



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

אורי אלקיים¹, ויקטוריה פורר¹, יולנדה בראון², דפנה פארן¹

¹ המכון הרומטולוגי מרכז רפואי תל אביב

² היחידה הרומטולוגית, מרכז רפואי רמב"ם

ההשפעה העולמית הדרמטית של הפנדמיה של קוביד-19 הובילה לפיתוח מואץ של חיסונים נגד קוביד-19. לאחרונה, פורסמו תוצאות מחקר פאזה 2\1 ופאזה 3 לבחינת היעילות והבטיחות של חיסונים אשר פותחו על ידי חברת פייזר^{1,2} וחברת מודרנה^{3,4}. חברת פייזר דיווחה שהחיסון אשר פותח על ידי

(BNTb262) השיג יעילות של כ-95%. תוצאות דומות דווחו עבור חיסון שפותח ע"י חברת מודרנה (mRNA-1273). שני החיסונים אושרו בימים אלו על ידי ה-FDA ומדינות אחרות בעולם.

תדריך החיסונים של משרד הבריאות קובע כי חיסון ה-BNTb262 מומלץ לאוכלוסיות הבאות: עובדי בריאות כולל צוות המטפלים במטופלים ישירות והצוות הלא קליני בקהילה ובבתי חולים, צוות מעבדה ופתולוגיה ובעלי גורמי סיכון לתחלואה חמורה בנגיף הקורונה החדש. ניתן לחסן מדוכאי חיסון העונים על הקריטריונים הנ"ל במידה ואין התווית נגד כגון תגובות אלרגיות קשות (אנפילקסיס)⁵. לאור העובדה ששכיחותו וחומרתו של קוביד-19 נמוכה בילדים ולאור אי הידיעה לגבי השפעת החיסון על האוכלוסייה מתחת לגיל 16, החיסון אינו מומלץ מתחת לגיל זה.^{6,7}

בבואנו להמליץ על מתן חיסונים לאוכלוסיית החולים הסובלים ממחלות ראוטיות אוטואימוניות

(AutoImmune Inflammatory Rheumatic Diseases-AIIRD), התייחסנו לשאלות הבאות:

1. האם השכיחות של קוביד-19 מוגברת בקרב חולי AIIRD?
2. האם המחלה קוביד-19 חמורה יותר בקרב חולי AIIRD?
3. אלו חיסונים פוטנציאליים לקוביד-19 זמינים היום או בעתיד הקרוב?
4. מהם הסיכונים האפשריים במתן חיסונים אלו באוכלוסייה של חולי AIIRD?



1. האם השכיחות של קוביד-19 מוגברת בקרב חולי AIIRD ?

דווחים ראשונים מאיטליה, ספרד וארצות הברית אשר התבססו בעיקר על שאלונים, דיווחו על שיעורי קוביד-19 דומים לאוכלוסייה הכללית.⁸⁻¹² יחד עם זאת, עבודות שיטתיות יותר אשר פורסמו מאוחר יותר מרמזות על עליה קלה בשכיחות הקוביד-19 בקרב חולי AIIRD. מחקר מבוסס על מידע מ-7 מרכזים רפואיים בספרד הצביע על עליה בשכיחות המחלה עם OR (odds ratio) של 1.32 לעומת האוכלוסייה הכללית. השכיחות דווחה כגבוהה יותר בקרב חולי ספונדילוארתריטיס וחולים המטופלים בתרופות המשנות את מהלך המחלה (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARDs), הן ביולוגיות (bDMARDs) והן תרופות מכוונות מטרה (tDMARDs), כגון מעכבי JAK.¹³ מחקר זה לא הראה עליה בשכיחות הקוביד-19 בקרב חולי זאבת ואילו מחקרים אחרים הצביעו על עליה בשכיחות בקרב חולי זאבת¹⁴ וחולים הסובלים ממחלות רקמת חיבור (CTD).¹⁵

לסיכום, הסיכון לחלות בקוביד-19 בקרב חולים עם AIIRD הינו דומה או מעט מוגבר לעומת האוכלוסייה הכללית.

2. האם המהלך של קוביד-19 בקרב חולי AIIRD חמור יותר ?

המחקר העיקרי שפורסם בנושא ניתח את גורמי הסיכון לאשפוז בקרב 3000 חולים עם AIIRD מתוך 40 מדינות ומבוסס על מאגר המידע של Global Rheumatology Alliance.¹⁶ מחקר זה מצא כי קיים סיכון מוגבר לאשפוז (46%) ותמותה (9%) בקרב חולי זאבת ווסקוליטיס. גורמי הסיכון העיקריים לאשפוז היו מחלות רקע קרדיוסקולריות, מוצא אתני אפרו-אמריקני, היספני או אסיאתי¹⁷ ומינון של פרדניזון מעל ל-10 מג ליום. מחקר זה רמז על השפעה מגנה של חוסמי TNF ו/או tDMARDs מפני אשפוז. סדרות אחרות מספרד וארצות הברית אשרו כי שימוש בחוסמי TNF ו/או tDMARDs אינו נקשר עם מחלה קשה יותר.^{18,19} בחולים עם CTD, כגון זאבת, וסקוליטיס וסקלרודרמה, יתכן מהלך אגרסיבי יותר. שתי סדרות, אחת מצרפת²⁰ ושניה מארצות הברית²¹ מצביעות על מהלך קשה בקרב חולי זאבת עם שיעור מוגבר של אי-ספיקה נשימתית וצורך בהנשמה, אשר נקשר למחלות רקע קשות, כגון

אי-ספיקת כליות ושימוש במינרלים גבוהים של תרופות מדכאות חיסון. בקרב חולי סקלרודרמה וחולי וסקוליטיס מהלך קשה עלול להיות קשור לסטרואידים במינון גבוה בחולי וסקוליטיס או לטיפול ב-Rituximab.²²⁻²⁴ מחקר נוסף מספרד הצביע על סטרואידים, methotrexate ו-Rituximab כגורמי סיכון אפשריים לאשפוז.^{25,26} דיווח מארצות הברית השווה את מהלך הקוביד-19 בקרב 52 חולים עם מחלות ראומטיות לעומת 104 חולים בקוביד-19 ללא מחלות ראומטיות והצביע על שיעור דומה של אשפוזים (44% לעומת 40%), אך החולים הראומטיים נזקקו ליותר אשפוזים ביחידות לטיפול נמרץ ולהנשמה מלאכותית.²⁷ התמותה היתה דומה בשתי הקבוצות. במאגרי מידע צרפתי ואמריקאי אשר פורסמו לפני מספר ימים, המגמה לשיעור מוגבר של הנשמה לא נצפה אך טיפול בסטרואידים זוהה כתורם למהלך קשה יותר של המחלה.^{28,29}

לסיכום, ככלל, המהלך של קוביד-19 בקרב חולי AIIRD אינו שונה מהותית מהאוכלוסייה הכללית ומוכתב בעיקר על ידי מחלות רקע קרדיוסקולריות בדומה לאוכלוסייה הכללית. יחד עם זאת, מחלות רקמת חיבור כגון זאבת, סקלרודרמה ווסקוליטיס, שימוש במינרלים של פרדניזון מעל 10 מ"ג ליום וטיפול ב-Rituximab עלולים להוות גורמי סיכון למחלה קשה יותר.

3. אילו חיסונים פוטנציאליים זמינים היום או בעתיד הקרוב?

ראה מסמך מצורף באנגלית.

4. מהם הסיכונים האפשריים במתן חיסונים אלו באוכלוסייה של חולי AIIRD?

אין היום מידע על בטיחות של חיסונים כנגד קוביד-19 באוכלוסיית חולי AIIRD. ככלל, הידע על בטיחות החיסונים מוגבל וקצר טווח. זיהום בקוביד-19 נקשר להתפתחות של מגוון מחלות אוטואימוניות, בדומה לוירוסים אחרים. במטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה וכללה כ-51 מאמרים, דווח על כאבי שרירים ב-16% מן החולים ועייפות ב-36%.³⁰ כמו כן, קיימים דיווחים בודדים על ציטופניות אוטואימוניות,^{31,32} תסמונת Guillain Barre³³ ו-encephalitis.³⁴ בילדים, זיהום עם קוביד-19 נקשר עם התפתחות תהליך דלקתי קיצוני המזכיר תסמונת Kawasaki.³⁵ בנוסף, קיימים דיווחים על הופעת נוגדנים עצמיים, כגון נוגדנים אנטיפוספוליפידים, ANA ו-anti-SSA בשיעורים משמעותיים.³⁶⁻³⁸ ממצאים אלו מצביעים על פוטנציאל של הוירוס עצמו לגרימת תופעות אוטואימוניות. כמו-כן, חיסוני mRNA כנגד קוביד-19 מעוררים תגובה אינטרפרונית משמעותית אשר עשויה להוות מקור לדאגה במחלות הכרוכות בשפעול יתר של אינטרפרון, כגון אינטרפרונופית או זאבת.

לסכום- וירוס הקוביד-19 עלול לגרום למגוון תופעות אוטואימוניות בדומה לוירוסים אחרים. אין היום מידע לגבי סיכון להתמרה במחלה אוטואימונית בסיסית אחרי החשיפה לקוביד-19 או לאחר מתן החיסון.



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 מומתים 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 הידעיה 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.



14. היות ואין היום נתונים על יעילות ובטיחות של חיסונים כנגד קוביד-19 בקרב חולי AIIRD, יש חשיבות רבה בביצוע מחקרים פרוספקטיביים ובדיקת האימונוגניות של החיסונים באוכלוסיות AIIRD מגוונות.

