, ואז ניתנת האפשרות לטיפול על ידי Amoxicillin (אמוקסיצילין) למשך 7 ימים.
- בתינוקות בגילאים חצי שנה עד שנתיים הטיפול ביממה הראשונה הוא טיפול להקלת התסמינים בלבד, ומחייב, בכל מקרה, קשר עם הרופא - טלפוני או ביקור במרפאה - לאחר 24 שעות. אם התרשמות הרופא במעקב הזה היא שאין שיפור, הרופא יכול להתחיל טיפול אנטיביוטי מיידית, או להמתין להתחלת הטיפול האנטיביוטי עוד 24 שעות. יש לשקול הפנייה לרופא אף אוזן וגרון במידה והילדים בקבוצת גיל זו נראים חולים, או שאינם משתפרים קלינית לאחר 24 שעות של טיפול אנטיביוטי. שיטה זו נוסתה בהצלחה אף באנגליה ובארה"ב [25-28].

### לאור זאת גובשו עקרונות הטיפול בדא"ח המומלצים (טבלה 1):

1. בתינוקות בגיל עד חצי שנה יש להתחיל טיפול אנטיביוטי מייד בעת האבחנה.
2. בתינוקות בגיל 6-24 חודשים ניתן להשהות ל-24 עד 48 שעות את הטיפול האנטיביוטי בילדים במידה ומחלתם אינה קשה, ובתנאי שמובטח מעקב קליני קפדני ע"י רופא הילדים או המשפחה.
3. יש להבטיח מעקב הולם, קליני או טלפוני, הדדי, יום-יומי, במשך השעות והימים הראשונים שלאחר קבלת ההחלטה על השהיית הטיפול. צעד זה מותנה בשיתוף ההורים בהחלטה, וקבלת הסכמתם. יש להשתמש באנלגיה מקומית וסיסטמית במהלך תקופת ההשהיה [29].
4. מעל גיל 6 חודשים, מומלץ, בכל זאת, לשקול טיפול אנטיביוטי מייד במצבי הסיכון:
  - א. בלט ניכר של עור התוף.
  - ב. חום מעל 39 מעלות צלזיוס.
  - ג. אי שקט ניכר.
  - ד. מומים באזור הפנים.
  - ה. חסר חיסוני.
- ו. דא"ח דו-צדדית בה המהלך חמור יותר מדלקת חד-צדדית [30].

### טבלה מס. 1: עקרונות הטיפול המושהה בדא"ח

מחלה קשה	אבחנה לא חד משמעית	מחלה קלה	גיל (חודשים)
טיפול אנטיביוטי	טיפול אנטיביוטי	טיפול אנטיביוטי	> 6
טיפול אנטיביוטי	השהיית הטיפול האנטיביוטי ומעקב	השהיית הטיפול האנטיביוטי ומעקב	6-23
טיפול אנטיביוטי	השהיית הטיפול האנטיביוטי ומעקב	ניתן לשקול מעקב בלבד	≥ 24



## 5. הטיפול האנטיביוטי (טבלה מס. 2)

טבלה מס. 2: הטיפול האנטיביוטי בדא"ח

אלרגיה מסוג Major לפניצילין	אלרגיה מסוג Minor לפניצילין	ללא אלרגיה לפניצילין	
Clarithromycin או Azithromycin או Clindamycin או Resprim	Cefuroxime axetil או Clarithromycin או Azithromycin	Amoxicillin	קו ראשון
בהתאם לתוצאות התרבית של נוזל מהאוזן התיכונה ורגישות החיידקים.	Ceftriaxone	Amoxicillin/ clavulanate או Cefuroxime axetil	קו שני
בהתאם לתוצאות התרבית של נוזל מהאוזן התיכונה ורגישות החיידקים	Ceftriaxone	Ceftriaxone	קו שלישי

