

עובדות חשובות לגבי חיסוני mRNA

23/12/2020

העדכונים העיקריים במסמך זה ביחס לקודמיו הם בסעיפים הנוגעים להריון, לאלרגיה, החשש מאוטואימוניות, וכן הוספנו מידע לגבי המוטציה שהתגלתה באנגליה.

1. האם מדובר בטכנולוגיה חדשה לחלוטין?

ה mRNA התגלה ב 1961 ע"י Brenner et al (1), והיכולת ליצור תרופות בעזרתו תוארה כבר ב-1989-90 (2,3), מאז, חלו התפתחויות רבות מבחינת יכולת שמירת יציבות ה mRNA, יצירת איזון בהפעלת ה-innate immunity, יכולת ה-delivery בגוף האדם, ונחקרו מגוון חיסונים למחלות זיהומיות, וגם כטיפול לסרטן. (4)

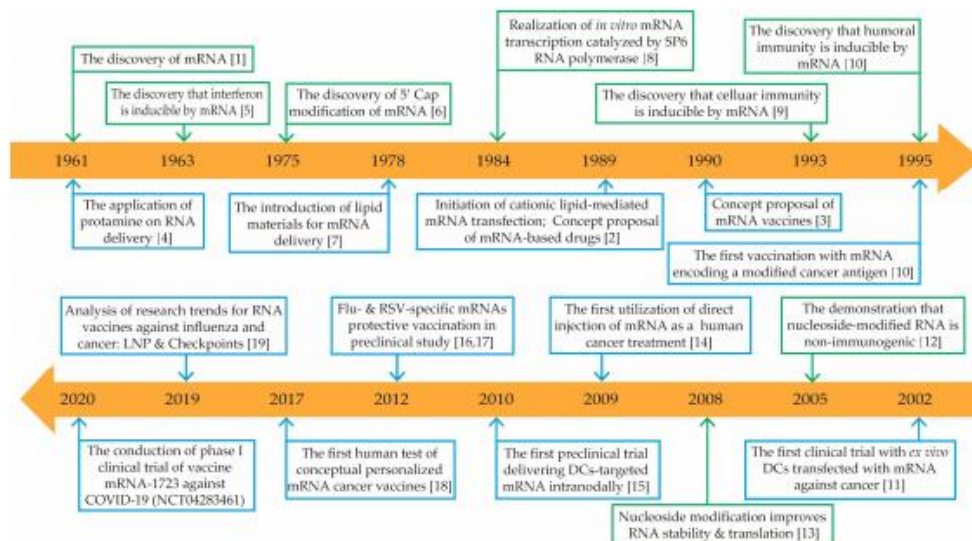


Figure 1. Timeline of some key discoveries and advances in the development of mRNA-based drug technology. Green boxes represent discoveries and advances in mRNA mechanisms; blue boxes represent discoveries and advances in mRNA-based drug applications. Abbreviations: mRNA, messenger RNA; 5' cap, five-prime cap; LNP, lipid nanoparticles; COVID-19, coronavirus disease 2019; DCs, dendritic cells.

תיאור התקדמות מחקר בשימוש ב-mRNA כפלטפורמה לחיסונים וטיפול בסרטן, התמונה מתוך:

Xu et al. mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection

Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(18) (4)

2. כיצד עובד חיסון ה mRNA ?

בעזרת תבנית של קוד DNA מייצרים *in vitro* רצפי mRNA היכולים להיות המקודד לחלבון ספייק. בחיסוני פייזר נעשה שימוש בנוקלאוטידים סינטטים שעברו מודיפיקציה (פסאודואורידין). נמצא כי הדבר מווסת את התגובה החיסונית, מונע תגובתיות יתר, נוסף על שיפור בתרגום החלבון. (5)

מוסיפים מקטע 5' cap – המייצב את מולקולת ה mRNA, משפר את היכולת של הריבזום להכיר את תחילת ה-mRNA ומשפר את יעילות התרגום, מקטע Codon Optimization (ORF) of Open Reading Frame – שתפקידו לבצע אופטימיזציה של תרגום מקטע ה-mRNA לחלבון, "זנב" Poly (A) אשר משפיע על ביטוי החלבון ומונע דגרדציה, ומקטעים שלא עוברים תרגום (5'UTR, 3'UTR) – עבור יציבות המולקולה, העלאת משך מחצית חיים, ושיפור יעילות התרגום. (4) ועטיפה במעטפת ליפוזומלית המכוונת את ה-mRNA להיקלט ב-APC's. (6)

ה-mRNA נכנס לתא ע"י אנדוציטוזיס, חלקו עובר אינטגרציה עם הריבזום של תאי המאכסן, ועובר בהצלחה תרגום לחלבון לו הוא מקודד. (4)

חשוב להזכיר כי המולקולה אינה חודרת לגרעין התא ואינה יכולה להשתלב או לשנות את החומר הגנטי בצורת DNA שבתוכו.

חלבוני האנטיגן עוברים בציטופלסמה דגרדציה לפפטידים, ומוצגים לתאי T ציטוטקסים (CTLs) cytotoxic T lymphocytes באמצעות major histocompatibility complex I (MHC), או לחילופין מופרשים מתא המאכסן ונקלטים ע"י תאים דנדריטים, המציגים אותם לתאי T helper ותאי B ע"י מנגנון MHC-II. תאי B יכולים גם לזהות ישירות את החלבונים המשוחררים. (4)

נוסף על כך, לחיסונים מבוססי mRNA "יכולת דמויית אדג'ובנט מובנית": מספר סוגי קולטני "הכרה" pattern recognition receptors (PRRs) יכולים לזהות את תוצרי שיעתוק ה-mRNA ולעורר הפרשה של ציטוקינים פרו-אינפלמטורים ו-type 1 interferon, הללו מביאים לתגובה חזקה, הן הומורלית והן תאית. (*כמות "עודפת" של mRNA תגרום לוויסות שלילי של התגובה הדלקתית, כך שדרושה התאמת מינון מדויקת).

לצורך ההשוואה חיסונים inactivated (מכונים לרב "מומתים") המודרניים, הם ברובם חיסונים חלקיקיים, מטוהרים, ואינם מסוגלים לשפעל PRR's, ולכן נזקקים לתוספת של אדג'ובנט לצורך הפעלת מערכת החיסון האדפטיבית.

