



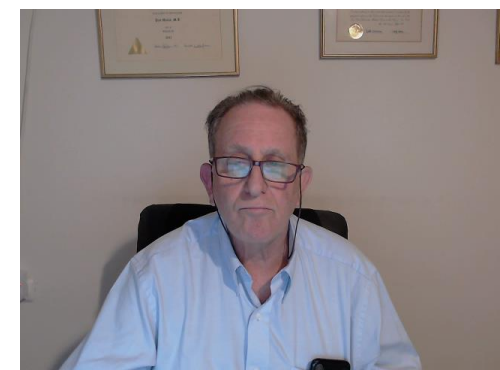
חיסונים נגד קוביד-19 (קורונה)

פרופסור יאיר מולד

מנהל מכון ראומטולוגיה, מרכז רפואי רבין (בי"ח בילינסון).

יו"ר עמותת "וסקוליטיס ישראל"

<https://www.vasculitis-israel.org>

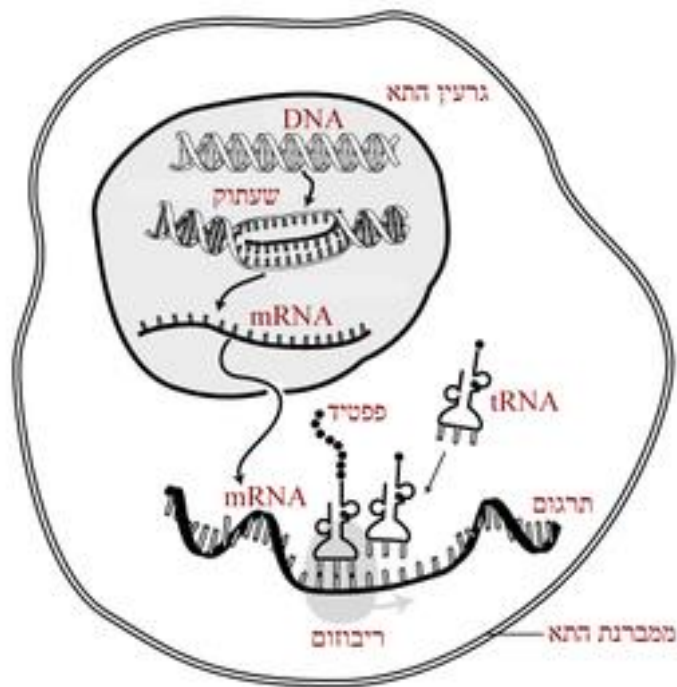


בשורה גדולה לאנושות – הישג ענק לרפואה

- 2 חיסונים המבוססים על טכנולוגיה של RNA-שליח (messenger RNA; mRNA) קיבלו לאחרונה של האישור של רשויות הרגולציה בארה"ב (FDA) ורשויות אחרות בארץ ובעולם.
- חיסון המיוצר ע"י חברת פייזר קיבל את אישור FDA וזמין בקופות בארץ.
- חיסון המיוצר ע"י חברת מודרנה קיבל את אישור FDA.
- מבצע חיסונים ארצי החל השבוע (20.12.20).

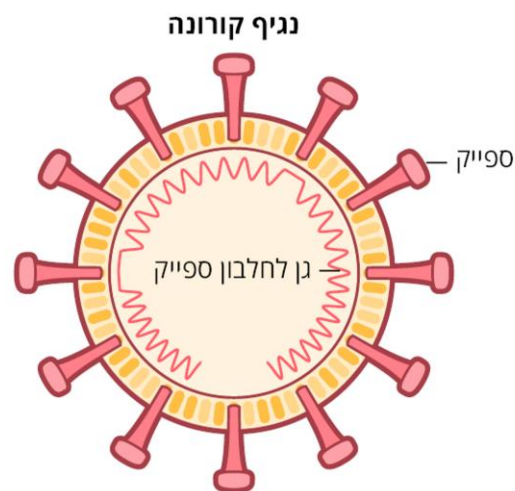
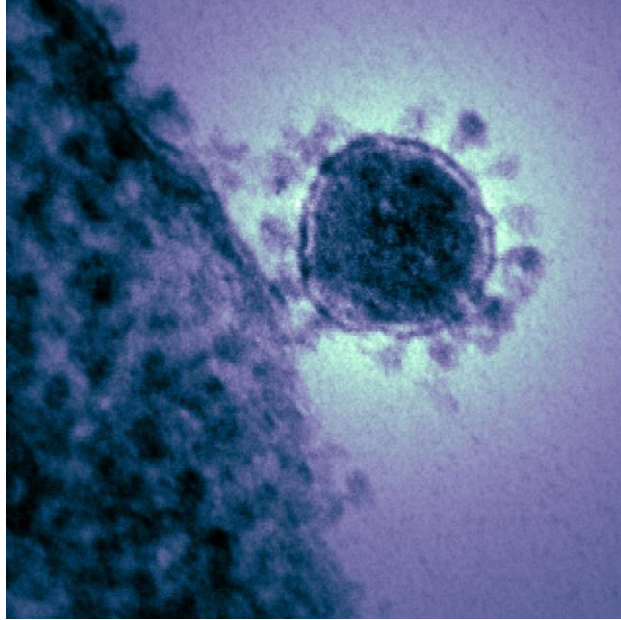