### קו ראשון

1. הטיפול האנטיביוטי המומלץ כקו ראשון הוא Amoxicillin במינון גבוה (60-90 מ"ג/ק"ג/יום), מחולק ל-2 מנות, למשך 10 ימים. התרופה במינון זה יעילה כנגד *S. pneumoniae* רגישים או בעלי עמידות ביניים לפניצילין. יחד עם זאת, טיפול ב-Amoxicillin במינון גבוה הוכח כגורם לסלקציה של *H. influenzae* המייצרים בטא לקטמזה וכן לזני *S. pneumoniae* בעלי עמידות גבוהה לפניצילין ועל כן, לכישלון טיפולי אפשרי של התרופות [31].
2. Amoxicillin-clavulanate מומלץ כקו הראשון לטיפול בדא"ח במצבים מיוחדים (חולה עם חסר אימוני או עם היסטוריה של דא"ח חוזרת). היום נמצא בשימוש התכשיר Augmentin 600 ES (Extra strength), בו כל 5 סמ"ק מכילים 600 מ"ג של Amoxicillin ו-43 מ"ג של clavulanate ועל כן, התכשיר יעיל הן כנגד זני *H. influenzae* ו-*Moraxella catarrhalis* המייצרים בטא-לקטמזה והן כנגד זני *S. pneumoniae* בעלי עמידות גבוהה לפניצילין.
3. במידה, והילד אלרגי לפניצילין ללא אנפילקסיס (Minor), ניתן לטפל בו בצפורוקסים אקסטיל (Zinnat) 30 מ"ג/ק"ג/יום מחולק לשתי מנות, או שניתן לשקול מתן מקרולידים חדשים דוגמת Azithromycin במינון של 10 מ"ג/ק"ג/יממה במנה אחת למשך 3 ימים או Clarithromycin במינון של 15 מ"ג/ק"ג/יממה מחולק לשתי מנות. יש לציין, שאזיטרומיצין הוכח כפחות יעיל בביעור *S. pneumoniae* עמיד וגם של *H. influenzae* מנוזל אוזן התיכונה [32].
4. במידה, והילד אלרגי לפניצילין עם אנפילקסיס (Major) ניתן לשקול מתן מקרולידים חדשים דוגמת Azithromycin במינון של 10 מ"ג/ק"ג/יממה במשך 3 ימים או Clarithromycin במינון של 15 מ"ג/ק"ג/יממה מחולק לשתי מנות. ניתן גם לשקול לטפל במשלב של Resprim (במינון של 8 מ"ג/ק"ג/יממה) ושל הטרומתופרים בשתי מנות היעיל כנגד *H. influenzae* ו-Clindamycin (במינון של 30-40 מ"ג/ק"ג/יממה) בשלוש מנות) היעיל כנגד חיידקי *S. pneumoniae* כולל העמידים לפניצילין.

### כישלון טיפולי (טיפול קו שני)

כקו השני אחרי כישלון של אמוקסיצילין, ניתן לטפל בצפורוקסים או Augmentin 600 ES (Extra strength) ובעת אלרגיה לפניצילין מסוג Major בקלריתרומיצין או אזיטרומיצין.

**טיפול קו שלישי**

התכשיר המומלץ הוא Ceftriaxone.

**הערות**

1. אין מקום לטיפול על ידי נוגדי גודש או אנטיהיסטמינים.
2. Bullous myringitis נגרם על ידי אותם פתוגנים כמו דא"ח ומומלץ לטפל לפי ההנחיות לדא"ח.

**כישלון טיפולי**

כשהתסמינים והסימנים של דא"ח ממשיכים לאחר 48-72 שעות מתחילת הטיפול, או כשיש תגובה חלקית או היעדר תגובה לטיפול האנטיביוטי יש חובה להתייחס למספר גורמים:

1. היענות ההורים והילד לטיפול התלוייה בעיקר, בטעם התרופה, תדירות מתן התרופה בכל יום, והאפשרות לתת אותה במשולב עם האוכל.
2. רגישות החיידק/ים לאנטיביוטיקה/ות שבשימוש. כישלון הטיפול מעלה את החשד שהזיהום נגרם ע"י חיידקים עמידים, דבר המצריך מעבר לטיפול בתרופות בעלות טווח רחב יותר.
3. מינון ותדירות מתן התרופה, הקובעים את הריכוז ומשך שהות החומר האנטיביוטי בנוזל האוזן התיכונה.

**טיפול ומעקב**

אם הכאב לא פוסק ולא חל שיפור במצב ובהרגשה הכללית לאחר 48 שעות, יש לבדוק את הילד שנית. אם האבחנה היא עדיין דא"ח, יש לבחון אפשרות ביצוע ניקור אבחנתי של התופית, ו/או להחליף האנטיביוטיקה לתרופה מהשורה השנייה (או השלישית אם נכשל הטיפול עם תכשירים מהקו השני).

