

חוות דעת מומחה

שם המומחה:

אני החתום מטה, פרופסור אייל קלמנט, התבקשתי לחוות דעתי המקצועית בעניינים הבאים:

א. האם קיים קשר סיבתי בין שימוש בקולרים להדברת מזיקים בבעלי חיים (המכונים, בין היתר, בשם המסחרי "סרסטו") לבין הדיווחים על תופעות לוואי לא צפויות ומקרי מוות בבעלי חיים (ואף בבני אדם) ששויכו לשימוש בקולרים;

ב. האם יש במחקרים הקיימים, לרבות המחקרים הקליניים והפרה-קליניים מטעם Bayer לשלול את הקשר הסיבתי בין הדיווחים הנ"ל לבין תופעות הלוואי הבלתי צפויות ומקרי המוות.

ג. האם הממצאים בדבר תופעות הלוואי ומקרי המוות היו צריכים בראיה אפידמיולוגית לחייב את התייחסות המשיבות ואת אזהרת הציבור, ואם כן מאיזה מועד;

כל זאת, כתמיכה בבקשה לאישור תובענה כייצוגית בגין אי גילוי הפוטנציאל המזיק של הקולרים לציבור הצרכנים.

להלן אפרט את פרטי השכלתי וניסיוני המקצועי הרלבנטיים להליך שבפנינו.

אני נותן חוות דעתי זו במקום עדות בבית המשפט ואני מצהיר בזאת כי ידוע לי היטב שלעניין הוראות הדין הפלילי בדבר עדות שקר בשבועה בבית המשפט דין חוות דעתי זו כשהיא חתומה על ידי כדין עדות שבועה בבית המשפט.

זה שמי וזו חתימתי ותוכן חוות דעתי זו אמת.



פרופסור אייל קלמנט

תאריך 19.1.2023

ואלה פרטי השכלתי וניסיוני המקצועי:

1. פרטי השכלתי:

הסמכה כרופא וטרינר בבית הספר לרפואה וטרינרית ע"ש קורט באוניברסיטה העברית בשנת 1995.
תואר שני באפידמיולוגיה באוניברסיטת תל-אביב משנת 2000.
בעל מומחיות ישראלית באפידמיולוגיה משנת 2011.

2. פרטי ניסיוני:

בשנים 1995 עד 2001 שירתתי בצה"ל כווטרינר הראשי של חיל הרפואה.
משנת 2001 ועד 2006 שירתתי בחיל הרפואה במכון לחקר תחלואה זיהומית. במסגרת שירות זה הייתי מעורב במספר חקירות של התפרצויות תחלואה זיהומית בצה"ל וכן במחקרים להערכת תרכיבי חיסון. בסוף תקופת שירותי פיקדתי על המכון לחקר תחלואה זיהומית.
מ-2007 אני משמש כמרצה מן המניין בבית הספר לרפואה וטרינרית ע"ש קורט באוניברסיטה העברית.
ב-2012 מוניתי כפרופסור חבר באוניברסיטה העברית. מזה כעשר שנים אני מלמד את הקורס באפידמיולוגיה בבית הספר לרפואה וטרינרית.
ב-2022 הועליתי לדרגת פרופסור מן המניין שהיא שהדרגה האקדמית הגבוהה ביותר הקיימת באוניברסיטה.
ב-2015 הקמתי יחד עם עמיתי מבית הספר לבריאות הציבור באוניברסיטה העברית ועמיתים מבית הספר לרפואה וטרינרית מסלול חדש בנושא בריאות ציבור וטרינרית. מסלול זה הוא יחיד בסוגו בארץ ומטרתו להכשיר וטרינרים בתחומי אפידמיולוגיה ובריאות הציבור.
אני מלמד מעל 20 שנה את הקורס באפידמיולוגיה בבית הספר לרפואה וטרינרית ומלמד בשבע השנים האחרונות קורסים נוספים באפידמיולוגיה של מחלות זיהומיות, סמינר בבריאות ציבור וטרינרית ובשלוש השנים האחרונות אני מלמד קורס בחשיבה ותקשורת מדעית לתלמידי דוקטורט.
במסגרת עבודת המחקר במעבדתי הנחיתי בעבר ואני מנחה כיום 15 עבודות מאסטר ו-13 עבודות דוקטורט ומעל 50 עבודות גמר של סטודנטים לרפואה וטרינרית בנושאים שונים הקשורים לחיות מחמד וחיות משק. פרסמתי עד כה מעל 100 מאמרים בעיתונות המדעית הווטרינרית והאפידמיולוגית, העוסקים באפידמיולוגיה של מחלות בבעלי חיים ובבני אדם. כמעט כל המאמרים שפרסמתי עד כה פורסמו בכתבי עת העוברים בקרת עמיתים ומדורגים ברבעון או בעשירון העליון של העיתונות הווטרינרית. אני משמש כסוקר מומחה של מעל 20 כתבי עת מקצועיים בתוכם בשניים אני גם משמש כעורך משנה. כמו-כן אני משמש סוקר בקרנות מחקר תחרותיות. במהלך עשר השנים האחרונות שימשתי גם כיועץ מומחה לאפידמיולוגיה לארגון האירופאי לביטחון מזון (EFSA) בעיקר בתחום מניעה של מחלות המועברות על ידי חרקים.

מקורות מידע עיקריים ששימשו כבסיס כללי לחוות דעת זו :-

- בקשת האישור על כל נספחיה
- מאמרים ומקורות מידע שיוצגו בהפניות חוות הדעת.

הנחות עבודה

1. חוות דעת זו מתבססת על סקירת הספרות מטה, המידע הפומבי והתיאורים והאזכורים העובדתיים המובאים בבקשת האישור.
2. אציין כי נמסר לי שבכוונת מבקשי בקשת האישור לדרוש את בדיקת וחשיפת כלל הנתונים, הבדיקות, נתונים פנימיים, היקף השימוש והרכישות המצויים בידי המשיבות, במסגרת ההליך, על מנת לדייק את ההליך ולכמת באופן מדויק את הנזק.
3. כך, כפי שנמסר לי, בהינתן האמור יעמדו המבקשים על הדרישה כי אוכל לבסס, לדייק ולהרחיב את עמדתי בחוות דעת משלימה ורחבה נוספת בהמשך הדרך בהתאם לתשתית רחבה יותר של נתונים ומידע ככל שיתקבלו בהמשך.

רקע כללי בקצרה

נגיעות בטפילים חיזוניים כגון פרעושים וקרציות היא בעיה רווחת בקרב כלבים וחתולים וכטיפול בה מוצעים בשוק תכשירים רבים. אחד התכשירים מכונה בין השאר בשם המסחרי Seresto™ (להלן "סרסטו") שהוא קולר המכיל חומרים קוטלי פרעושים וקרציות (אימידקלופריד ופלומטרין וחומר נוסף שאינו מפורט ברשימת המרכיבים וככל הנראה מהווה סוד מסחרי) אשר יוצר על ידי חברת Bayer והיום מיוצר ומשווק על ידי חברת ELANCO.