מהו RNA-שליח (messenger RNA; mRNA)?



- הקוד הגנטי של החיים מצוי במולקולות DNA בגרעין כל תא בגופנו.
- חלבונים הם אבני הבניין של גוף החי.
- תרגום הקוד הגנטי לחלבונים מתבצע ע"י שעתוק ותרגום הרצף הגנטי ל-RNA שליח mRNA הנודד מגרעין התא אל התווך הנוזלי של התא (ציטוזול), לתוך אברון הנקרא ריבוזום.
- בריבוזום – נעשה תרגום של mRNA ליצור חלבון.

נגיף קורונה (קוביד-19)



- נגיף קורונה (Covid-19) מכיל mRNA (גנום) בתוך מעטפת (קרום) המכילה על פניה החיצוניים זיזים (spikes) בצורה המזכירה קרני שמש - מה שהקנה לנגיפים אלה את שמם (קורונה).
- לחלבון של הזיזים (spikes) של הנגיף יש משיכה ביוכימית (אפיניות) מספקת בכדי להיקשר לקולטנים על פני תאי רירית מערכת הנשימה (ACE2) ולחדור באמצעותם לתא האנושי.
- הנגיף עובר מאדם לאדם באמצעות נתז נשימתי וכן אירוסולים המרחפים באוויר, המועברים דרך שיעול, התעטשות, הפרשות גוף, נשימה, או מגע.

מנגנון פעולת החיסון

- מולקולת ה- mRNA מיוצרת באופן מלאכותי, כך שתכיל את הוראות ההפעלה ליצירת חלבון מעטפת הנגיף (spike).
- לאחר הזרקת החיסון לשריר, חודרת מולקולת ה- mRNA לתאי מערכת החיסון.
- בתא נעשית חיבור של mRNA שהוזרק עם אברון בתא בו מיוצרים חלבונים, הנקרא ריבוזום.
- בריבוזום של התא נוצר חלבון, הדומה לחלבון המעטפת של הנגיף (spike), כך שמערכת החיסון של הגוף, הרגילה לייצר נוגדנים ותאים הפועלים כנגד נגיפים, תגיב כנגד אותו חלבון בדומה לתגובה הצפויה לחדירת הנגיף האמיתי לגוף.
- המולקולה אינה חודרת לגרעין התא (כלומר, אינה משפיעה על ה- DNA של המתחנן), וכמובן אינה יכולה לעשות אינטגרציה עם ה- DNA האנושי שבגרעין.
- לאחר סיום הפעולה, נהרס ה- mRNA, תהליך פרוק זה אורך כשבוע בבעלי-חיים, וטרם נקבע במדויק מה משכו אצל בני אדם, אולם המשך הצפוי ממחקרים אחרים נע בין שעות לימים ספורים.
- ההבדל בין החיסון של חברת פייזר לבין החיסון של חברת מודרנה המיוצר בטכנולוגיה דומה הוא בעטיפה השומנית בה נארז ה- mRNA ומרווח הזמנים בין שתי זריקות החיסון.