## 6. מניעת דא"ח בילדים ע"י החיסון הפנוימוקולי המצומד

החיסונים המצומדים החדשים (PCVs, pneumococcal conjugate vaccines) שפותחו נגד מחלות הנגרמות ע"י *S. pneumoniae* מכילים 7-13 סרוטיפים, המהווים את החלק הארי של זני החיידק הגורמים לדא"ח בילדים בעולם, וגם את החלק הארי של זני החיידק העמידים לתכשירי בטא-לקטם. החיסון מעורר תגובה חיסונית התלויה בתאי ה-T אשר מצידם מביאים ליצירת והפעלת תאי B, המייצרים נוגדנים וכן, גורמים לייצור תאי זיכרון במערכת החיסון. מחקרים גדולים שבוצעו בארצות הברית ופינלנד אשר בדקו את היעילות של החיסון ה-7 ערכי (PCV-7, סרוטיפים 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ו-23F) למניעת דא"ח, דיווחו על יעילות של 60%-50% נגד הסרוטיפים הכלולים בחיסון, עם ירידה כללית של 6%-9% בשיעור ההיארעות של דא"ח [33,34]. מחקרים נוספים שבוצעו בארצות הברית, אשר בדקו את מספר הביקורים אצל רופאים בקהילה עקב דא"ח, הראו ירידה של כ-20%-40% בביקורים אצל הילדים המחוסנים [35,36]. כ"כ, נצפתה במחקר מבוקר כפול-סמיות ירידה בשיעור השתלת צינוריות אוורור בקרב מחוסנים, בהשוואה ללא מחוסנים [37,38]. יחד עם תוצאות מעודדות אלה, הודגמה עלייה במספר הבידודים של סרוטיפים שאינם כלולים בחיסון בקרב הילדים עם דא"ח (replacement) - [39,40].

PCV-7 נכנס לשגרת החיסונים של ילדי ישראל ביולי 2009 והוחלף ע"י PCV-13 (עם 6 סרוטיפים נוספים 1, 3, 5, 7, 6A ו-19A) בנובמבר 2010. עבודה מדרום ישראל המבוססת על נתונים מיקרוביולוגיים שנאספו בשנים 2009-2013 בעיקר מילדים עם דא"ח מורכבת, כולל: מיקרים שלא הגיבו לטיפול אנטיביוטי ראשוני (nonresponsive AOM), ילדים שסבלו מדלקות אוזניים חוזרות, וגם ילדים עם הפרשה מוגלתית חדשה דרך נקב בתופית, הוכיחה שההתחסנות העוקבת עם Prevenar-7 ואחריו Prevenar-13 הביאה לירידה משמעותית ומהירה של שיעורי דא"ח בכלל, ובעיקר, זו שנגרמת ע"י *S. pneumoniae*. התוצאות הדגימו היעלמות כמעט מוחלטת של דא"ח הנגרמת ע"י 13 הסרוטיפים שבחיסון, ללא עלייה משמעותית בשיעורי הזנים שאינם כלולים בחיסון [41,42]. בנוסף, ההשפעה העוקבת של שני החיסונים הביאה לירידה של <90% בשיעור ההיארעות של זני *S. pneumoniae* עמידים לפניצילין, מקרולידים, צפטריאקסון או ל-3 תכשירים בעת ובעונה אחת (multiple drug resistance) [43]. מחקר נוסף מישראל, מבוסס אוכלוסין, דיווח על מגמות בשיעור ההיארעות של דא"ח בהשוואה בין השנים 2005 ו-2018 בילדים בני 0-10 שנים המטופלים בשרותי קופת חולים הכללית [44]. בסה"כ אובחנו 805,389 אירועים של דא"ח אצל 270,137 ילדים. ירידה משמעותית הודגמה בשיעור היארעות המחלה לאחר תחילת ההתחסנות ב-PCV-7 אצל ילדים צעירים מגיל 9 שנים. הירידה הגדולה ביותר (מ-807 ל-640 מקרים ל-1000 ילדים, 21%) נרשמה בהיארעות דא"ח אצל ילדים צעירים מגיל שנה. הסיכון המחושב לפתח דא"ח חוזרת ירד אף הוא בצורה משמעותית לאחר תחילת השימוש בחיסון אצל ילדים צעירים מגיל שנתיים. בעבודה חדשה מצפון הארץ, נבדקו חלקם היחסי של החיידקים העיקריים הגורמים לדא"ח בילדים, ורגישותם לאנטיביוטיקה בצפון ישראל לפני (2002-2008) ואחרי (2010-2019) הכנסתם לשגרה חיסונית של ה-PCVs. נמצא ש-*H. influenzae* הפך לחיידק העיקרי הגורם לדא"ח בתקופה שלאחר הכנסת החיסונים [45]. במקביל, נרשמה ירידה בשיעורי הבידודים של *S. pneumoniae* ועלייה בבידודי *S. pyogenes* בתקופה שלאחר ההכנסה העוקבת של החיסונים. נמצאה בעלייה רגישות של ה-*S. pneumoniae* וה-*H. influenzae* לכמעט כל התרופות האנטיביוטיות בשימוש נרחב נגד דא"ח.