Bibliography

1. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi:10.1056/NEJMoa2034577
2. Walsh, E. E. *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2439–2450 (2020).
3. Anderson, E. J. *et al.* Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2427–2438 (2020).
4. Jackson, L. A. *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1920–1931 (2020).
5. https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/td/docs/tadrich_Chisunim.pdf at
<https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/td/docs/tadrich_Chisunim.pdf>
6. Batu, E. D. & Özen, S. Implications of COVID-19 in pediatric rheumatology. *Rheumatol. Int.* **40**, 1193–1213 (2020).
7. Zimmermann, P. & Curtis, N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **39**, 355–368 (2020).
8. Monti, S. *et al.* Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 667–668 (2020).
9. Michaud, K. *et al.* Experiences of Patients With Rheumatic Diseases in the United States During Early Days of the COVID-19 Pandemic. *ACR Open Rheumatol.* **2**, 335–343 (2020).



10. Quartuccio, L., Valent, F., Pasut, E., Tascini, C. & De Vita, S. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: A population-based study in the first two months of COVID-19 outbreak in Italy. *Joint Bone Spine* **87**, 439–443 (2020).
11. Tomelleri, A., Sartorelli, S., Campochiaro, C., Baldissera, E. M. & Dagna, L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 1252–1253 (2020).
12. Favalli, E. G., Ingegnoli, F., Cimaz, R. & Caporali, R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann. Rheum. Dis.* (2020). doi:10.1136/annrheumdis-2020-217615
13. Pablos, J. L. *et al.* Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 1170–1173 (2020).
14. Ramirez, G. A. *et al.* COVID-19 in systemic lupus erythematosus: Data from a survey on 417 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* **50**, 1150–1157 (2020).
15. Ferri, C. *et al.* COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin. Rheumatol.* **39**, 3195–3204 (2020).
16. Gianfrancesco, M. *et al.* Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 859–866 (2020).
17. Gianfrancesco, M. A. *et al.* Race/ethnicity association with COVID-19 outcomes in rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician Registry. *Arthritis Rheumatol.* (2020). doi:10.1002/art.41567
18. Haberman, R. *et al.* Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York. *N. Engl. J. Med.* **383**, 85–88 (2020).
19. Freites Nuñez, D. D. *et al.* Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 1393–1399 (2020).



20. Mathian, A. *et al.* Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 837–839 (2020).
21. Wallace, B., Washer, L., Marder, W. & Kahlenberg, J. M. Patients with lupus with COVID-19: University of Michigan experience. *Ann. Rheum. Dis.* (2020). doi:10.1136/annrheumdis-2020-217794
22. Favalli, E. G., Agape, E. & Caporali, R. Incidence and Clinical Course of COVID-19 in Patients with Connective Tissue Diseases: A Descriptive Observational Analysis. *J. Rheumatol.* **47**, 1296 (2020).
23. Avouac, J., Airó, P., Carlier, N., Matucci-Cerinic, M. & Allanore, Y. Severe COVID-19-associated pneumonia in 3 patients with systemic sclerosis treated with rituximab. *Ann. Rheum. Dis.* (2020). doi:10.1136/annrheumdis-2020-217864
24. Guilpain, P. *et al.* Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: lessons from a case with severe pneumonia. *Ann. Rheum. Dis.* (2020). doi:10.1136/annrheumdis-2020-217549
25. Santos, C. S. *et al.* Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clin. Rheumatol.* **39**, 2789–2796 (2020).
26. Nuño, L. *et al.* Clinical course, severity and mortality in a cohort of patients with COVID-19 with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 1659–1661 (2020).
27. D’Silva, K. M. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US “hot spot”. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 1156–1162 (2020).
28. FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann. Rheum. Dis.* (2020). doi:10.1136/annrheumdis-2020-218310
29. Serling-Boyd, N. *et al.* Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann. Rheum. Dis.* (2020). doi:10.1136/annrheumdis-2020-219279



30. Ciaffi, J. *et al.* Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol.* **4**, 65 (2020).
31. Lazarian, G. *et al.* Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br. J. Haematol.* **190**, 29–31 (2020).
32. Lopez, C., Kim, J., Pandey, A., Huang, T. & DeLoughery, T. G. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *Br. J. Haematol.* **190**, 31–32 (2020).
33. Sedaghat, Z. & Karimi, N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J. Clin. Neurosci.* **76**, 233–235 (2020).
34. Dogan, L. *et al.* Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav. Immun.* **87**, 155–158 (2020).
35. Dufort, E. M. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children in new york state. *N. Engl. J. Med.* **383**, 347–358 (2020).
36. Zhou, Y. *et al.* Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci* **13**, 1077–1086 (2020).
37. Zhang, Y. *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, e38 (2020).
38. Galeano-Valle, F. *et al.* Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb. Res.* **192**, 113–115 (2020).