חיסוני ה-mRNA הינם חיסונים השייכים למעשה לקבוצת החיסונים שהינם "inactivated" (למרות שאינם מכילים נגיף ולא חלק ממנו), עם היתרונות של אפשרות מתן לנשים הרות, מדוכאי חיסון וכו', כיוון שאינם מכילים חומר חי, אך לחיסוני ה-mRNA יכולת מובנית לעורר את מערכת החיסון, באופן המדמה הוספת אדג'ובנט. אפקט זה מביא ליכולת עירור טובה בהרבה של מערכת חיסון, הדומה ליכולתם של חיסונים חיים מוחלשים.

בניגוד לחיסונים ה"קלאסיים" לא נעשה שימוש בוירוס חי בתהליך יצור החיסון ומה שהופך את התהליך לבטוח מאוד, ואת החיסון לטהור ביותר.

יתרון נוסף של חיסונים אלה הוא גמישות העצומה: במידה שמתרחש שינוי באנטיגן המקודד בעקבות מוטציה או הופעה של זן שונה, ניתן לתכנן בקלות ובמהירות mRNA שמקודד לחלבון חדש. גמישות זו אפשרה למעשה התאמה מהירה של חיסון שפותח כנגד חלבון הספייק של וירוס קורונה אחר ה-MERS לספייק של SARS-CoV-2. (7)

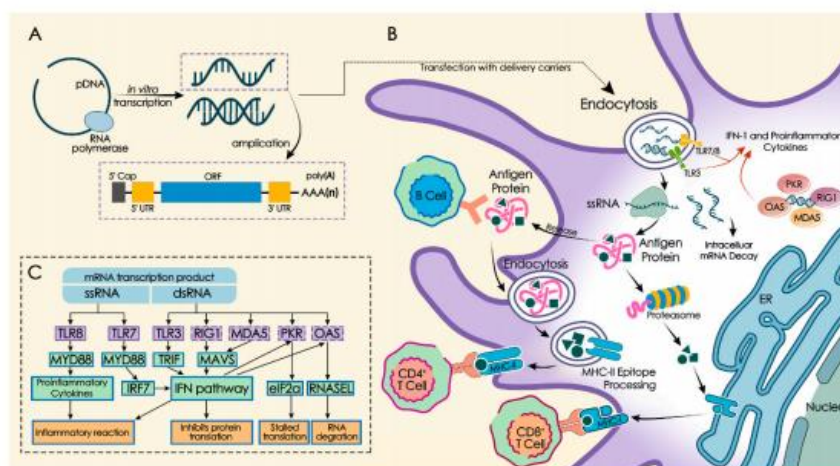


Figure 2. mRNA in vitro transcription and innate immunity activation. **(A)** mRNA in vitro transcription. Using DNA with the antigen-encoding sequence as template, mRNA in vitro transcription products contain single-stranded RNA (ssRNA), double-stranded RNA (dsRNA), etc. The ssRNA structure normally includes five-prime cap (5' cap), five-prime untranslated region (5' UTR), open reading frame (ORF) region, three-prime untranslated region (3' UTR), and poly (A) tail structure. **(B)** RNA translation and antigen presentation. Through endocytosis, mRNAs enter the cytoplasm. Some mRNAs combine with ribosomes of the host cell and translate successfully. Antigen proteins can be degraded to antigenic peptides by proteasome in the cytoplasm and presented to cytotoxic T lymphocytes (CTLs) via major histocompatibility complex (MHC) I pathway. Or, they can be released out of the host cell and taken up by DCs. Then, they are degraded and presented to helper T cells and B cells via MHC-II pathway. B cells can also recognize released antigen proteins. **(C)** Self-adjunct effect. Various of pattern recognition receptors (PRRs) can recognize mRNA in vitro transcription product. ssRNA can be recognized by endosomal innate immune receptors (e.g., Toll-like receptor 7 (TLR7), TLR8). dsRNA can be recognized by endosomal innate immune receptors (e.g., TLR3) and cytoplasmic innate immune receptors (e.g., protein kinase RNA-activated (PKR), retinoic acid-inducible protein 1 (RIG-I), melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5), and 2'-5'-oligoadenylate synthase (OAS)). Based on those, mRNA products can stimulate the secretion of pro-inflammatory cytokines and type I interferon (IFN), which leads to antigen-presenting cells (APCs) activation and inflammatory reaction. However, they can also activate antiviral enzymes that cause stalled mRNA translation and

התמונה מתוך:

Xu et al. mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection.
Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(18) (4)

3. האם חיסוני ה mRNA עלולים להשפיע על המטען הגנטי של המאכסן?

mRNA אינו עובר אינטגרציה לחומר הגנטי התאי ואינו נשאר בגוף, אלא מהווה מעין הוראה זמנית לייצור חלבון, במקרה של חיסון mRNA - חלבון אנטיגני. הוראה זו היא אחת מתוך 5000 הוראות הקיימות באופן קבוע בתהליכים הביולוגיים הרגילים בכל תא במקביל בכל דקה, ומולקולת ה-mRNA עוברת דגרדציה תוך זמן קצר (8), שניתן לדמות זאת ל"סטור" בפייסבוק או באינסטגרם המופיע לזמן קצוב רק כדי להעלים עצמונית אחרי שמילא את .

4. מהי יעילות החיסון?

מחקר פאזה 2, הראה כי מתן שתי מנות חיסון הביא לרמות גבוהות של נוגדנים מנטרלים בדומה ואף מעל התגובה לנגיף עצמו, וכן תגובה תאית ספציפית מצויינת (9). מחקר הפאזה השלישית לגבי חיסון פייזר- ביזטק (10,11) הינו מחקר רב מרכזי שבוצע בארה"ב, גרמניה, ארגנטינה, ברזיל, דרום אפריקה וטורקיה.

גויסו נסיינים שנמצאים בסיכון מוגבר להידבקות, כגון עובדי רפואה, ונסיינים בסיכון לתחלואה קשה – עם מחלות רקע כרוניות אך יציבות – יל"ד, אסטמה, סכרת, HIV, הפטיטיס C-I. לא הוכללו אנשים עם היסטוריה של covid 19 ודיכוי חיסוני.

המשתתפים עברו רנדומיזציה 1:1, לקבלת שתי מנות חיסון או פלצבו בהפרש של 3 שבועות.

מטרות המחקר העיקריות (ה-primary endpoints) היו:

1. היארעות תחלואה בנגיף הקורונה ל-1,000 משתתפים שבזמן שנכללו במחקר היו שליליים סרולוגית / וירולוגית לזיהום בקורונה והיעילות נבדקה עד 7 ימים לאחר קבלת המנה השנייה של החיסון.
 2. היארעות תחלואה בנגיף הקורונה ל-1,000 משתתפים שבזמן שנכללו במחקר היו הן שליליים והן חיוביים סרולוגית / וירולוגית לזיהום בקורונה והיעילות נבדקה עד 7 ימים לאחר קבלת המנה השנייה של החיסון.
- מקרי covid 19 הוגדרו, בהתאם להגדרות ה-FDA, כהופעת לפחות אחד מהתסמינים הבאים:
- חם, שיעול חדש / החמרה, קוצר נשימה חדש / החמרה, צמרמורת, כאב שרירים, אבדן חוש טעם או ריח, שלשול/ הקאה, **בשילוב עם תבחין PCR חיובי מדרכי הנשימה** של covid19 שנלקח במרווח הזמן של 4 ימים לפני/ אחרי התקופה הסימפטומטית.

מטרת משנה (Secondary endpoint) של המחקר הייתה יעילות החיסון כנגד מחלה חמורה. הגדרת החומרה נקבעה ע"פ נוכחות של סימנים למחלה סיסטמית חמורה (כשל נשימתי, שוק, כשל משמעותי בתפקוד כליתי, כבדי או נוירולוגי, אשפוז לט"נ ומוות) גויסו כ- 40,000 נסיינים, מעל גיל 16 שנים, כולל 18,592 חולים עם מחלות רקע, ו 14,027 עם השמנת יתר.

הגיל החציוני היה 52 שנים, ו- 42% היו מעל גיל 55 שנים.

יעילות החיסון הייתה באופן כללי כ- 95% , בחתכים שונים נמצאו אחוזי היעילות הבאים:

יעילות החיסון , לאחר 7 ימים ממנה 2 (10):

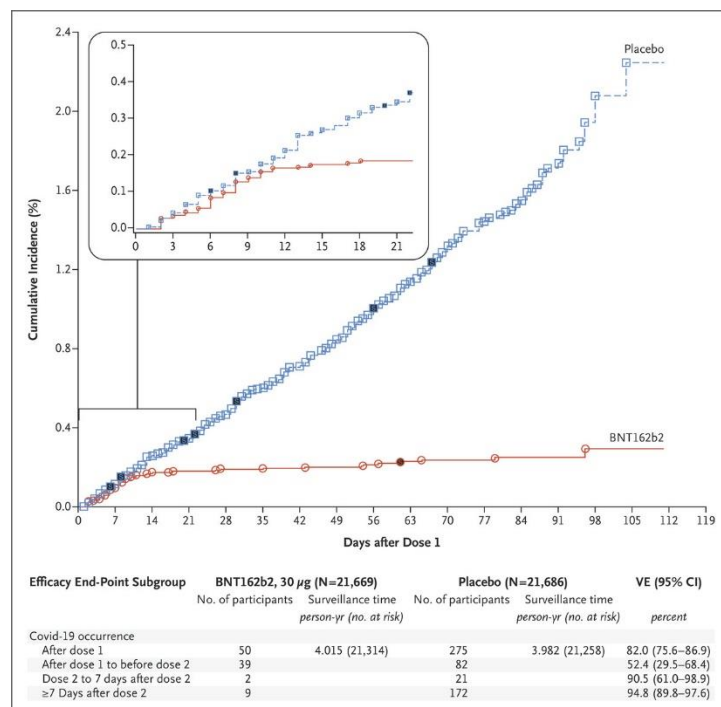
Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*						
Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% Credible Interval)‡	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%)§
	No. of Cases	Surveillance Time (n)†	No. of Cases	Surveillance Time (n)†		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	(N=18,198)		(N=18,325)		95.0 (90.3–97.6)	>0.9999
	8	2.214 (1,7411)	162	2.222 (17,511)		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	(N=19,965)		(N=20,172)		94.6 (89.9–97.3)	>0.9999
	9	2.332 (18,559)	169	2.345 (18,708)		

**אנליזה ע"פ תת קבוצות: יעילות כנגד מניעת זיהום מקורונה 7 ימים לאחר מנה
2, נסיינים עם ובלי זיהום קודם עם ובלי מחלות רקע ולפי קבוצות גיל (11)**

	Vaccine N=19,965	Placebo N=20,172	vaccine efficacy% (95% CI)
overall	9 (18,559)	169 (18,708)	94.6 (89.6 , 97.6)
16-17y	0(58)	1 (61)	100 (-3969.9,100)
18-64y	8 (14,443)	149 (14,566)	94.6 (89.1,97.7)
65-74y	1 (3239)	14 (3255)	92.9 (53.2, 99.8)
≥75 y	0 (805)	5 (812)	100 (-12.1, 100)
gender			
Female	5 (9102)	84 (9366)	93.9 (85.2, 98.1)
Male	4 (9454)	85 (9342)	95.3 (87.6, 98.8)
At risk			
yes	4 (8584)	87 (8609)	95.4(87.8, 98.8)
no	5 (9975)	82 (10099)	93.8 (85.0, 98.1)
Age group & at risk			
16-64y <u>not</u> at risk	5 (8172)	75 (8239)	93.3 (83.6, 97.9)
16-64 & at risk	3 (6329)	75 (6388)	96.0 (87.8, 99.2)
≥65 y, <u>not</u> at risk	0 (1794)	7 (1849)	100 (29.5, 100)
≥ 65 y & at risk	1 (2250)	12 (2218)	91.7 (44.2, 99.8)
obese			
yes	3 (6445)	68 (6598)	95.5 (86.2, 99.1)
no	6 (12108)	101 (12120)	94.1 (86.7, 97.9)
Age group & obese			
16-64y <u>not</u> obese	5 (9380)	89 (9422)	94.4 (86.4, 98.2)
16-64 & obese	3 (5116)	61 (5199)	95 (84.6, 99.0)
≥65 y, <u>not</u> obese	1 (2715)	12 (2685)	91.8 (44.7, 99.8)
≥65 y & obese	0 (1328)	7 (1382)	100 (27.4, 100)

גרף ההיארעות המצטברת של מקרי Covid-19 לאורך זמן מראה שבעוד שבקבוצת המוחסנים, עקומת היארעות המקרים החדשים מתיישרת לאחר כ 12 יום ולמעשה כמעט לא נוספו מקרים נוספים, בעוד שבקבוצת הפלצבו מספר המקרים המשיך לעלות לינארית. ממצא זה יכול להעיד על הגנה של החיסון, לפחות חלקית, משבוע לאחר קבלת המנה הראשונה

המחקר לא נועד להעריך את היעילות של מתן של מנה חד פעמית. עם זאת, במרווח שבין המנה הראשונה לשנייה, יעילות החיסון שנצפתה כנגד Covid-19 הייתה 52%, ובשבעת הימים הראשונים לאחר מתן מנה 2 היא היעילות הייתה 91%, והגיעה ליעילות מלאה כנגד מחלה לאחר שעברו לפחות 7 ימים ממתן המנה 2.



הגרף מתוך (10)

Polack FP, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 10

5. מה ידוע לגבי חיסון מחלימים ?

ל-3% מהמשתתפים הייתה עדות לזיהום קודם טרום הגיוס למחקר (11), האנליזות הראו מעט מאוד מקרים של COVID-19 שהתרחשו בקרב משתתפים אלה במהלך המחקר 9 בקבוצת הפלצבו ו-10 בקבוצת החיסון.

ה-attack rate בקבוצת הפלצבו היה זהה - 1.3% למשתתפים ללא עדות וירולוגית / סרולוגית לזיהום קודם בגיוס (259 מקרים ב-19,818 משתתפים) ולמשתתפים עם עדות לזיהום קודם בגיוס (9 מקרים מתוך 670 משתתפים). נתונים אלה, למרות שהם מוגבלים, מצביעים על כך שאנשים שנדבקו בעבר יכולים להפיק תועלת מקבלת חיסון.

בשלב זה אנשים שהחלימו מנגיף קורונה החדש כולל אנשים עם סרולוגיה חיובית אינם כלולים בקבוצות התיעדוף לקבלת החיסון ולכן אין לחסנם בשלב זה. אין צורך לערוך בדיקה סרולוגית לפני מתן התרכיב.

6. מה ידוע לגבי בטיחות החיסון ?

היות שהטכנולוגיה נחקרת כבר עשרות שנים, קיים מידע רב לגבי בטיחות שיטת חיסון זו כנגד מגוון מחוללים זיהומיים וכן סרטן (12–16). תוארו תגובות פיזיקליות כתופעות לוואי, ייתכן עקב שפעול אינטרפרון (12,17). חלק מהתופעות הללו קשורות לצורת האריזה של מולקולות ה-mRNA, ובכך יתרונם של דור החיסונים הנוכחי המונע חשיפה למולקולות החופשיות טרם החדירה לתוך התא.

ה primary endpoints של בטיחות החיסון הוערכו במחקר הפאזה השלישית של פיזר (10,11) באופן הבא :

1. תופעות לוואי מקומיות או מערכתיות ספציפיות ושימוש בתרופות נגד חום או כאב תוך 7 ימים לאחר קבלת כל מנה של חיסון או פלצבו, דווח ביומן אלקטרוני.

2. דיווח ע"י המשתתפים ללא הנחיות מהיומן האלקטרוני :

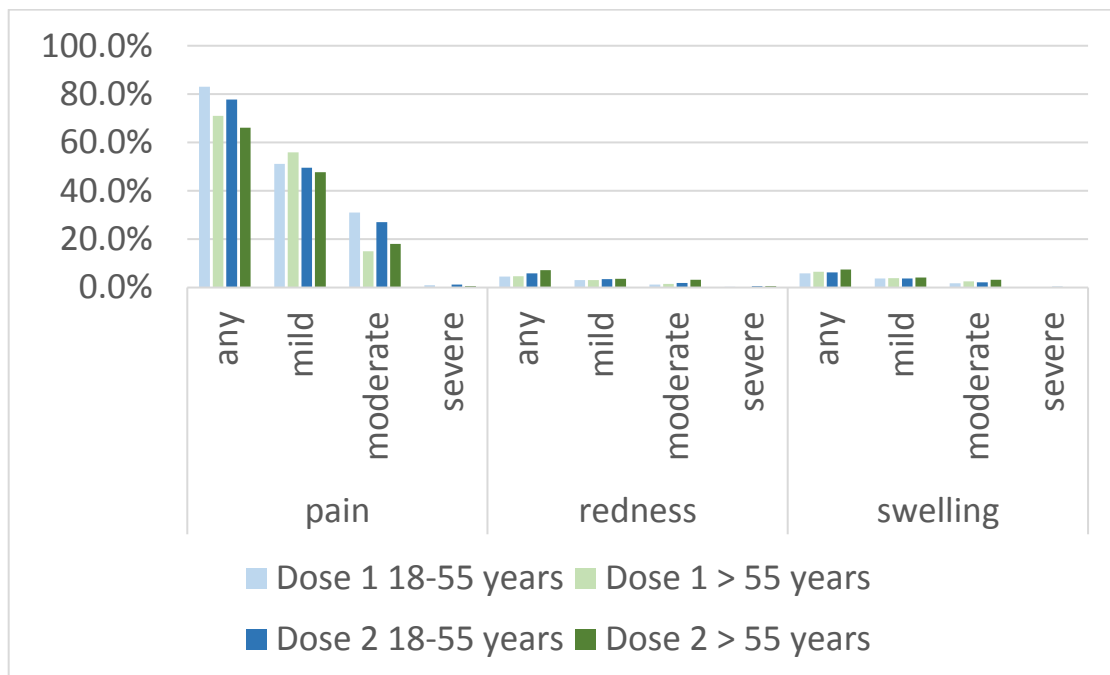
- תופעות לוואי עד חודש לאחר המנה השנייה
- תופעות לוואי חמורות עד 6 חודשים לאחר המנה השנייה.

עד כה דווחו נתוני תופעות לוואי לאורך כ- 14 שבועות לאחר המנה השנייה, עבור כל המשתתפים שסיפקו הסכמה מדעת וקיבלו לפחות מנה אחת של חיסון או פלצבו.

תוצאות הבטיחות למשתתפים הנגועים ב HIV לא פורסמו עדיין

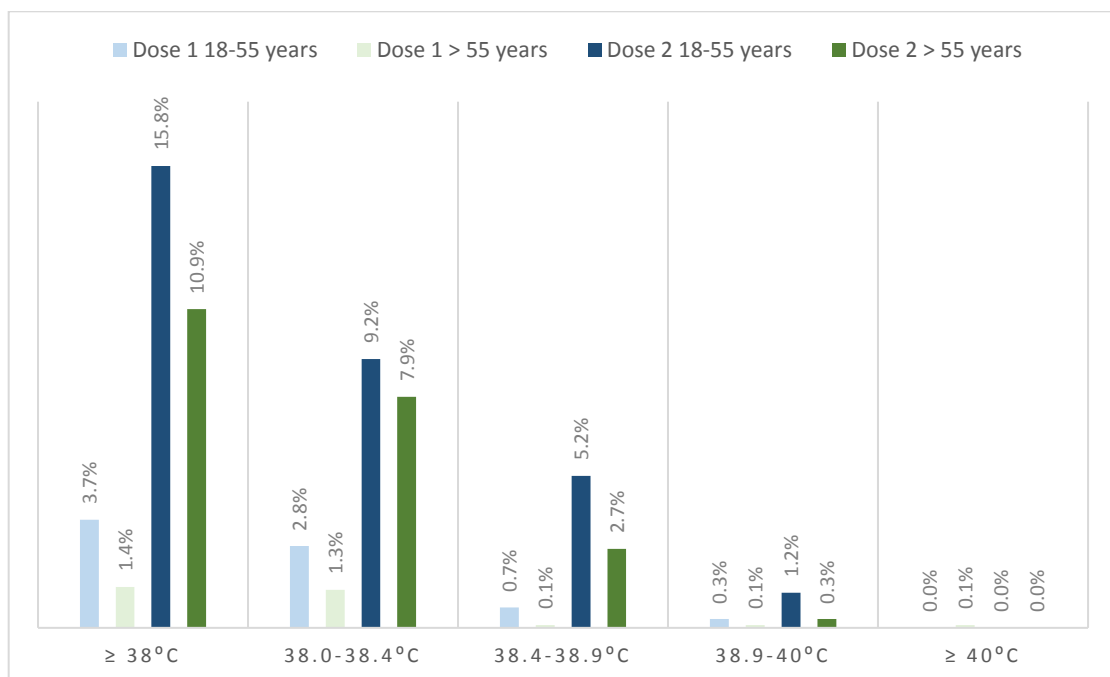
זמן המעקב המדווח עד כה לאחר תופעות הלוואי הוא חודשיים, יומשך מעקב של שנתיים לת"ל חמורות.

ת"ל מקומיות , בחלוקה לקבוצות גיל:

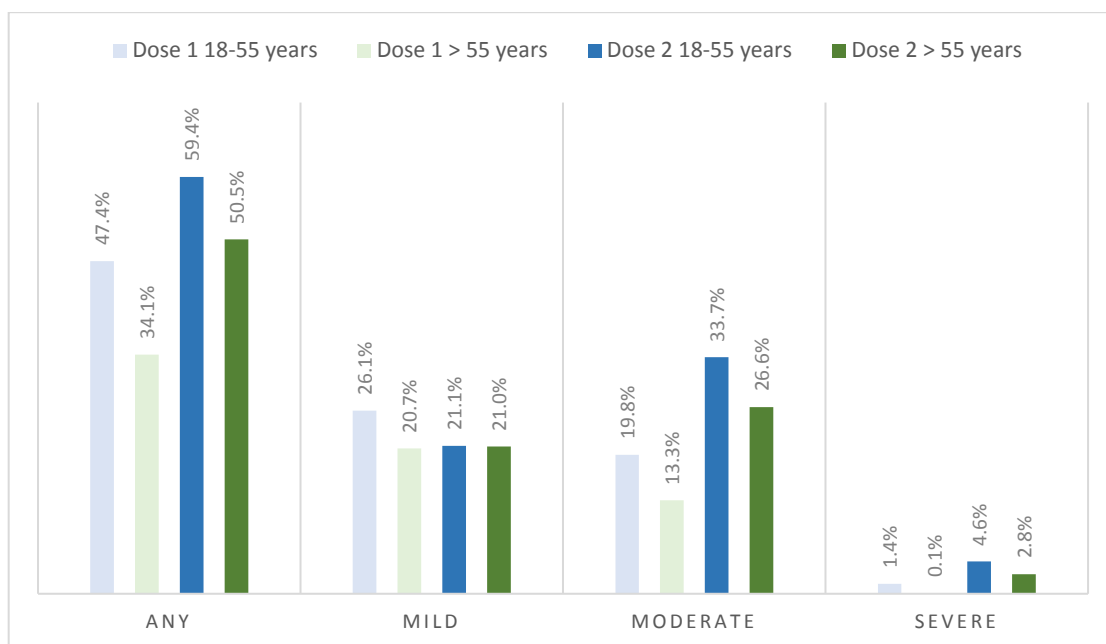


ת"ל הסיסטמיות הנפוצות ביותר היו חם, חולשה , וכאב ראש

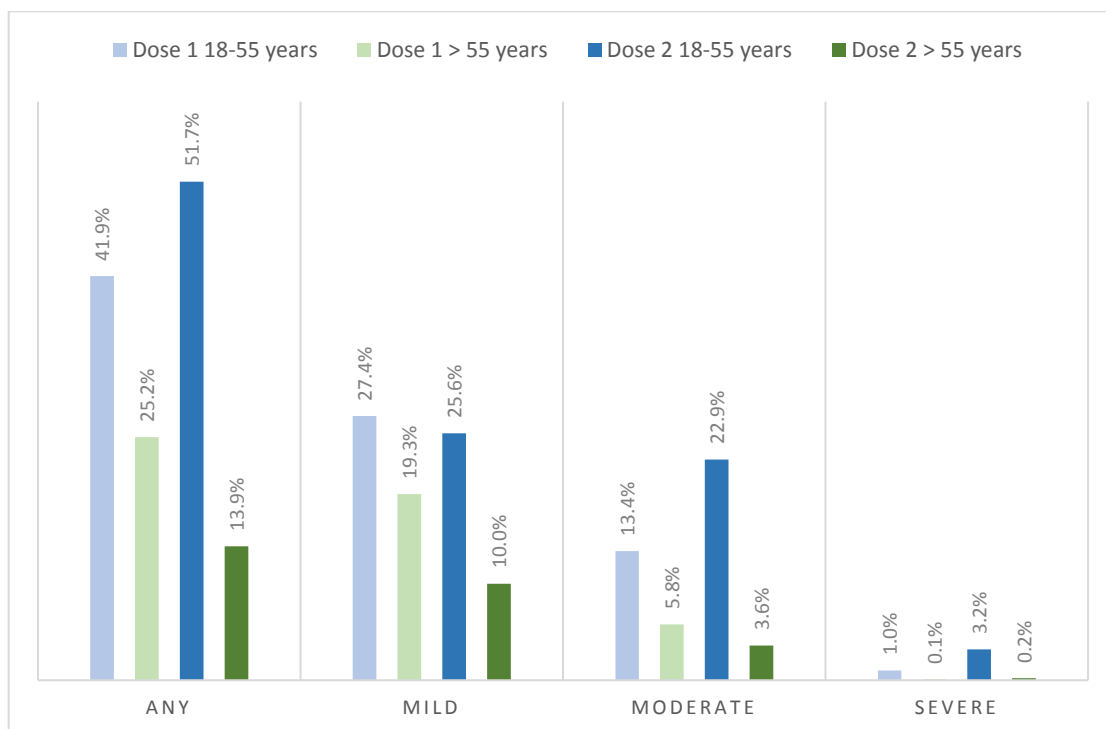
חם סיסטמי, בחלוקה לקבוצות גיל:



עייפות , בחלוקה לקבוצות גיל:



כאב ראש, בחלוקה לקבוצות גיל:



תופעות לוואי חמורות

מקרי מוות:

6 מקרי מוות היו במחקר, 2 מתוכם בזרוע החיסון ו- 4 בזרוע הפלצבו. כלל המקרים לא נמצאו קשורים להשתתפות במחקר.

תופעות לוואי חמורות נוספות נמצאו בשיעור מזערי: ב-3 מקרים מתוכן וועדת הביקורת קבעה שקשורים לחיסון: מקרים של פגיעה בכתף, הפרעת קצב חדרית, והגדלת בלוטות לימפה.

מאז הוחל מבצע החיסון בבריטניה, היו 2 מקרים של תופעות אנפילקטיות בקרב מקבלי החיסון. בשלב זה המלצת רשות הבריאות הבריטית, וכן תדריך החיסונים בישראל, הוא להימנע ולחסן מי שיש לו אלרגיה חמורה לחיסון, מזון או תרופה. (18)

האם יש חשש לתופעת ה enhancement?

enhancement היא תופעה נדירה יחסית, שבה זיהום חוזר, וכן זיהום לאחר חיסון, מביאים למחלה קלינית קשה יותר, קיימת למשל במחלה חוזרת ובמחלה לאחר חיסון דנגי (Dengue).

עבודות קודמות לא הראו עדות לכך בתגובה לחיסון הקורונה (19), ויותר מכך, העובדה שהיה פיצול משמעותי במקרי התחלואה הקשים בין מקבלי החיסון לפלצבו, מצביעה על כך שהחיסון מגן ממחלה קשה ולא גורם לה, ולכן שוללת חשש תאורטי זה.

האם יש קשר להיווצרות עקרות?

הרציונל בחשש זה נובע מכך שבשליה יש שכבת תאים המכונים סינסיטיוטרופובלאסט, שכבת תאים זו עוגנת את השליה לרחם ומהווה קשר בין הסירקולציה האימהית לאספקת הדם לעובר. תאים אלו מבטאים חלבונים הנקראים סינסיטינים 1-syncytin , 2-syncytin . במחלות אוטואימוניות מסויימות יש סיכון גבוה להפלות עקב תגובה חיסונית המכוונת לתאי הסינסיטיוטרופובלאסט.

יש הטוענים שבשל דמיון מולקולרי בין חלבון ה-spike לחלבוני ה-syncytin נוגדנים נגד חלבון זה יגרמו להפרעה לפוריות.

אך הדבר משולל כל יסוד: ראשית, הרצף הדומה קצר מכדי שמערכת החיסון תבלבל אותה בצורה משמעותית עם חלבוני שליה. שנית – במחלת covid-19 עצמה, אין עליה בשכיחות ההפלות (20). היות שבמחלה עצמה נוצרים נוגדנים נגד חלבון ה-spike , אין בסיס סביר להאמין שחיסונים כנגד COVID-19 / SARS-CoV-2 ישפיעו על הפוריות.

האם יש קשר לתופעות אוטואימוניות ?

בכל זיהום ויראלי קיים תהליך של הדבקה, תרגום והצגת החלבונים הנגיפיים בתאים שונים, ובכלל זה במחלת נגיף הקורונה עצמה.

מערכת החיסון יודעת להבחין בין אנטיגנים זרים לעצמיים, שאם לא כך כל זיהום ויראלי היה גורר מחלה אוטואימונית.

אנו יודעים שלעיתים נדירות אכן מחלות ויראליות וגם בקטריאליות הן טריגר למחלות אוטואימוניות, לעיתים גם על רקע של פרהדיספוזיציה גנטית, לעיתים נדירות עוד הרבה יותר- גם חיסונים עושים זאת.

אילו הצגת חלבון הספייק על פני התאים היתה גורמת למחלות היינו צופים היום בהתפרצות אדירה של מחלות אלו בעולם – מה שלא קרה כאשר כלל חלבוני הנגיף מוצגים למערכת החיסון, כך שהסיכוי שיקרה כאשר מוצג רק חלבון הספייק הוא אפסי.

7. מה ידוע על בטיחות החיסון בילדים ?

למחקר פייזר גויסו נסיינים מעל גיל 12 שנים, אך הנתונים שהוגשו לבחינת ה-FDA מתייחסים לילדים מגיל 16 ומעלה ומבוגרים. עד כה לא בוצעו מחקרים בחיסון Moderna לילדים. נתוני היעילות בגילאי 16-18 היו דומים למבוגרים צעירים. טרם פורסמו נתוני בטיחות ספציפים לגבי ילדים. בשלב זה לא יחוסנו ילדים צעירים מגיל 16 שנים בארץ.

8. מה ידוע לגבי בטיחות החיסון בנשים הרות ומניקות?

באופן כללי, מניסיון רב שנים אנו יודעים שחיסונים inactivated מכל סוג, הינם בטוחים בהריון ובהנקה. היות שאין מדובר בחיסון חי, אין סיכון לזיהום באם/ בעובר. לפיכך ניתן לחסן אשה הרה במידה והיא מעוניינת בכך, ובמיוחד במידה והיא נמצאת בסיכון יתר להידבקות או לתחלואה קשה. אין צורך בפרק זמן מיוחד בין ההתחסנות לכניסה להריון, ואין להמליץ על הפסקת הריון לאשה שחוסנה ובדיעבד התברר שהיא הרה.(21).

לגבי נשים מניקות קיימת המלצה של משרד הבריאות לחסן כל אמא מניקה שמעוניין להתחסן ואין מניעה למתן החיסון לנשים מניקות.

9. מה לגבי חיסון של אנשים אלרגים ?(21)

אין לחסן במידה שהייתה תגובה אנפילקטית* למתן חיסון קורנה, או לכל אחד ממרכיביו, כולל פוליאטילן גליקול (PEG)

אין לחסן אלא באישור של מומחה/חית לאלרגיה במקרים של תגובה אנפילקטית* לתרופה מוזרקת אחת או יותר, התקפי אנפילקסיס מסיבה לא ידועה / מחלת systemic mastocytosis

ניתן לחסן עם המלצה ל- 30 דקות השגחה לאחר מתן החיסון: במקרים של תגובה אנפילקטית* כתוצאה מאלרגנים נשאפים (קרדית אבק הבית, חיות מחמד, אבקני צמחים), מזון, תרופות בבליעה (כדורים, סירופ), לטקס, חומר ניגודי רנטגני, עקיצות דבורניים, או שהמטופל/ת הונחה/תה לשאת מזרק אפיפן.

ניתן לחסן כרגיל בכל מקרה אחר של רגישות יתר וכן במצב של אורטיקריה כרונית ספונטאנית.

*תגובה אנפילקטית הינה תגובה מידית (דקות או שעות) אחרי חשיפה לאלרגן חשוד, המערכת לפחות 2 מערכות מהללו: עור, רירית, נשימה, מערכת עיכול, מערכת קרדיו- ואסקולרית, ירידת לחץ דם, עילפון.

10. האם ניתן לחסן אנשים עם דיכוי חיסוני ?

ככלל א/נשים אלו הם/ן בסיכון מוגבר למחלה ולכן מומלץ לחסנם, יש לקחת בחשבון שיעילות החיסון תהיה מופחתת בשל הדיכוי החיסוני. (21)

במצבים ספציפיים של דיכוי חיסוני עמוק, כגון נויטרופניה שלאחר טיפול כמותרפי, או טיפול בתרופות המדכאות באופן עמוק את היכולת ליצור נוגדנים כדוגמת rituximab – יש לשקול את תזמון החיסון ביחד עם הרופא המטפל.

לאור הצפי שיעילות החיסון תהיה מופחתת, רצוי לעודד את בני הבית להתחסן.

11. האם החיסון נותן מענה למוטציה האנגלית?

בשבוע החולף התבשרנו על התפשטות של מוטציה המקודדת לשינויים בחלבון הספייק. החששות לגבי מוטציה, שטרם הוכחו, זו הן שהיא גורמת לשיעור הדבקה גבוה יותר. אין הוכחה משדובר בזן אלים יותר.

נגיפים מוטנטיים התגלו באנגליה ובמדינות נוספות, וכבר אותרו בישראל נתונים ראשוניים מורים שנוגדנים מנטרלים שנוצרו על ידי החיסון מנטרלים גם את הנגיף שעבר מוטציה זו.

12. האם העובדה שהחיסון פותח במהירות מעידה על קיצורי דרך שנעשו על חשבון בטיחות

החיסון ?

לא,

מדובר בטכנולוגיה שהייתה בפיתוח במשך שנים ומתאימה במיוחד למצב הנוכחי. למעשה חברת מודרנה יחד עם ה-NIH החלו לפני שנים בפיתוח חיסון דומה עבור וירוס שאחראי למגיפת קורונה קודמת (ה-MERS), פיתוח שנעצר שכן מגפה זו נבלמה. גמישות טכנולוגיה זו אפשרה התאמה מהירה לנגיף הנוכחי.

בימי שגרה פיתוח חיסונים הוא תהליך ארוך ויקר מאוד, מעט מהחיסונים צולחים את משוכת היעילות הראשונית והמחקר בבעלי חיים, וכל שלב דורש גיוס מימון על מנת להתקדם לשלב הבא. כאן ניתן אישור מיוחד לאחד את שלבי מחקר 1 ו-2.

בסופו של דבר המשוכה האחרונה בכל אחד מהחיסונים הוא מחקר שלב 3, אליו יש לגייס עשרות אלפי משתתפים, ולבחון את מידת ההגנה של החיסון על קבוצת המחקר לעומת קבוצת הביקורת. במצב "רגיל" תהליך גיוס כזה אורך חודשים רבים, וההמתנה להגעה ליעדי המחקר ברמת תחלואה נמוכה (למשל בחיידק המנינגוקוקוס), או כאשר תקופת הדגירה ממושכת (למשל בנגיף הפפילומה) יכולה להמשך שנים.

בפנדמיה הנוכחית, עשרות אלפי מתנדבים הסכימו להשתתף במחקר, כך שהגיוס בוצע במהירות שיא, זאת, בשילוב עם רמת התחלואה הגבוהה, אפשרו להגיע במהירות ליעדים שאפשרו הוכחות ליעילות והבטיחות של החיסונים.

ניטור תופעות הלוואי בוצע גם הוא באופן יעיל ומדויק יותר בהשוואה למחקרי עבר, שכן את מחברות המחקר המגושמות החליפו אפליקציות המותקנות על הטלפונים של הנבדקים ולכן המעקב והדיווח בנוגע לתחלואה ותופעות לוואי הפכו פשוטים מהירים ומדויקים יותר.

חשוב להדגיש שאירועי בטיחות נבדקו על בסיס שבועי ע"י ועדת מומחים בלתי תלויה, כדי להבטיח את בטיחות הציבור והמשתתפים בניסוי.

הגורמים שהביאו לקיצור משמעותי של תהליך הפיתוח היו:

- לקיחת סיכון בשלב הפיתוח – התקדמות משלב לשלב במהירות, כאשר הסיכון כאן הוא שהתהליך יכשל וההשקעה תרד לטמיון. פיזור למשל קידמה לפאזה ראשונה 4 חיסונים ובחירה מתוכם אחד. בד"כ לפאזה הראשונה מגיעים עם מולקולה בודדת.
- שיתוף פעולה של הרשויות הרגולטוריות - שהיו זמינות לבדיקת הנתונים בזמן אמת, ולא בתאריכים תקופתיים קבועים מראש כבשגרה.

- Attack rate גבוה – מדובר במחקר שהתקדמותו תלוי בקצב הצטברות מקרי מחלה. מכיוון שהמחלה התפרצה בתקופת המחקר מספר המקרים הנדרש הצטבר בזמן קצר. במחקרים על מחלות אחרות, נדירות יותר מחקר כזה היה אורך זמן רב יותר.
- מדגם הבטיחות שנבחר הוא גדול מאוד, מעל 8,000 איש. זה מספר גבוה הרבה יותר מזה מהמקובל בחיסונים של תינוקות.

לסיכום

חיסוני mRNA הינם פלטפורמה שנחקרת עשרות שנים.

הטכנולוגיה מאפשרת ייצור סינטטי של mRNA לחלבון אותו אנו מעוניינים שמערכת החיסון תתקוף.

ה-mRNA עובר דגרדציה מהירה, אינו עובר אינטגרציה לחומר הגנטי התאי.

החיסון דומה לחיסונים מסוג inactivated אך מפעיל את כל זרועות מערכת החיסון, בדומה לחיסון חי מוחלש. כלומר יש תגובה משולבת תאית והומורלית.

ממידע מוקדם ומעקב ארוך טווח על נסיינים של חיסונים קודמים, וכן מהנתונים שפורסמו עד כה לגבי חיסוני ה-covid, נראה כי אין ראייה לבעיה בטיחותית משמעותית. ניתן ואף מומלץ לחסן אוכלוסיות בסיכון.

1. Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature*. 1961 May 13;190:576–581.
2. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990 Mar 23;247(4949 Pt 1):1465–1468.
3. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989 Aug;86(16):6077–6081.
4. Xu S, Yang K, Li R, Zhang L. mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 9;21(18).
5. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*. 2008 Nov;16(11):1833–1840.
6. Schwendener RA. Liposomes as vaccine delivery systems: a review of the recent advances. *Ther Adv Vaccines*. 2014 Nov;2(6):159–182.
7. Developing Therapeutics and Vaccines for Coronaviruses | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses-therapeutics-vaccines>
8. Tourrière H, Chebli K, Tazi J. mRNA degradation machines in eukaryotic cells. *Biochimie*. 2002 Aug;84(8):821–837.
9. Walsh EE, Frenc R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. *medRxiv*. 2020 Aug 20;
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;
11. Document FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020.
12. Zhong Z, Portela Catani JP, Mc Cafferty S, Couck L, Van Den Broeck W, Gorlé N, et al. Immunogenicity and Protection Efficacy of a Naked Self-Replicating mRNA-Based Zika Virus Vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2019 Aug 23;7(3).
13. Jong W de, Leal L, Buyze J, Pannus P, Guardo A, Salgado M, et al. Therapeutic Vaccine in Chronically HIV-1-Infected Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIa Trial with HTI-TriMix. *Vaccines (Basel)*. 2019 Dec 6;7(4).

14. Weide B, Carralot J-P, Reese A, Scheel B, Eigentler TK, Hoerr I, et al. Results of the first phase I/II clinical vaccination trial with direct injection of mRNA. J Immunother. 2008 Mar;31(2):180–188.
15. Leal L, Guardo AC, Morón-López S, Salgado M, Mothe B, Heirman C, et al. Phase I clinical trial of an intranodally administered mRNA-based therapeutic vaccine against HIV-1 infection. AIDS. 2018 Nov 13;32(17):2533–2545.
16. Weide B, Pascolo S, Scheel B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. J Immunother. 2009 Jun;32(5):498–507.
17. Pepini T, Pulichino A-M, Carsillo T, Carlson AL, Sari-Sarraf F, Ramsauer K, et al. Induction of an IFN-Mediated Antiviral Response by a Self-Amplifying RNA Vaccine: Implications for Vaccine Design. J Immunol. 2017 May 15;198(10):4012–4024.
18. Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine - GOV.UK [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine>
19. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. Sci Transl Med. 2020 Nov 4;12(568).
20. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. Am J Obstet Gynecol. 2020 Oct 8;
21. Vaccines against the new Corona virus, Vaccine Instruction, Division of Epidemiology, Ministry of Health, December 2020.

חברי קבוצת העבודה בנושא חיסוני קורונה של האיגוד לרפואת ילדים והחוג למחלות זיהומיות בילדים: יו"ר – ד"ר מיכל שטיין, חברים – פרופ' שי אשכנזי, פרופ' דודי גרינברג, פרופ' אילן דלאל, ד"ר גילת לבני, ד"ר גיל צ'פניק, פרופ' חן שטיין – זמיר.