## 7. הפרשה מהאוזן במהלך דא"ח

הפרשה מוגלתית מהאוזן הנובעת מדא"ח מעידה על ניקוז בלחץ דרך נקב שנוצר בעור התוף. יש להבדיל בין הפרשה זו לבין הפרשה הנוצרת בעת Otitis externa, המלווה ברגישות מקומית רבה הדורשת טיפול שונה. הילדים עם דא"ח והפרשה טרייה הם בדרך כלל מבוגרים יותר, סבלו בעברם מדא"ח חוזרת, עברו ניקורי תופית רבים בעבר, לא קיבלו טיפול אנטיביוטי בימים טרם האבחנה, והתרביות מנוזל אוזן התיכונה מתאפיינות בצמיחת *Streptococcus pyogenes* בשכיחות יחסית גבוהה [46]. מחלה זו יכולה להיות לעתים, יותר חמורה בהשוואה לדא"ח ללא הפרשה.

### הגישה המומלצת עליידי הועדה:

1. ניקוי מקומי:  
בעת הפרשה כתוצאה מדא"ח אפשר לתת טיפול מקומי לדילול המוגלה, ע"י מי חמצן 3% שלוש פעמים ביום. בנוסף, יש צורך לנקות ולייבש, לעתים קרובות, את אזור פתח התעלה, ולהימנע מהרטבת האוזן.
2. טיפול אנטיביוטי סיסטמי:  
כמו בדא"ח רגילה - מעל גיל 6 חודשים, ניתן להשהות את הטיפול למשך של - 24-48 שעות
3. לא מומלץ, לתת טיפול מקומי המכיל אמינוגליקוזידים עקב החשש לאוטוטוקסיות.
4. קינולונים ניתנים היום כטיפול מקומי מקובל בדלקת אוזניים כרונית המפרישה מוגלה, וכן בהפרשה מוגלתית דו-צדדית דרך צינוריות האוורור [29], אולם, ניתוח הספרות אינו מראה עדות מספקת לשימוש בקינולונים מקומיים להפרשה במסגרת דא"ח.

## 8. דא"ח אצל תינוקות צעירים מגיל חודשיים

עיקר התינוקות הסובלים מדא"ח בגילאים אלה הם מבוגרים מגיל חודש. עבודות ישנות בנושא רמזו שהמחוללים של דא"ח בקבוצת גיל זו שונים מאילו הלוקים במחלה בגיל חודשיים ומעלה, ובהם נכללים חיידקים גראם-שליליים ממקור צואתי ו-Group B *Streptococcus* הנרכשים במעבר בתעלת הלידה [74]. יחד עם זאת, עבודות חדשות יותר הראו שרוב המקרים של דא"ח בתינוקות בגיל זה נגרמות ע"י מחוללים זהים לאלה שגורמים לדא"ח בתינוקות מבוגרים יותר, כאשר *S. pneumoniae* הינו השכיח ביותר ביניהם, והעמידות של חיידק זה לפניצילין מתקרבת ל-20% [48,49]. עבודה חדשה מדרום ישראל, שבדקה את השפעת החיסון המצומד הפנאומוקולי על דא"ח בתינוקות צעירים בתקופת 2010-2014, הראתה שהמספר הכללי של אירועים שהצריכו ניקור התופית ירד, אחוזי *S. pneumoniae* ו-*H. influenzae* ירדו, ואחוזי התרבויות השליליות מנוזל האוזן התיכונה עלו לאחר הכנסת החיסון [49]. בתינוקות הנ"ל זוהו שתי תת-קבוצות: הראשונה של דא"ח ללא חום והשנייה של תינוקות עם חום המוגדרים כ-low-risk (לפי הקריטריונים ע"ש Rochester ושל האיגוד הישראלי לרפואת ילדים) שנמצאים בסיכון נמוך להתפתחות זיהומים חיידקיים חודרניים, ויכולים להיות מטופלים עם אנטיביוטיקה ללא אשפוז [48]. החלק הארי של התינוקות סובלים ממחלת חום ועל כן, הם, בדרך כלל, מאובחנים ומטופלים במסגרת של אשפוז. בעניין זה, חשוב להדגיש את הצורך להסתייע ברופא א"ג כל אימת שיש חשד או אבחון של דא"ח וזאת על מנת לאשש את האבחנה (או לאבחן במקרה של ממצא לא ברור) וכן, לבצע ניקור של עור התוף כדי לאשש את המחלה ולזהות את המחולל. הטיפול המוצע כאן (בהיעדר המלצות בספרות) הוא מתן Amoxicillin-clavulanate (הפעיל טוב יותר מצפורוקסים כנגד *S. pneumoniae*) דרך הפה בתינוקות בסיכון נמוך. יעילות הטיפול עדין צריכה להתברר במחקרים עתידיים. בילדים מאושפדים מומלץ להתחיל בטיפול תוך ורידי עם צפלוספורין מדור 2-3 למספר ימים ולהמשיך ב-400 Amoxicillin-clavulanate (בו כל 5 סמ"ק מכילים 400 מ"ג של Amoxicillin ו-57 מ"ג של clavulanate) המאושר בגיל > 3 חודשים, או Zinnat עד לגמר 7-10 ימי טיפול.