יתרונות השיטה של חיסון באמצעות RNA-שליח

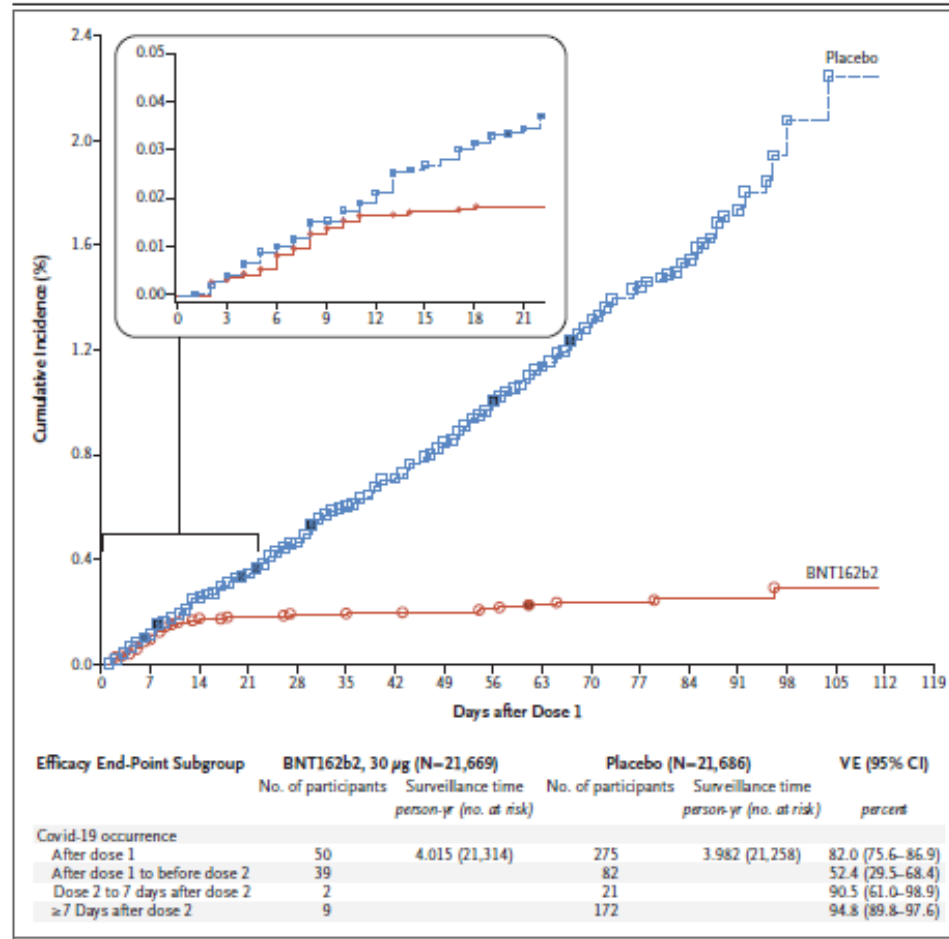
- לא מדובר בנגיף חי, אין שום שכפול שלו, ולכן סביר כי גם אנשים המטופלים בתרופות המחלישות את התנגודת החיסונית יוכלו להנות מחיסון זה ללא חשש.
- אפשרות להפקה מהירה של כמויות גדולות של מנות חיסון מכיוון שאין צורך בגידול הנגיף.
- החיסון מעורר תגובה חזקה של תאים של מערכת החיסון והן של ייצור נוגדנים ולכן אין צורך בהוספת חלבונים כדי להגביר את התגובה החיסונית.
- אפשרות נוחה לשנות את מולקולת ה-mRNA בהתאמה לזן חדש, במידה ותרחש מוטציה בנגיף ובעקבות זאת ישתנה חלבון ה-Spike.

יעילות החיסון באמצעות RNA-שליה

נתוני המחקר שפורסם ע"י חוקרי חברת פייזר ב- 10.12.20

- המחקר שלב 3 בוצע במתכונת של מחקר כפול-סמיות, רב-מרכזי, במסגרתו ניתן חיסון מול אינבו (פלצבו) ביחס 1:1, שתי מנות בפער של 3 שבועות.
- המחקר היה רב מרכזי (ארה"ב, גרמניה, ארגנטינה, ברזיל, תורכיה ודרום אפריקה) וכלל מעל 40,000 נסיינים מתנדבים בגילאים החל מגיל 16 כולל כאלו הנמנים על קבוצות הסיכון המוגבר להידבקות.
- סך הכל חלו במחלה 170 אנשים, מתוכם רק 8 בקבוצת החיסון לעומת 162 איש בקבוצת הפלצבו, מה שמתורגם ליעילות חיסון של 94.6%.
- יעילות דומה נצפתה גם בחתכים של תתי קבוצות: כולל בגילאים המבוגרים (מעל גיל 65), גם באנשים עם מחלות רקע, וכן גם בקרב תת קבוצה קטנה עם עדות בבדיקת דם סרולוגית להדבקה קודמת בקורונה, עוד טרם החיסון.

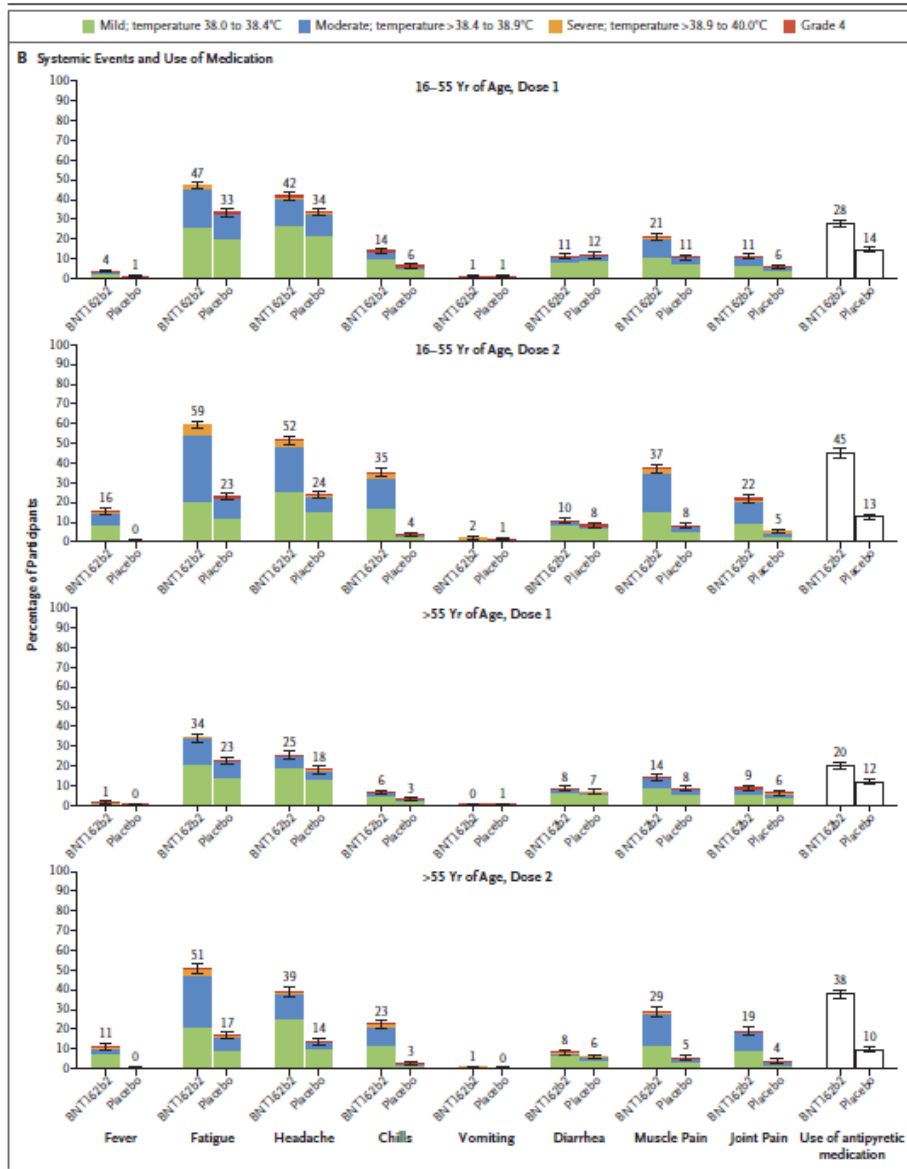
תוצאות המחקר: מתן חיסון הביא להגנה בפני הידבקות ע"י נגיף קורונה ב- 95% מהנסיינים לעומת קבוצת הבקרה.



Polack FP, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

בטיחות החיסון: תופעות לוואי

- זמן המעקב החציוני לתופעות לוואי היה חודשיים לאחר המנה השנייה.
- מעקב זה יימשך שנתיים לאיתור תופעות לוואי חמורות ונדירות.
- תופעות הלוואי היו נפוצות יותר משמעותית בקבוצת החיסון והעיקריות שבהן היו:
 - כאב במקום ההזרקה,
 - תפיחות באזור ההזרקה,
 - חום מעל 38 מעלות (נצפה עד 16%)
 - חולשה כללית
 - כאב ראש.
- רוב התופעות סווגו כקלות, חלפו תוך כיומיים והופיעו בשכיחות רבה יותר בקרב צעירים יותר, ולאחר המנה השנייה.



Polack FP, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

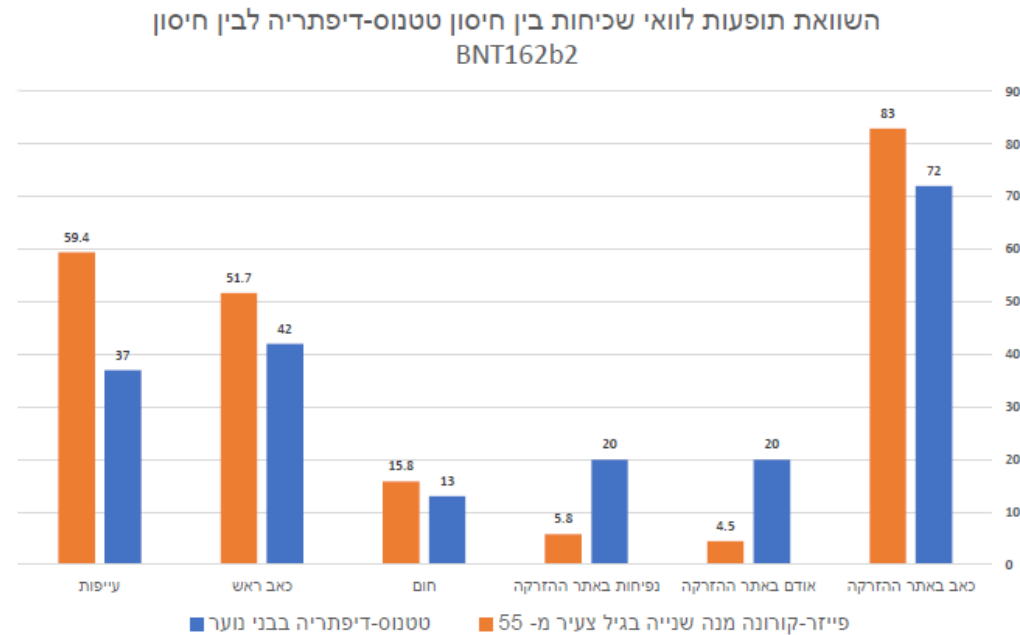
מהן תופעות הלוואי מהחיסון?

- תופעות הלוואי שדווחו לאחר מתן חיסון פייזר:
- **נפוצות מאד ($\leq 1/10$):**
 - כאב ראש, כאב שרירים, כאב פרקים, חולשה, חם, כאב במקום ההזרקה
- **נפוצות ($10/1 \geq - \leq 100/1$):**
 - אודם ונפיחות במקום ההזרקה
- **לא נפוצות ($1/100 \geq - \leq 1/1,1000$):**
 - הגדלת בלוטות לימפה באזור ההזרקה
- מה הסיכוי לחום לאחר החיסון של פייזר?
- בבני 18-55: 17% אחרי המנה הראשונה והשנייה,
- בבני 65-85: 0% אחרי המנה הראשונה ו-8% אחרי המנה השנייה.
- בכל המקרים המדווחים החום היה נמוך או בינוני.
- במחקרים השונים שבוצעו ניתנו עד כה 70,000 מנות חיסון, כך שהצטברו נתוני בטיחות רבים שטרם פורסמו במלואם. עד כה לא נראה כי יש ראיות לבעיית בטיחות משמעותית.

האם החיסון בטוח?

- חיסונים במנגנון mRNA נבדקו במשך עשרות שנים, ויש עניין מתגבר בהם בגלל הקלות היחסית שניתן לייצר אותם במעבדה. עובדה זו מאפשרת סטנדרטיזציה, ייצור ותעשייה בקצב מהיר יותר מחיסונים אחרים.
- השיטה נחקרה לחיסונים נגד שפעת, זיקה, כלבת, נגיף CMV ונגיפי קורונה כגון SARS ו-MERS.
- לא ניתן לחלות מקבלת החיסון, משום שהתרכיב אינו מכיל את נגיף הקורונה או חלק ממנו.
- mRNA נעלם תוך מספר שעות.
- החיסון אינו יכול להשפיע על ה-DNA, כי mRNA אינו יכול להיכנס לגרעין התא, המקום בו נשמר החומר הגנטי (DNA) שלנו.

השוואת בטיחות חיסון ע"י RNA-שליח אינה שונה מזו שבחיסון הדיפתריה טטנוס (כולנו התחסנו בחיסון זה בילדות)



מי יקבל את החיסון?

- מתוך האתר הרשמי של משרד הבריאות (נכון לתאריך 20.12.20):
 - רוב אוכלוסיית ישראל תקבל את החיסון.
 - בשלב הראשון, קבוצות מסוימות כגון ילדים ונשים הרות לא תחוסנה בשל חוסר במידע על השימוש בחיסון בקבוצות אלו.

מהו סדר העדיפות של משרד הבריאות במתן החיסון?

• עדיפות ראשונה:

- סגלים רפואיים
- מוסדות " מגן אבות" ומוסדות רווחה לחוסים – ומטפליהם
- גיל 60 ומעלה- באחריות קופות החולים

• עדיפות שניה:

- המשך חיסון קבוצות סיכון: סכרת, השמנת יתר חולנית, COPD, יתר לחץ דם, מטופלים עם דיכוי חיסוני, מושתלים איברים, חולים המטולוגים וכו'.
- בקבוצת החולים עם דיכוי חיסוני יש לכלול חיסון משפחה ובני בית של מטופלים אלה בקדימות.
- קבוצות בחשיפה גבוהה כמו: מורים וגננות, עובדים סוציאליים, בתי סוהר אסירים וסוהרים, מגיבים ראשוניים.
- צה"ל וגופים ביטחוניים יקבלו הקצאה בהתאם לתכנית חיסון שתוצג למשרד הבריאות
- בהמשך: פתיחת החיסון לכלל האוכלוסייה על פי הגעת החיסונים ותזמון הקופות

לא יחוסנו בשלב זה (נכון לתאריך 20.12.20)

- מחלימים ממחלת קוביד-19 (קורונה)
- נשים בהריון
- נשים מניקות
- אנשים עם היסטוריה של תגובות יתר קשות – אנפילקסיס
- נשים המתכננות להרות – עד חודש לאחר קבלת חיסון שני.
- ילדים ונוער עד גיל 16.

מה לגבי תגובת רגישות-יתר (אלרגיה) לחיסון?

נייר עמדה של האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית (דצמבר 2020).

- במקרים של מטופלים עם רקע של תגובה אלרגית קשה לתרופות בהזרקה, למרכיבי חיסון ואנאפילקסיס ללא גורם חיצוני ידוע ראוי לדחות בשלב זה את מתן החיסון.
- במטופלים עם רקע אלרגי למזון, אלרגנים נשאפים, חרקים, לטקס וכיוב' יש המלצה לקבל את החיסון.
- במקרים אלו ראוי לנקוט בהשגחה מתאימה על המתחסן למשך 30 דקות לאחר מתן הזריקה.
- אין מניעה ממתן החיסון למטופלים הסובלים מחסר חיסוני. במקרים אלו ראוי להציע, על פי שיקול דעת רפואי, השגחה של 30 דקות.

מה לגבי חולים המטופלים בתרופות מדכאות-חיסון?

- חולים במחלות ראומטיות, ובכללן וסקוליטיס, המטופלים בתרופות מדכאות חיסון נמצאים בקבוצת סיכון מוגבר ללקות במחלה קשה מנגיף קוביד-19.
- לפיכך, מטופלים מדוכאי-חיסון נכללים בקבוצות הסיכון שתקבלנה את החיסון בעדיפות עליונה.
- זה כולל את:
- מטופלים בתרופות אימונוסופרסיביות כולל ציקלופוספמיד (ציטוקסן), אימורן, מטוטרקסט, מיקופנולאט (סלספט, MMF), ערבה.
- מטופלים בתרופות ביולוגיות, כולל: נוגדי-TNF (רמיקד/רמסימה, אנברל, הומירה, סימזיה, סימפוני), נוגדי IL-6 (אקטמרה, קבזרה), ריתוקימאב (מבטרה, טרוקסימה), קסלגאנז, רינבוק, אולומיאנט.
- מטופלים בסטרואידים (פרדניזון) במינון < 20 מ"ג/יום ומעל חודש.

מה ההשפעה של התרופה ריתוקסימאב (מבטרה, טרוקסימה) על יעילות החיסון נגד קוביד-19?

- כאשר המצב הרפואי של המטופל מאפשר, עדיף לתת את החיסון חודש ויותר לפני הטיפול הבא בריתוקסימאב
- קיימים דיווחים לגבי יעילות מעט מופחתת של חיסונים אחרים (כגון שפעת) בחולים המטופלים בריצוקסימאב.
- אין מידע לגבי חיסון נגד קוביד-19.

20.12.2020



נייר עמדה ראשוני של האיגוד הישראלי לרואמטולוגיה למתן חיסון כנגד קוביד-19 לחולים עם מחלות ראומטיות אוטואימוניות

המלצות ראשוניות

1. הסיכון לחלות בקוביד-19 בקרב חולים עם AIIRD הינו דומה או מעט מוגבר לעומת האוכלוסייה הכללית.
2. חומרת מחלת הקוביד-19 בקרב חולי AIIRD מוכתבת בראש וראשונה על ידי גורמי סיכון קרדיוסקולריים המקובלים באוכלוסייה הכללית.
3. קיימים דיווחים על מהלך מחלה קשה יותר בקרב חולי סקלרודרמה, זאבת ווסקוליטיס.
4. השימוש בפרדניזון במינון מעל ל-10 מ"ג ליום ו-Rituximab נקשר במחלה קשה יותר.
5. בעיצומה של מגפת קוביד-19, יש לשים דגש על מתן חיסוני שפעת ודלקת ראות.
6. ככלל, חיסונים מומלצים לאוכלוסיית חולי AIIRD.
7. חיסוני mRNA אינם כוללים נגיפים או חלקי נגיפים ועל כן אינם יכולים לגרום למחלת קוביד-19.
8. יש להימנע ממתן חיסון חי מוחלש נגד קוביד-19 לחולים עם AIIRD.
9. לאור הפנדמיה והשלכות הקוביד-19, החומרה האפשרית המוגברת בנסיבות מסוימות שצוינו לעיל והפרופיל הבטיחותי של חיסוני mRNA אשר תואר באוכלוסייה הכללית, עבור רוב המטופלים, יש לשקול בחיוב מתן חיסונים כנגד קוביד-19 המבוססים על mRNA לחולי AIIRD.
10. בחולי AIIRD הסובלים ממחלה פעילה, ובפרט בחולי SLE, יש לבחון כל מקרה לגופו ולהתחשב בנוכחות גורמי הסיכון הקלאסיים לקוביד-19 (גיל, השמנת יתר, סכרת, יתר לחץ דם, אי-ספיקת כליות ועוד) בהחלטה על מתן החיסון.
11. יעילות החיסונים עלולה להיות פחותה בקרב חולים עם מחלות AIIRD ובמיוחד באלו המטופלים במינונים גבוהים של סטרואידים וב- Rituximab.
12. בדומה לחיסונים אחרים, מומלץ לתזמן את מתן החיסון במטופלי Rituximab עד כמה שניתן, לפחות 6 חודשים אחרי מתן Rituximab. יחד עם זאת, אין להימנע ממתן החיסון אם התזמון האידיאלי אינו מתאפשר, תוך הידיעה שהתגובה החיסונית עלולה להיות מופחתת. במידה והוחלט לדחות את הטיפול ב- Rituximab, ניתן לתת אותו כשבועיים אחרי המנה השניה של החיסון.
13. כל עוד אין מידע נוסף על היעילות של החיסון, יש להמשיך להקפיד על עטית מסכה ושמירה על ריחוק חברתי.



בריאות שלימה

הקפידו על כללי ההתנהגות:

היגיינה

ריחוק חברתי

עטיית מסיכה

להימנע מהתקהלות