הקולרים משווקים מאז 2013 (ואושרו לשיווק בשנת 2010)¹ בארצות הברית ובהמשך שווק גם באירופה ובישראל. בתחקיר שפורסם בעיתון USA today במרץ 2021 דווח כי השימוש בקולרים נקשר עם דיווח על כ-75,000 תופעות לוואי לא צפויות וכ-1,700 מקרי מוות. מאז פרסום התחקיר ועד לפרסום של דוח שדן בכך בקונגרס האמריקאי ביוני 2022, המספר עלה ל-98,000 ו-2,500 בהתאמה.

מדיווח נוסף ועדכני מחודש נובמבר 2022 ובהמשך ישיר לדו"ח הקונגרס, בהתבסס על פאנל נתונים מקיף שפרסמה ה-EPA, וכנתמך בחוות הדעת, הודגש, בן היתר לאחר שנמצא כי השימוש בקולרים קשור ל-2,700 מקרי מוות ולמעל 100,000 דיווחים.²

כמו כן, הסתבר שבתחקיר שביצעה ה-EPA (US environmental protection agency) כבר בשנת 2015 נמצא כי בין השנים 2012 ו-2015 הצטבר בארצות הברית מספר מדיגי וחריג של דיווחים אודות תופעות לוואי, תופעות לוואי חמורות ומקרי מוות שקושרו לשימוש בקולרי סרסטו. למרות זאת, החברה המשיכה בשיווק

¹ Environmental Protection Agency, Review of Seresto Pet Collar Incidents Data (June 9, 2016) Seresto Incident Profile (July 16, 2019).

² לדיווח מיום 7.11.2022, ר' <https://biologicaldiversity.org/w/news/press-releases/newly-obtained-epa-documents-reveal-seresto-flea-collars-now-linked-to-more-than-100000-reports-of-harm-to-pets-nearly-2700-deaths-2022-11-07/> לפאנל הנתונים החדש, ר' https://www.biologicaldiversity.org/campaigns/pesticides_reduction/pdfs/Seresto-Aggregate-Incident-Summary-Report.pdf

המוצר מבלי לידע את הצרכנים על המידע החדש שהצטבר, וזאת למרות שניתוח תופעות אלו גרם במקביל לאי אישורו של הקולר לשימוש בקנדה.

כמו כן עלון המידע המצורף למוצר המשווק כיום אינו מזכיר את סכנת המוות המוגברת כתוצאה משימוש בקולרים ואינו מדייק באשר לסיכוי להופעת תופעות הלוואי השונות.

לשם מתן מענה סדור וממצה לשאלות שבכותרת, אפרט בחוות-דעתי זו **תחילה** את מנגנון הפעילות של החומרים הפעילים בקולרים, בשלב **שני** אעמוד על אופן הפעילות הסינרגיסטית (קרי השפעה מוגברת שנובעת משילובם) של החומרים אלה ועל הסכנות האפשריות הטמונות בכך, **לאחר מכן** אעמוד על העובדות שהצטברו אודות רעילות הקולרים בנוגע לסבירות קיום קשר סיבתי, בשלב **אחרון** אעמוד על טיב המחקרים שבוצעו ביחס לבטיחות השימוש בקולרים ואעמוד על המשמעות האפידמיולוגית שלהם בדבר ההשלכות על הקשר הסיבתי בין הדיווחים על תופעות לוואי ומקרי מוות והשימוש בקולרים.

ממצאי חוות הדעת

החומרים הקיימים בקולרי סרסטו והשילוב הסינרגיסטי ביניהם:

אימידקלופריד (Imidacloprid):

אימידקלופריד הינו חומר ממשפחת הנאוניקוטינואידים. חומרים אלו פועלים על-ידי קשירתם לקולטנים ניקוטיניים לאצטיל-כולין במערכת העצבים המרכזית של החרק. אימדקלופריד הוא חומר המצוי בשימוש רחב לצורך הדברת מזיקים בחיות בית ובחקלאות. השימוש בחומרים אלו מבוסס על קשירה סלקטיבית גבוהה יותר לקולטנים בחרקים, בהשוואה לקשירתם ביונקים. בשל כך רעילותם ליונקים פחותה באופן ניכר מרעילותם לחרקים. למרות זאת, חומרים אלו מסוגלים להיקשר לקולטנים ניקוטיניים ביונקים ומסוגלים לעבור את מחסום מוח דם הקיים ביונקים (blood brain barrier) ולכן הם בעלי פוטנציאל רעילות כרונית בבעלי-חיים. סימני הרעלה בבעלי-חיים כוללים עייפות, הקאות, שלשול, ריור, רעד, חולשת שרירים ופגיעה בהליכה. באנשים יש מספר דיווחים על הרעלות, אם על ידי חשיפה למינון גבוה או אם על ידי חשיפה למזון מזוהם בנאוניקוטינואידים.³

פלומטרין (Flumethrin):

פלומטרין הינו חומר ממשפחת הפיריתרואידים. אלו חומרים סינתטיים שחומר האב הטבעי שלהם נקרא פירתרין ומקורו בפרח *Tanacetum cinerariaefolium*. הפיריתרואידים מחולקים לדור ראשון ושני. הדור הראשון מכיל חומרים בעלי רגישות לאור, חום ותנאי מזג אוויר ולכן השימוש בהם היה בעיקר תוך ביתי. הפלומטרין משתייך לדור השני של פיריתרואידים אשר נחשב יציב יותר בתנאי סביבה ובעל יעילות קטילת חרקים טובה מאד. רעילותם של הפיריתרואידים לחרקים נובעת מפעולתם על תעלות נתון אשר משפיעות על חדירות הממברנה של תאי עצב ובכך מאפשרות היווצרות של פוטנציאל פעולה בעת גירוי העצב. כמו שאר בני משפחתו, גורם פלומטרין להארכה בחדירות הממברנה לנתרון הגורמת ל"יריי" מתמשך של פוטנציאלי פעולה בתא העצב. הרעילות של פלומטרין תלויה מאד בממס בו הוא מצוי. זהות הממס יכולה להשפיע על הרעילות של פלומטרין

A. Anadón, I. Ares, M. Martínez, M. Martínez-Larrañaga, M. Martínez, "Chapter Four - Neurotoxicity of³ Neonicotinoids" in Advances in Neurotoxicology, M. Aschner, L. Costa, Eds, vol. 4, chap. 4, pp. 167-207 (Academic press, 2020).

ב-3 סדרי גודל (פי 1000). ההבדל נובע ככל הנראה מהזמינות הנמוכה שלו במיסיים מימיים לעומת ממסים שומניים. הרעלה מפולמטרין ומפירתרואידים אחרים מדור שני מתבטאת בהתכווצויות חוזרות של איברים בגוף ובריר יותר. המינון שאינו גורם לתופעות לוואי בכלבים הוא 0.88 מ"ג לק"ג ליום, אולם בריכוזים גבוהים פי 2 נצפו תופעות עוריות והקאות. מינונים גבוהים יותר גרמו בחולדות לסימנים עצביים.⁴

האפקט הסינרגיסטי בין פלומתרין ואימידקלופריד והפוטנציאל לרעילות בכלבים וחתולים :

הסתייגות: הדברים האמורים בפרק זה הם בבחינת קל וחומר וחמורים ביתר שאת בשעה שהקולרים עושים שימוש בחומר כימי רעיל שלישי המתואר על ידי באייר כ"סוד מסחרי" ("trade secret"), שעשויה להיות לו השפעה שלילית בצירוף יתר החומרים הכימיים הנ"ל, ששמו לא נחשף.⁵

כפי שפורסם במחקר שמומן על ידי Bayer נמצא כי לפלומתרין ואימידקלופריד אפקט סינרגיסטי על מערכת העצבים של חרקים.⁶ אימידקלופריד גורם לגירוי עצבי באמצעות קשירה לקולטנים של אצטיל כולין וכתוצאה מכך פתיחה של תעלות נתרן בתא העצב של החרק.