## 9. הפנייה לא"ג לצורך ניקוז האוזן התיכונה (פאראצנטזיס/מירינגוטומיה)

פאראצנטזיס (ניקור באופן סטרילי של עור התוף) נעשה כדי לבודד את המחולל. מירינגוטומיה (ניקור או חתך) מטרתה להקל על סבלו של הילד על ידי שחרור המוגלה הלוחצת בחלל האוזן התיכונה.

יש לבצע ניקור אבחוני או טיפולי במקרים הבאים:

1. סיבוך כמו מסטואידיטיס
2. חסר חיסוני
3. תינוק בגיל עד 3 חודשים
4. ילד חולה מאד וסובל
5. כישלון טיפולי (לאחר 48-72 שעות)
6. התפתחות דא"ח תחת טיפול אנטיביוטי קודם

## 10. מקורות

1. *Froom J, Culpepper L, Grob P, et al*, Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from international primary care network. *BMJ* 1990; 300: 582-586.
2. *Block SL*, Acute otitis media: bunnies, disposables, and bacterial original sin. *Pediatrics* 2003; 111:217-218.
3. *Lieberthal A, Carroll AE, Chonmaitree T, et al*, The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013, 131; e964-e999; doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488>.
4. *Takata GS, Chan LS, Morphew T, et al*, Evidence assessment of the accuracy of methods of diagnosing middle ear effusion in children with otitis media with effusion. *Pediatrics* 2003; 112: 1379-1387.
5. *Dagan R*, Can the choice of antibiotics for therapy of acute otitis media be logical? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 1-5.
6. *Somech I, Dagan R, Givon-Lavi N, et al*, Distribution, dynamics and antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing acute otitis media in children in southern Israel during the 10-year period before the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011; 29:4202-4209.
7. *Murphy TF*, Bacterial otitis media: pathogenetic considerations. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19: S9-S16.
8. *Heikkinen T*, Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: S17-S23.
9. *Heikkinen T, Chonmaitree T*, Importance of respiratory viruses in acute otitis media. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:230-41. doi: 10.1128/CMR.16.2.230-241.2003.
10. *Bluestone CD*, Clinical course, complications and sequelae of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: S37-S46.
11. *Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, et al*, Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 776-782.
12. *Asher E, Dagan R, Greenberg D, et al*, Persistence of pathogens despite clinical improvement in antibiotic-treated acute otitis media is associated with clinical and bacteriologic relapse. *Pediatr Infect Dis J* 2008 27:296-301. doi: 10.1097/INF.0b013e31815ed79c.
13. *Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J et al*, Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994; 124: 355-367.
14. *Van Buchem FL, Peeters MF, van't Hof MA*, Acute otitis media: a new treatment strategy. *BMJ* 1985; 290: 1033-1037.
15. *Damoiseaux RAM J, van Balen FAM, Hoes AW, et al*, Primary care based randomized double-blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000; 320: 350-354.
16. *Glazious PP, Delmar CB, Sanders SL, Hayem M*, Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane database of systemic reviews*. Hamilton, Canada: B.C. Decker, 2002: 3.
17. *Takata GS, Chan LS, Shekelle P, et al*, Antibiotics for acute otitis media in children: the role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 2001; 108: 239-247.