פלומתרין למעשה אינו פועל כאשר תעלות הנתרן סגורות, אך כאשר הן נפתחות הוא מונע את סגירתן. כך נוצר למעשה האפקט הסינרגיסטי בין שני החומרים. הניסוי המתואר במחקר בוצע בשני חלקים. בחלק הראשון בוצע גירוי תא עצב של זחלי עש (*Spodoptera frugiperda*) באמצעות אימידקלופריד ופלומתרין לחוד ולאחר מכן יחד. החוקרים מצאו כי מספר הגירויים העצביים שנמדד בעת מתן של שני החומרים יחד היה גבוה בהרבה מסכום התגובות של כל אחד מהם לחוד.

בנוסף נבדקה רעילות החומרים לפרעושים ולקרציות. נמצא כי שילוב של החומרים הראה רעילות מוגברת לעומת כל אחד לחוד במהלך 24 השעות הראשונות. בולט במיוחד הבדל הרעילות בין אימידקלופריד בלבד לעומת שילוב החומרים כאשר תמותה של 40% מהפרעושים מושגת באמצעות מינון נמוך פי אלף בשילוב של שני החומרים, בהשוואה לאימידקלופריד בלבד ונמוך פי חמש לעומת פלומתרין בלבד. לאחר 48 שעות רעילותם היתה דומה אך עדיין נצפתה נחיתות לאימידקלופריד בלבד לעומת השילוב של שני החומרים. לגבי קרציות לא בוצעה השוואה כזו. החומרים הנ"ל פעילים על מערכות הקיימות גם בפרוקי רגליים וגם ביונקים. היעילות הטיפולית שלהם בהשוואה לרעילותם הנמוכה קשורה בספציפיות שלהם לקולטנים בפרוקי רגליים. יחד עם זאת לא מן הנמנע כי הפעילות הסינרגיסטית הקיימת בחרקים קיימת גם ביונקים ובשל כך קיים הצורך **לבדוק באופן ספציפי את הרעילות של השילוב ביניהם ליונקים ובייחוד לכלבים וחתולים**. רעילותו של כל אחד מן החומרים נבדקה על עכברים וחולדות ומופיעה במידע אודות המוצר שפורסם על ידי DEFRA.⁷ **אולם אין במסמך זה כל דיווח על תוצאות ניסוי שבדק את המינון של שילוב החומרים הללו בעכברים ובחולדות**. מעבר

Anonymous Flumethrin, Summary report. ed T. E. A. f. t. E. o. M. P. V. M. a. I. T. Unit (1998, EMEA, ⁴ D. M. Soderlund, "Toxicology and mode of action of pyrethroid insecticides" in Hayes' ;London) Handbook of Pesticide Toxicology, R. I. Krieger, Ed. vol. 2, chap. 77, pp. 1665-1686 (Academic Press, Amsterdam, 2010)

<https://datasheets.scbt.com/sc-395480.pdf> ⁵

D. Stanneck *et al.*, The synergistic action of imidacloprid and flumethrin and their release kinetics from ⁶ collars applied for ectoparasite control in dogs and cats. *Parasit Vectors* 5, 73 (2012)

DEFRA PUBLICLY AVAILABLE ASSESSMENT REPORT FOR A VETERINARY MEDICINAL ⁷ PRODUCT (2019)

לכך החברה משתמשת בחומר נוסף המוגדר על ידה כסוד מסחרי ובתוקף היותו כזה אין כמובן דיווח על האינטראקציה שלו עם שני החומרים האחרים.⁸

במסמך לעומת זאת מתוארות תוצאות ניסויים שבוצעו על גורי כלבים וחתולים בהם הושמו מספר קולרים על כל בעל חיים וחשפו את בעל החיים לרמות חומר גבוהות באופן משמעותי מזה הקיים בקולר. לפי הדיווחים נצפו בניסויים אלו אירועים של דיכאון, הקאות ושינוי בצריכת מזון ושלשול בכלבים. זאת למרות שרמת הסבילות של הקולרים הוגדרה כטובה. מיעוט שיער ותגובות עוריות היו תופעות שחזרו באופן קבוע בעת השימוש בקולרים. בחלק מבעלי- החיים ריפוי של לקויות אלו אירע רק לאחר הסרת הקולרים. בחתול אחד נצפתה דלקת עורית הקשורה למגע עם החומר (contact dermatitis). כן מדווח כי לאחר השימוש בקולר אירעו מקרים של שינוי התנהגותי שגרר גירוד באזור הקולר בכלבים ובחתולים וכן נצפו דלקות עוריות חמורות יותר בתדירות שהוגדרה כנדירה בחתולים (1 עד 10 מקרים ל- 10,000 חתולים) ונדירה מאד בכלבים (פחות מאחד ל- 10,000).⁹ אזהרות בנוגע לכך מופיעות בעלון הרשום גם בישראל. אך חשוב לציין כי התופעות העוריות הקשות יותר מוגדרות בעלון כנדירות ביותר. כפי שאסקור בהמשך שיעורן של תופעות אלו אינו נדיר ביותר כלל ועיקר ובמחקרים שאת רובם ביצע היצרן בעצמו ניתן לראות הופעה של תופעות חמורות בשיעור של כ- 1 ל- 100 חתולים.

1) ביסוס הקשר הסיבתי בין השימוש בקולרי סרסטו ובין תופעות הלוואי בבני אדם ובעלי חיים ומקרי המוות בבעלי חיים

1.1 הצטברות עדויות אודות הארעות חריגה של תופעות לוואי ומקרי מוות של חיות מחמד בהקשר לקולרי סרסטו ומשמעותן: ¹⁰

לפי העדות של קארן מקורמאק – מדענית לשעבר ב- EPA אשר ניתנה ביוני 2022, מ-2012 התקבלו ב- EPA מעל 100,000 דיווחים על אירועים חריגים כתוצאה משימוש בקולרי סרסטו. הדיווחים היו אודות מקרים ברמות חומרה שונות, החל מגרד קל דרך עוויתות ועד מוות. 2300 מקרי מוות התקבלו בהקשר לקולרי סרסטו. לפי עדותה, מספר הדיווחים הוא קטן בהרבה מהמספר האמיתי של תופעות לוואי משתי סיבות: א. אנשים רבים אינם מודעים לאפשרות לדווח ל- EPA על תופעות לוואי. ב. לקוחות רבים אינם מקשרים את התופעות שהם רואים לשימוש בקולר. לדבריה, ההערכה היא כי רק אחד מתוך 25 מקרים של תופעות לוואי אכן מדווח ל-EPA.

בנוסף מציינת מקורמאק כי המידע אודות רעילות בעת אישור התכשיר התקבל מהיצרן עצמו וכי מידע זה היה חסר שני מחקרים עיקריים: א. יכולת המעבר של החומרים בקולר לאנשים. ב. הופעת החומרים בדם החיה. מחקר בלתי תלוי שבוצע באוניברסיטת מוראי הראה כי אימידקלופריד חודר לדם למרות טענת היצרן כי החומר נשאר על העור והשיער ואינו חודר את גוף בעל החיים.

⁸<https://datasheets.scbt.com/sc-395480.pdf>

⁹ DEFRA, Seresto Labeling and package leaflet (2020)

¹⁰ Staff report: Seresto flea and tick collars: Examining why a product linked to more than 2,500 pet deaths (2022) Anonymous ; remains on the market., ed s. o. e. a. c. p. House committee on oversight and reform (2022) Seresto flea and tick collars: Examining why a product linked to more than 2,500 pet deaths remains on the Market. Hearing before the subcommittee on economic and consumer policy of the committee on oversight and reform. (2022, U.S. government publishing office, Washington)

בחקירה שביצע ה-EPA ב-2015 עקב בקשת מידע מ-NBC news, נמצא כי מספר הדיווחים אודות תופעות חריגות בין ינואר 2012 ועד יולי 2015 היה הגבוה ביותר בין כל התכשירים לטיפול בפרעושים וקרציות ומספר הדיווחים הללו אודותיו היה גבוה ב-58% מהמוצר המדורג שני אחריו ו-235% מהמוצר המדורג שלישי. מספר הדיווחים אודות מוות היה אף חריג יותר, גבוה ב-163% לעומת המוצר השני אחריו בדירוג וב-428% יותר מהמוצר השלישי בדירוג. כאשר בדקו את מספר התופעות ביחס למספר המוצרים שנמכרו נתגלו פערים גבוהים בהרבה. שיעור הדיווחים אודות סרסטו היה גבוה פי שלוש משיעורם במוצר המדורג שני ופי 21 מהמוצר המדורג שלישי ושיעור תופעות הלוואי החמורות ומוות היה גבוה פי 5 ופי 35 מהמוצרים המדורגים שני ושלישי בהתאמה.

לעמדת, נתונים אלו מספקים סיבה משמעותית לדאגה. בעיקר ההשוואה לתכשירים האחרים, שכן הם מבטלים את האפשרות שיש יותר דיווחי תופעות לוואי אודות קולרי סרסטו עקב מכירה עודפת לעומת מוצרים אחרים ומנטרלים גם את הטענה כי חלק מהדיווחים אינם מעידים בהכרח על קשר סיבתי. שהרי לכל היצרנים יש מחויבות לדיווח על תופעות לוואי ולכן אם קיים עודף דיווח הוא קיים גם בתכשירים האחרים ובכל זאת ההבדל בין סרסטו לבינים הוא גדול מאד.

עדות ספציפית לקשר סיבתי בין שימוש בקולרים ותופעות לוואי ניתן ללמוד מהבדיקה של הרשות הקנדית לרגולציה של חומרי הדברה (PMRA) אשר בדקה את הנתונים מאותה התקופה (2012-2015). בבדיקה נמצא כי שיעור האירועים החריגים הקשורים לשימוש בקולר סרסטו היה 36-65 ל-10,000 ושיעור מקרי המוות ל-10,000 קולרים היה בין 3 ל-5.

אציין כי השיעור של תופעות הלוואי שהתגלה גבוה משמעותית מזה המתואר בעלון הנוכחי לצרכן במוצר המשווק בישראל. בעלון הקיים כרגע אין כלל אזכור של מוות כתוצאה מהשימוש בקולר. חשוב לציין כי PMRA מצא קשר סביר של השימוש בקולר ל-77% מהמקרים החמורים ומקרי המוות שדווחו. בדיקה מדוקדקת של 251 מקרי מוות שדווחו בהקשר של שימוש בקולר מצאה אפשרות סבירה לקשר בין אירוע המוות והשימוש בקולר ב-33% מהמקרים. בדיקה שביצע ה-EPA הראתה סבירות לקשר כזה ב-45% ממקרים אלו. לעומת זאת בניתוח שביצע היצרן על 2,340 מקרי מוות שקושרו לשימוש בקולרי סרסטו עד סוף יוני 2021 רק 12 מקרים (0.51%) הוגדרו כבעלי קשר אפשרי לשימוש בקולר. ההבדל העצום הזה בין הערכות ה-EPA וה-PMRA אינו ברור לי. בניתוח של 737 מקרים שהוגדרו כתמורים ובעלי קשר אפשרי לשימוש בקולר נמצא כי 10% מהם הסתיימו במוות או המתה. בכ-80% מהמקרים נצפה נגע עורי שלרוב היה חמור. רוב המקרים אירעו כבר בחודש הראשון לאחר השימוש בקולר. במקרים רבים הבעיה לא נפתרה לאחר הורדת הקולר. סימנים קליניים משמעותיים נוספים שנצפו היו חולשה, התנהגות לא נורמלית, הקאות, שלשול וחוסר תיאבון. כ-5-10% מהמקרים כללו תופעות נאורולוגיות הכוללות עוויתות, רעד שרירים וחוסר שליטה בתנועות גוף. 8% מהמקרים הראו מעורבות וכשל של איברים פנימיים כגון, כליה, כבד, מערכת הלימפה, הדם או המערכת החיסונית (נהוג לכתוב תופעות אלה כ- "אפקט סיסטמי"). עוד על פי ה-PMRA אירועים אלו מדאיגים במיוחד עקב הקושי של הבעלים לזהות אותם. ניתן אם כך להבין כי כשם שתיתכנה טענות על תופעות לוואי שאינן קשורות לעצם השימוש בתכשיר, קיימת גם סבירות גבוהה של תת אבחון ותת דיווח של התופעות.

מכל מקום המחקרים שאציג להלן לא סתרו את הממצאים של ה-PMRA ומכאן שאני סבור כי על היצרן היה לכל הפחות ליידע את הצרכנים בדבר תופעות הלוואי ומקרי המוות האמורים.

PMRA ניתחו גם 357 מקרים של תופעות באנשים אשר דווחו בין 2012 ו-2015. הם בדקו באופן ספציפי 106 מקרים שהוגדרו כחמורים ביותר מבין אלו: תשעה הוגדרו כחמורים ועוד 97 הוגדרו כבעלי חומרה בינונית. PMRA מצאה קשר אפשרי או סביר לשימוש בסרסטו ב- 83% מהמקרים הללו. ברוב הפעמים התופעות הופיעו בימים הראשונים לשימוש בקולר או מייד עם פתיחת האריזה, או עקב מגע עם בעל החיים עליו היה הקולר. במחצית מן המקרים התופעות היו עוריות. ב- 15% מהמקרים דווחו תופעות במערכת הנשימה, מערכת העיכול, מערכת העצבים. בין השאר דווחו גירוי בגרון, קשיים בנשימה, סחרחורת ובחילה.

2) המחקרים והבדיקות שבנמצא אינם שוללים את הקשר הסיבתי בין תופעות לוואי ומקרי המוות לשימוש בקולרים

2.1 מחקרים שפורסמו בספרות המדעית

קראתי בעיון את המחקרים שפורסמו על קולרי סרסטו טרם ולאחר השיווק. רובם המכריע בוצעו במימון היצרן או שכללו מעורבות של היצרן. היה גם מספר מחקרים מצומצם בהם לא הוצהר קשר בין החוקרים ליצרן. באופן כללי נערכו מחקרים רבים שבדקו את יעילותו של קולר סרסטו כנגד פרעושים וקרציות וכנגד הדבקה בגורמי מחלה שונים כגון לישמניה, ברטונלה, הפטוזואון, ארליכיה ובורליה. בכל המחקרים שקראתי הקולר נמצא כיעיל במניעת הדבקה בטפילים. ברוב המחקרים בדיקת תופעות לוואי לא הוגדרה כחלק ממטרות המחקר ולעיתים כלל אינה מדווחת.

באותם מחקרים בהם תופעות לוואי כן נבדקו נמצא שיעור נמוך של תופעות לוואי בכלבים אשר לא היה שונה באופן מובהק מקבוצת הביקורת, ואולם אופן עריכת המחקרים מקשה על חילוץ תוצאות מובהקות סטטיסטית עקב גודל המדגם הקטן שלהם או אופן ביצוע המעקב. בחתולים הסתמנה תמונה שונה ודווחו מקרים רבים של גירוי עורי, לרוב קל, במקום שימת הקולר. כמו-כן במקרים נדירים יותר נמצאו תופעות חמורות יותר שהתבטאו בעיקר בדלקות עור חמורות יותר. בכדי להדגים את התמונה, אפרט פה מספר מחקרים שבוצעו בכלבים ומספר מחקרים שבוצעו בחתולים.

מחקרים שבוצעו בכלבים ובחתולים

באחד המחקרים¹¹ נבדק שיעור תופעות הלוואי כתוצאה משימוש בקולר והשווה לקולר אחר המכיל דימפילט (דיאזינון). בקבוצת החתולים בהם השתמשו בקולרי סרסטו נצפו 9.9% של תופעות לוואי (23/232) לעומת 5.6% (5/81) בקבוצת הביקורת. למרות שמספר תופעות הלוואי היה גבוה כמעט פי 2 בקבוצת הניסויי הבדל זה לא היה מובהק סטטיסטית ($p=0.34$). החוקרים מדווחים כי בחתולים התופעות לרוב היו תופעות עוריות קלות כגון נשירת שיער, דלקת עורית הקשורה למגע (contact dermatitis) וגרד. בכלבים נצפו 3 תופעות לוואי מתוך 271 (1.1%) בקבוצת הסרסטו לעומת 4 מתוך 129 בקבוצת הביקורת (3.1%). ($p=0.22$). שוב הבדל לא מובהק, הפעם לטובת קולרי הסרסטו. גם כאן תוארו תופעות דומות אולם בנוסף הוכנסו לרשימת תופעות הלוואי נגיעות בפרעושים והתנהגות אגרסיבית של הכלב בעת השמת הקולר. מוזר לדעתי שהחוקרים ראו בתופעות אלו תופעות לוואי מאחר והן אינן קשורות לתכשיר עצמו. כמו-כן יש לזכור כי מאחר ותופעות לוואי מופיעות לרוב

¹¹ D. Stanneck *et al.*, Evaluation of the long-term efficacy and safety of an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar (Seresto(R)) in dogs and cats naturally infested with fleas and/or ticks in multicentre clinical field studies in Europe. *Parasit Vectors* 5, 66 (2012)

בחודש הראשון לאחר השמת הקולר יש חיסרון מובנה המעלה באופן מלאכותי את שיעור בתופעות בקבוצת הביקורת שכן בקבוצה זו החליפו את הקולר במהלך הניסוי והשתמשו בקולר חדש לאחר חמישה חודשים. מאחר שהחוקרים אינם מפרטים באופן ספציפי את התפלגות תופעות הלוואי בין הקבוצות וכן לא מפרטים את הופעתם בזמן קשה לבצע ניתוח מעמיק של התוצאות הללו. בנוסף, ברור לחלוטין שגודל המדגם במחקר זה אינו מספיק על מנת להראות הבדל בשיעורים כאלו של תופעות לוואי. למשל, על מנת להראות בחתולים כי תכשיר אחד גורם פי 2 תופעות לוואי מתכשיר אחר ברמת מובהקות של 95%, כאשר היחס בגודל הקבוצות הוא 1:3 לטובת קבוצת הניסוי (כפי שבוצע במחקר הני"ל) יש צורך ב- 332 חתולים בקבוצת הביקורת ו-996 בקבוצת הניסוי. גודל מדגם זה גדול בערך פי 4 מזה בו נעשה שימוש במחקר המצוטט. מחקר אחר, גם הוא במימון היצרן, התבצע על 96 חתולים שחולקו לשתי קבוצות בנות 48 חתולים כל אחת. בקבוצה אחת נעשה שימוש בקולרי סרסטו ובקבוצה השנייה נעשה שימוש בקולרי פלסבו. שתי הקבוצות נבדקו 14 ו- 28 יום לאחר שימת הקולר על החתול. בקבוצת הסרסטו הופסקה השתתפותו של חתול אחד במחקר מאחר ופיתח דלקת עור מוגלתית. שיעור תופעות הלוואי העוריות בקבוצת הסרסטו היה גבוה מבקולרי הפלסבו אך לא מובהק סטטיסטית (לרוב בסביבות 4% בקולרי סרסטו ובסביבות 2% בקולרי הפלסבו). יחד עם זאת נמצא הבדל מובהק סטטיסטית בשיעור החתולים בהם דווח על ליקוק באזור הקולר או הופעת נגע עורי. השיעור של תופעות אלו בחתולי הסרסטו היה גבוה בערך פי 3.5 מקבוצת הפלסבו.¹²

במחקר אחד שנערך ביחס לכלבים עם נגיעות גבוהה של פרעושים וקרציות, הראה כלב אחד מתוך 82 כלבים מטופלים בסרסטו, דלקת עורית באזור הקולר שנרפאה כשבועיים מרגע הסרת הקולר.¹³ במחקר שנערך בסיציליה על מנת לבדוק את יעילותם של קולרי סרסטו במניעת הדבקה בטפיל הלישמניה החוקרים דווחו כי לא נראו תופעות לוואי ב- 102 כלבים שעליהם הושם הקולר ולא נמצא הבדל משמעותי בשיעור האובדן למעקב בין קבוצת הטיפול לקבוצת הביקורת. למרות שנכתב כי הכלבים נצפו כל יום חשוב לציין שהכלבים שהשתתפו במחקר היו כלבי מכלאות ולכן הגיוני כי לא נצפו בתשומת לב בה נצפים כלבים עם בעלים. היעדר מוחלט של דיווח על תופעות עוריות קלות ואי-פירוטן מעורר שאלות לגבי איכות המעקב אחר תופעות לוואי. בדיקה פיסיקלית על ידי רופא נערכה רק 90 יום מתחילת המחקר. מאחר שמרבית תופעות הלוואי מופיעות 30 יום לאחר שימת הקולר, קיימת סבירות כי תופעות לוואי קלות הוחמצו בצורת מעקב שכזו.¹⁴

אזכיר כי מחקר דומה שבוצע על חתולים מצא תופעות לוואי עוריות שהוגדרו קלות ודומות למחקרים אחרים אך לא נכתב שיעור תופעות הלוואי. חשוב לציין כי חתול אחד (מתוך 79) הוצא מהמחקר עקב דלקת עורית כיבית שנחשדה כקשורה לשימוש בקולר סרסטו. זוהי תופעת לוואי חמורה יותר מהתופעות האחרות המתוארות. גם במחקר זה המעקב אחר החתולים לא היה אידיאלי מאחר ורובם היו חתולים החיים במחוז לבית.¹⁵ שיעור המוות בקבוצת הטיפול היה גבוה מבקבוצת הביקורת אך חלק ממקרי המוות אירעו עקב טראומה ואין פרוט מדויק של ההתפלגות בין קבוצות המחקר.

H. Fink, S. Wennogle, W. L. Davis, C. Von Simson, M. R. Lappin, Field comparison of tolerance of a ¹² collar containing 10.0% imidacloprid/4.5% flumethrin (Seresto) and a placebo collar placed on cats. *J Feline Med Surg* **18**, 1031-1033 (2016)

in slow E. Brianti *et al.*, Efficacy of a combination of 10% imidacloprid and 4.5% flumethrin (Seresto(R))¹³ release collars to control ticks and fleas in highly infested dog communities. *Parasit Vectors* **6**, 210 (2013)

E. Brianti *et al.*, Efficacy of a slow-release imidacloprid (10%)/flumethrin (4.5%) collar for the prevention ¹⁴ of canine leishmaniosis (2014) *Parasit Vectors* **7**, 327.

E. Brianti *et al.*, Prevention of feline leishmaniosis with an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer ¹⁵ matrix collar. *Parasit Vectors* **10**, 334 (2017)

מחקר נוסף בוצע על 30 חתולים אשר חולקו ל-3 קבוצות של 10 חתולים.¹⁶ קבוצה אחת טופלה בסרסטו, קבוצה שנייה בחומר אחר הקרוי פיפרוניל וקבוצה שלישית שימשה כקבוצת ביקורת. בקבוצת הסרסטו נצפו תופעות לוואי עוריות שונות, ביניהם פציעות עוריות ובחתול אחד הופיעו הקאות שלא קושרו בוודאות לתכשיר. החוקרים טענו כי הגירוי העורי ופציעות הגרוד נגרמו בסבירות גבוהה כתוצאה מקולר הסרסטו. בסופו של דבר, שני חתולים בקבוצת הסרסטו הוצאו מהמחקר עקב תופעות הלוואי הללו. דבר שלא ארע בקבוצות המחקר האחרות. קבוצת החוקרים סיכמה ממצאים אלו כך:

“...the results should not be discredited and owners should observe their cats occasionally, especially during the first few days of product application, to ensure the collar is not placed too tightly and that lesions do not develop”.

את הממצאים מהמחקרים שבוצעו טרום שיווק ניתן לסכם בכך שאופיינו בגדלי מדגם קטנים מדי בכדי למצוא תופעות לוואי חמורות בכלבים ובחתולים. על מנת לזהות מקרי מוות ששיעורם כמובן נמוך בהרבה יש צורך במחקרים בעלי גדלי מדגם גבוהים בהרבה. מאחר וקשה לבצע מחקרים כאלו קיימת המערכת של מעקב אחר תופעות לוואי אחרי שיווק אשר יכולה לאפשר זיהוי של תופעות נדירות יותר.

לפחות לגבי הופעת תופעות עוריות חמורות בחתולים עלה כבר מתוצאות הניסויים המקדימים כי מספר תופעות הלוואי הוא בשיעור של בערך 1 ל-100 או גבוה מכך (נתון זה כמובן אינו מדויק עקב גודל המדגם הקטן של המחקרים). בעלון הנוכחי החברה מתריעה על אפשרות נדירה לכך. הפרשנות ל'נדיר' כפי שניתנת בעלון שהוגש ל- DEFRA היא עד 10 מקרים ל-10,000. כלומר שיעור הנמוך פי 10 מזה שעליו מתריעה החברה. לעומת זאת DEFRA מגדירה תופעות לוואי בשיעור של מעל 1 ל-100 כתופעת לוואי שכיחה.

2.2 בדיקת ה- pet poison help line

ה- pet poison help line – הינו שירות הניתן בקנדה, ארצות הברית והקאריביים לבעלי חיות מחמד ולווטרינרים הזקוקים לסיוע במידע וטיפול כאשר חייית מחמד נחשפת לרעל. השירות ניתן במשך כל ימות השבוע, 24 שעות ביממה. עלותו \$75 ליעוץ. צוות האתר כולל כמה עשרות וטרינרים מתוכם עשרה הם מומחים לטוקסיקולוגיה מטעם ה- American Board of Toxicology¹⁷.

במאי 2021 פרסם הארגון הודעה לציבור המבוססת על סקירה ספרותית וכן על רישומים של 400 מקרי הרעלה שטופלו על-ידם, שהיו קשורים לשימוש בקולרי סרסטו, רובם היו קשורים לבליעה של חלק מהקולר.¹⁸

הסקירה מסוכמת כדלהלן:

“In the medical opinion of our boarded veterinary toxicology experts these collars are a safe and important treatment for the vast majority of cats and dogs. The health protections these collars provide far outweigh the extremely rare risk of a serious adverse event.”

¹⁶M. W. Dryden, V. Smith, W. L. Davis, T. Settje, J. Hostetler, Evaluation and comparison of a flumethrin-imidacloprid collar and repeated monthly treatments of fipronil(s)-methoprene to control flea, *Ctenocephalides f. felis*, infestations on cats for eight months. *Parasit Vectors* 9, 287 (2016).

¹⁷www.petpoisonhelpline.com

¹⁸<https://www.petpoisonhelpline.com/blog/response-stnzfhratement-seresto>

המומחים טוענים כי חשיפה לקולר בבליעה היא חמורה בהרבה מרמת החשיפה בעת שהקולר מונח על העור. יותר משליש מהכלבים/חתולים שאכלו קולרים לא הראו כל סימן קליני ורובם הראו סימנים שהוגדרו על ידי המומחים כקלים. כ- 50% הקיאו (תופעה הנגרמת על ידי פירתרואידים). שלשולים וירידה בתיאבון נצפו ב- 6% מהמקרים. חולשה נצפתה ב- 13% מהמקרים. הפרעת קואורדינציה (אטקסיה), נצפתה ב- 3% מהמקרים עם הלחנה ותגובה מוגברת לגירויים ב- 1-2% מהמקרים. באף אחד מהמקרים לא נצפו סימנים נאורולוגיים קשים ואף לא אחד מהם הסתיים במוות.

הדיווח על ידי ה-pet poison help line אינו שולל לדעתי קשר של שימוש בקולרי סרסטו ובין תופעות לוואי חמורות או מקרי מוות מאחר ולא ברור מה מידת החשיפה של החיות השונות ובכל מקרה מדובר ב- 400 מקרי חשיפה. זהו מדגם קטן מאד ביחס לשיעור מקרי המוות המדווח (3-5 ל- 10,000). ניתן לחשב את גודל המדגם הנחוץ לשם חישוב כזה באמצעות הנוסחה:

$$n = \frac{\ln(1-q)}{\ln(1-p)}$$

כאשר n הוא גודל המדגם הנדרש כדי למצוא לפחות מקרה אחד בסיכוי של q כאשר שיעור היארעות התופעה הוא p .

מהנוסחה עולה שכדי למצוא לפחות מקרה מוות אחד בסיכוי של 95% אשר קשור לשימוש בקולר, בהינתן שיעור מוות של 3-5 ל- 10,000, יש צורך בבדיקה של 6000 מקרים של שימוש בקולר. הסיכוי של בדיקה של 400 מקרים לזהות מקרה מוות אחד לפחות בשיעור היארעות כזה של מוות הוא 18% בלבד (כלומר **סיכוי נמוך**). גם אם נניח שההיארעות של מוות גבוהה פי 5 עקב חשיפה ברמה גבוהה יותר לקולר עקב לעיסתו, מספר המקרים שצריך להיבדק הוא 1200 כדי למצוא לפחות מקרה אחד מובהק של מוות בסיכוי של 95%.

מעבר לכך ההנחה המתוארת בגילוי הדעת כי מדובר בחשיפה מוגברת אינה בהכרח נכונה כי אין פירוט של המקרים ולא ברור כמה זמן לאחר תחילת השימוש בקולר אירעה החשיפה. ברור למשל שקולר הנמצא בשימוש מספר חודשים יהיה רעיל הרבה פחות מקולר שרק הושם על בעל-החיים. פרט המידע החסר המשמעותי ביותר הוא כמה מהקולר נבלע על ידי בעל החיים. כמו-כן אין פירוט של התפלגות בעלי החיים. כמה חתולים וכמה כלבים? באיזה גיל? איזה גזע? ללא ניתוח מדויק של הפרטים הללו קשה לחוות דעה ובוודאי לא לשלול את הסבירות לקשר סיבתי העולה מעודף הדיווח על תופעות לוואי ל-EPA. כמו-כן, לא ברור לי מדוע התוצאות לא פורסמו בעיתונות המדעית כך שניתן יהיה לסקור אותן ולבקר אותן.

ב- 2016 התבקשו המומחים של ארגון זה על ידי Bayer, לבצע סקירה של כל מקרי המוות שנקשרו לקולר וקבעו כי הרוב המכריע של המקרים אינו קשור לשימוש בקולר אלא לסיבות אחרות. באותם המקרים בהם לא ניתן היה לשלול קשר לשימוש בקולר סרסטו טוענים המומחים כי תתכן סבירות לאפקט אידיוסיןכרטי (כלומר הרעלה שאינה תלויה במינון). **את ההערכה שלהם הם מסיימים בכך שהם מביעים הסכמה מוחלטת לכך שכל תופעת לוואי צריכה להיות גלויה לפני קהל הלקוחות המשתמש בסרסטו או כל מוצר אחר לטיפול בטפילים חיצוניים בחיות מחמד.** יחד עם זאת הם סבורים שהפרסומים במדיה קיבלו פרשנות מוטעית וכי היתרון בשימוש בקולרי סרסטו עולה על החסרונות שבשימוש בו. **מעבר לניתוח הלוקה בחסר, שהתבסס על נתונים לא מובהקים ומכאן שלא ניתן לגזור מהם מסקנה מדעית ברורה, אני מסתייג מאמירה זו מאחר שהיתרונות והחסרונות שבשימוש בתכשיר למניעת טפילים חיצוניים הן תלויות נסיבות.** אין ההחלטה דומה במצב בו הסיכון להדבקה בטפילים ו/או מחלה המועברת על ידם הוא גבוה ובמצב בו הנגיעות נמוכה. כמו-כן השימוש

תמיד צריך להישקל אל מול האלטרנטיבות האחרות הקיימות בשוק וכאשר הצרכן מודע לכלל היתרונות והסכנות הטמונות בשימוש בכל תכשיר.

עוד במסגרת השלמת התמונה אציין כי ביולי 2022, פרסם ארגון הרופאים הווטרינרים האמריקאי (AVMA) גילוי דעת המתבסס על ההודעה של pet poison help line ובו הוא תומך בניתוח הנתונים שבוצע על ידם. הארגון ביקש מה-EPA לא לבטל את הרישום של קולרי סרסטו בארצות הברית בטרם השלמת חקירה מדוקדקת של הנתונים. AVMA הביע תקווה כי ניתוח הנתונים יסייע בהבהרת התמונה ויאפשר המשך שימוש נכון בהם, כולל הכנסת כל שינוי נחוץ בתווית שעל המוצר.¹⁹

3 הממצאים בדבר תופעות הלוואי ומקרי המוות היו צריכים בראיה אפידמיולוגית לחייב את התייחסות המשיבות ואת אזהרת הציבור לכל המאוחר משנת 2015

מהאמור בחוות דעתי עולה כי כבר ב- 2015 הצטברו ראיות ברורות המחשידות כי המוצר בטוח פחות ממוצרים אחרים וכי הוא גורם לשיעור תופעות לוואי גבוה. עוד אציין כי שיעור משוער של 5 מקרי מוות אליו התייחסתי לעיל לשימוש בכל 10,000 קולרים אינו נמוך וכל עוד לא נשלל באופן ברור הקשר בינו ובין השימוש במוצר הצרכן צריך לדעת אודותיו. יש דמיון רב בין המקרה הזה לבין מקרה שקרה בעבר בארה"ב עת שווקו של תרכיב להגנה בפני הדבקה בנגיף Rota הגורם לשלשולים בתינוקות. לאחר שיווקו של התרכיב שנקרא Rotashield® נמצא כי השימוש בו קשור לשיעור מוגבר של תופעת לוואי חמורה הנקראת intussusception. בבדיקה מדוקדקת שביצע ה-CDC בעקבות הנתונים הללו נמצא כי השימוש בתרכיב צפוי לגרום לעליה של מקרה אחד עד שניים לכל 10,000 תינוקות מחוסנים בתרכיב. עקב זאת הופסק השימוש בתרכיב.²⁰

עוד באותו הקשר ולשם השוואה אבקש להזכיר קולרים אחרים להדברת מזיקים בבעלי חיים שהוסרו באחרונה מהשוק (המכילים את החומר הכימי "טטרהכלורווינפוס")²¹, ולגביהם, בין השנים 1992 ל-2008 התקבלו ב-EPA כ-4,600 דיווחים על פגיעות בבעלי חיים ו-363 דיווחים על פגיעה בבני אדם – המהווים, למעשה, פי 30 פחות פגיעות מדווחות בבעלי חיים ופי 10 פחות מקרי מוות – זאת בפרק זמן ארוך פי שניים מהתקופה הרלוונטית שנבדקה ביחס לקולרי סרסטו (8 שנים).²²

במקרה בו אנו דנים כאן החליט ה-PMRA כי הסיכון העודף בשימוש בקולרים אינו מוצדק ולמרות כי שקל שינוי בתווית החליט לבסוף כי הוא אינו מאשר את שיווק הקולר בקנדה. להבנתי הוצע ליצרן להוסיף את הפרטים לתווית, או להוריד את מינון החומרים הפועלים בקולר, אך היצרן לא קיבל את ההצעות ולא יזם בדיקה מקיפה יותר של כלל המקרים האמורים. באפריל 2021 ביקש EPA מידע נוסף מהיצרן אודות השימוש בקולרי סרסטו הכולל את הפרטים הבאים:

- היארעות שנתית של מקרים מרובדת לפי חומר וסוג קולר (קולר לכלבים/קטנים/גדולים או חתולים);
- מידע על רגולציה של סרסטו בקנדה, באיחוד האירופי ובעולם כולו;

¹⁹<https://www.avma.org/news/seresto-collars-remain-spotlight-after-hearing>

²⁰<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm>

²¹ שיווקם של קולרים אלה נאסר באחרונה כליל בארה"ב, ר': <https://cen.acs.org/articles/100/i37/EPA-bans-tetrachlorvinphos-pet-collars.html>

²² EPA, Tetrachlorvinphos: Animal Incident Summary (Feb. 3, 2009)

https://www.documentcloud.org/documents/20491417-epa-hq-opp-2008-0316-0018_pet-poisoning

- מידע עולמי אודות בטיחות קולרי סרסטו ;
- מידע על מכירות ומידע מפורט יותר על היארעות מקרים ;
- מידע מקיף אודות מקרים נאורולוגיים שהופיעו לאחר שימוש בקולרי סרסטו.

הממצאים מלמדים, אפוא, כי המידע המחשיד היה קיים כבר ב- 2015 ולמרות זאת רק כעת מבוצעת חקירה מקיפה של הדברים. לא ברור לכן מדוע רק עכשיו מבוצעת הבדיקה המקיפה ומדוע לא ננקטו צעדים לפני כן.

האמור מעלה שאלה ברורה, מדוע נמשך שימוש בקולר שהדיווחים לגביו כל כך מדאיגים ללא ניסיון אמיתי לדחות את הקשר הסיבתי שעלה מתוך הנתונים הגולמיים.

סיכום ומסקנות נוספות

קולרי סרסטו הוכחו כיעילים במניעת נגיעות בטפילים חיצוניים ויעילים במניעת הדבקה בגורמי מחלה המועברים על ידי טפילים אלו. יחד עם זאת, למרות המחקרים הרבים שנעשו, רמת הבטיחות של הקולרים לא הוכחה. מרבית המחקרים שבוצעו היו קטנים בגודלם, ולא בוצעו למטרת קביעת בטיחות המוצר. רובם גם בוצעו במימון היצרן או במעורבות של חוקרים הקשורים ליצרן. מאחר ובחיות מחמד אין רישום מקדים של ניסויים קליניים כנהוג בניסויים בבני-אדם אין מערכת אשר תמנע מצב בו אנו חשופים למידע סלקטיבי עקב מצב כי דווקא מחקרים בהם נצפו יתר תופעות לוואי לא פורסמו. באותם מחקרים בהם בוצע מעקב אחר בטיחות המוצר מופיע שיעור לא קטן של תופעות לוואי עוריות בחתולים. לרוב התופעות קלות אך לעיתים מתוארות גם תופעות קשות יותר המערבות פציעות חמורות יותר ודלקות עוריות חריפות.

לצערי אף לא באחד מן המחקרים שקראתי, מופיעה טבלה המכילה פירוט מדויק של תופעות הלוואי שנצפו, מה גילאי החתולים שהראו תופעות אלו, מינם, גזע וכן מה משך התופעה ומה חומרתה. בכלבים נצפו תופעות לוואי בשיעור נמוך יותר, ושוב, לא מצאתי פירוט מדויק במאמרים של מאפייני הכלבים בהם כן נצפו תופעות כאלו. בכל המחקרים לא תוארו תופעות נאורולוגיות או מוות, אך לאור נדירותן של תופעות אלו, הסיכוי למצאן במחקרים כל כך קטנים הוא נמוך. במצב כזה דרושה ערנות מוגברת לתופעות המדווחות לאחר שיווק שכן הן מאפשרות לאתר תופעות נדירות יותר.

ואכן על פי הדיווחים שהעבירה החברה ל- EPA מספר תופעות הלוואי שדווח בין 2012-2015 היה גבוה באופן משמעותי מהדיווחים על תופעות לוואי אודות תכשירים אחרים וניתוח מדוקדק שבוצע על ידי ה- PMRA ומאוחר יותר על ידי EPA על 251 מקרי מוות הראה קשר אפשרי לשימוש בקולר ב- 33%-45% מהמקרים.

המידע המשמעותי ביותר לדעתי הוא העובדה כי כאשר השוו את מספר התופעות **ביחס למספר המוצרים שנמכרו** נתגלו פערים גבוהים בהרבה. שיעור הדיווחים אודות סרסטו היה גבוה פי שלוש משיעורם במוצר המדורג שני ופי 21 מהמוצר המדורג שלישי ושיעור תופעות הלוואי החמורות ומוות היה גבוה פי 5 ופי 35 מהמוצרים המדורגים שני ושלישי בהתאמה.

עוד מטריד הוא ההבדל העצום בין ייחוס מקרי המוות לשימוש בסרסטו שבוצע על ידי היצרן (0.51%) ובין זה שבוצע באופן בלתי תלוי על ידי EPA (45%) ו- PMRA (33%). הדיווח על ידי ה- pet poison help line אודות אי הופעת מקרה מוות אחרי אכילה של קולרים אינו מניח את דעתי מהסיבות שפרטתי למעלה, בעיקר ומאחר

וכפי שציינתי הוא מבוסס על מספר קטן מדי של מקרים כדי לשלול תמותה עקב שימוש במוצר ובגלל שההנחה של המומחים כי כל המקרים מייצגים חשיפה מוגברת אינה בהכרח נכונה.

בנוסף, העובדה כי הרעילות של שני החומרים אינה נחשבת גבוהה אינה מניחה את דעתי מאחר ולשני החומרים פעילות סינרגיסטית על מערכות עצביות הקיימות גם ביונקים (רצפטורים ניקוטיניים לאצטיל כולין ותעלות נתרן בתא העצב) אשר על פי המידע הקיים ברשותי לא נבדקה בעכברים. לכך ניתן להוסיף את העובדה כי הרעילות בעכברים לא בהכרח משקפת את הרעילות בכלבים ובחתולים וכן הוספת חומר סודי שהאינטראקציה שלו עם החומרים האמורים לא נבדקה.

לנוכח האמור בחוות דעתי, אני סבור עוד כי יש ליזום מחקר אפידמיולוגי גדול המכוון לזיהוי הסיכון העודף באם קיים, עקב שימוש בקולרי סרסטו. עד שיובררו הדברים ראוי היה לדעתי כי כלל הציבור ובכלל זה גם ציבור הוטרינרים, יהיה חשוף לנתונים המדאיגים.

יתכן כי בסופו של יום גם שינוי התווית של הקולרים, באופן שמציין את מלוא הסכנות הכרוכות בשימוש בהם (שלא הופרכו נכון למועד זה ולכן מחייבים יידוע של הציבור) – לא היה בהכרח מועיל, שהרי כפי שמצאו הרשויות הקנדיות: לנוכח הסכנות שהשימוש בהן מציב לבעלי חיים ולבני אדם לא ניתן לאפשר את המשך שיווקם, על פי המידע הקיים היום.