18. *Van Zuijlen DA, Schilder AGM, van Balen FAM, Hoes AW*, National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 140-144.
19. *Dagan R, Leibovitz E, Lieberman A, Yagupsky P*, Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: S57-S65.
20. *Dowell SF, Butler JC, Giebink GS et al*, Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance-a report from the Drug Resistance Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1-9.
21. *Craig WA, Andes D*, Pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Inf Dis J* 1996; 15: 255-259.
22. *Craig WA*, Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J* 1998; 77: 7-11.
23. *Thorodsen E, Marr C, Ethymiopolous C, Thoranisson H*, Concentration of cefuroxime in middle ear effusion of children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 959-962.
24. *Dagan R, Hoberman A, Johnson C, et al*, Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 829-837.
25. *Froom J, Culpepper L, Jacobs M et al*, Antimicrobials for acute otitis media: A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 1997; 315: 98-102.
26. *Little P, Gould C, Williamson I, et al*, Pragmatic randomized controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001; 322: 336-342.
27. *Little P, Gould C, Moore M, et al*, Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2002; 325: 22-25.
28. *Siegel RM, Kiely M, Bien JP, et al*, Treatment of otitis media with observation and a safety net antibiotic prescription. *Pediatrics* 2003; 112: 527-531.
29. *Hannley MT*, Use of ototopical antibiotics in treating 3 common ear diseases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 934-940.
30. *Leibovitz E, Asher E, Piglansky L, et al*, Is bilateral acute otitis media clinically different than unilateral acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:589-92.
31. *Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, et al*, Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:405-13. doi: 10.1097/01.inf.0000065688. 21336.fa.
32. *Dagan R, Leibovitz E*. Bacterial eradication in the treatment of acute otitis media. *The Lancet Infectious Diseases* 2002; 2:593-604
33. *Black S, Shinefield H, Fireman B, et al*, Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:187-95.
34. *Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al*, Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344:403-9. <https://doi.org/10.1056/>
35. *Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, et al*. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics* 2004; 114:755-61. doi: 10.1542/peds.2003-0592-F.



36. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP, Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 2008; 121:253-60. doi: 0.1542/peds.2007-0619.
37. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:732-8. doi: 10.1097/01.inf.0000133049.30299.5d.
38. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al, Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119:707-15. doi: 10.1542/peds.2006-2138.
39. Block S, Hedrick J, Harrison CJ, et al, Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:829-833.
40. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R, Impact of widespread introduction of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal and nonpneumococcal otitis media. *Clin Infect Dis* 2016;1; 63:611-8. doi: 10.1093/cid/ciw347. 40.
41. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R, Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis*. 2014; 59:1724-32. doi: 10.1093/cid/ciu683.
42. Dagan R, Van Der Beek BA, Ben-Shimol S, Pilishvili T, Givon-Lavi N, Effectiveness of the 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against vaccine-serotype otitis media. *Clin Infect Dis* 2021; 73:650-658. doi: 10.1093/cid/ciab066.
43. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D, van der Beek BA, Leibovitz E, Dagan R, Substantial reduction of antibiotic-non-susceptible pneumococcal otitis media following PCV7/PCV13 sequential introduction. *J Antimicrob Chemother* 2020; 1; 75:3038-3045. doi: 10.1093/jac/dkaa263.
44. Marom T, Tshori S, Shefer G, Pitaro J, Pneumococcal conjugated vaccines decreased acute otitis media burden: A population-based study in Israel. *J Pediatr* 2021; 235:233-238.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.025. 22.
45. Paker M, Pichkhadze E, Miron D, Shlizerman L, Mazzawi S, Shupak A, Two decades of otitis media in northern Israel: Changing trends in the offending bacteria and antibiotic susceptibility. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110940>.
46. Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N, et al, Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:381-4. doi: 10.1097/INF.0b013e318194e783.
47. Tetzlaff TR, Ashworth C, Nelson JD, Otitis media in children < 12 weeks of age. *Pediatrics* 1977; 59: 827-32.
48. Turner D, Leibovitz E, Aran A, et al, Acute otitis media in infants younger than two months of age: Microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:669-74.
49. Ziv O, Kraus M, Holcberg R, et al, Acute otitis media in infants younger than two months of age: Epidemiologic and microbiologic characteristics in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 119:123-130. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.01.031.



המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה