

מידע לצוותים רפואיים לגבי חיסון Pfizer Biontech COVID-19

ד"ר טל ברוש, מנהל היחידה למחלות זיהומיות, בית החולים האוניברסיטאי אסותא אשדוד
מרכז הצוות לטיפול במגיפות ומזכיר הצוות לחיסוני קורונה, משרד הבריאות

בשבועות הקרובים מבצע החיסון הלאומי כנגד COVID-19 ייצא לדרכו. כחלק מתוכנית לאומית, החיסון יינתן לאוכלוסיות שונות לפי תעדוף. התעדוף נקבע ע"י משרד הבריאות בהתייעצות עם וועדת מומחים, ומביא בחשבון את המרכיבים הבאים: הסיכון לתחלואה קשה ולתמותה מ-COVID-19, הסיכון להידבק ולהדביק, והיכולת להימנע מהדבקה באמצעים שאינם חיסון (שימוש במסיכות, ריחוק חברתי וכו'). בשלב זה האוכלוסיות הראשונות לקבל את החיסון הן אנשי צוות רפואי הבאים במגע עם חולים, אנשים המטפלים בקשישים, וקשישים בעצמם.

תרכיב החיסון היחידי המוצע בשלב זה בישראל הוא חיסון BNT162b2 של החברות Pfizer and Biontech. בעתיד יהיו תרכיבים נוספים לשימוש.

במסמך זה מרכז מידע לגבי התרכיב ותשובות לשאלות נפוצות.

כיצד עובד חיסון BNT162b2?

חיסונים זה, המשתייך לקבוצת חיסוני mRNA, מכיל שרשרת סינתטית קצרה של חומצת הגרעין RNA, המשמשת אך ורק למטרה אחת: תבנית לייצור חלבון מעטפת של וירוס הקורונה הנקרא חלבון S, כנגדו המערכת החיסונית מייצרת נוגדנים. מכיוון ששרשראות של mRNA מתפרקות בדם ובתוך תאי הגוף במהירות גדולה הן נעטפות במעטפת מגינה העשויה מחלקיקי שומן זעירים (נוו חלקיקים). לאחר הזרקת החיסון, ה-mRNA חודר לתוך תאים בגוף, ומשתמש במערכת ייצור החלבונים בתא (ריבוזום) כדי לייצר את חלבון ה-S, מבלי להיכנס לגרעין של התא ולהשפיע על החומר הגנטי שלו. חלבון ה-S מתבטא בתוך ועל פני התא, ומערכת החיסון מזהה אותו ומפתחת תגובה חיסונית חזקה לוירוס (תגובה נוגדנית ותגובה תאית).

לחיסון זה אין שום יכולת להשפיע על הקוד הגנטי של גוף האדם, אשר מקודד על גבי מולקולות DNA. זאת ועוד, שרשרות ה-mRNA של החיסון מושמדות זמן קצר לאחר חדירתן לתא, כמו כל שרשרות ה-mRNA בגוף.

יתרון של חיסוני ה-mRNA הוא שהם מיוצרים לחלוטין באופן מלאכותי, ואינם כוללים נגיפים או חלקי נגיפים. מכיוון שאין צורך לגדל וירוס כדי לייצר את החיסונים, ניתן לעבור מהר מאוד לייצור כמויות גדולות במיוחד. כמו כן ניתן יחסית בקלות לבצע בהם שינויים, במידה שהוירוס ישתנה עם הזמן. החיסון אינו יכול לגרום למחלת COVID-19 במתחסן!

החיסון ניתן בשתי מנות בהזרקה לתוך השריר. המנה הראשונה (Prime) מיועדת לעורר את התגובה החיסונית, והמנה השנייה (boost) מיועדת לחזק אותה ולגרום לתגובת זכרון לטווח ארוך.

מה מכיל החיסון BNT162b2?

התרכיב מכיל 30 מק"ג של RNA סינתטי, ארוז בתוך נוו-חלקיקים שומניים, מורכבים מתערובת של שומנים שונים ביחס קבוע. החיסון אינו מכיל חומרים משמרים.

החיסון אינו מכיל אדג'ובנט (חומר אותו מוסיפים לתרכיבי חיסון לטובת הגברת התגובה החיסונית), אולם מוליקולות ה-RNA עצמן וגם החלקיקים השומניים גורמים להפעלה של מערכת החיסון (Innate immunity).

האם החיסון עבר את שלבי הפיתוח המקובלים לפני אישור השימוש בו?

למרות שפיתוח החיסון היה מואץ באופן חסר תקדים, הוא עבר את כל השלבים הנדרשים ברגולציה של חיסונים חדשים.

ראשית, החיסון נבדק בבעלי חיים קטנים (מכרסמים) וגדולים (קופים), בהם נבדקה בטיחותו ויעילותו. לאחר מכן עבר ניסויי אנוש במדרג המקובל (phases 1-2-3), בהם נבדק המינון המתאים, הבטיחות, האימונוגניות (יכולתו לגרום לתגובה חיסונית), והיעילות (יכולתו למנוע את מחלת ה-COVID-19). בסה"כ החיסון נבדק על למעלה מ-40,000 אנשים במספר מחקרים במספר ארצות.

האם החיסון בטוח לשימוש בבני אדם? מהן תופעות הלוואי של החיסון?

לאחר שהחיסון נבדק ונמצא בטוח לשימוש בבעלי חיים, נבדקו השפעותיו על בני אדם במספר מחקרי אנוש גדולים, הגדול ביניהם היה מחקר phase 3, שתוצאותיו דווחו לאחרונה. מחקר זה צפוי להימשך כשנתיים, והתוצאות שפורסמו מתארות את הבטיחות לאחר כחודשיים של מעקב בממוצע.

ככלל, רוב תופעות הלוואי מהחיסון שכיחות יותר בצעירים (<55) מאשר במבוגרים (>55) ולאחר המנה השנייה יותר מאשר לאחר הראשונה.

תופעות הלוואי העיקריות של החיסון הן תגובות מקומיות באתר ההזרקה (כאב בכ- 60-80% מהמתחסנים, ברובו קל-בינוני; נפיחות או אודם ב- 5-7%, ברובן קלות-בינוניות). תופעות כלליות (סיסטמיות) שכיחות כללו:

חום – בצעירים 4% לאחר מנה ראשונה, 16% לאחר מנה שנייה; במבוגרים – 1% לאחר מנה ראשונה, 11% לאחר מנה שנייה. ברוב המקרים החום היה נמוך (<38.4), ודווחו מקרים מועטים של חום גבוה מאוד.

עייפות (34-59%), כאבי שרירים (14-37%) ומפרקים (9-22%) וכאבי ראש (25-52%) – היו יחסית שכיחים, בעיקר בצעירים. כל התופעות הכלליות הופיעו בצורה שכיחה ביום השני לאחר החיסון ונמשכו לרוב כיממה. נדיר שהמשיכו מעבר ליום השביעי.

כאשר בוחנים שכיחות תופעות לוואי כלליות אלו, יש לקחת בחשבון כי צורת איסוף הנתונים היתה אקטיבית (solicited) – כלומר המחוסנים תוחקרו מידי יום ונשאלו באופן פעיל לקיום תופעות לוואי, כך שבעולם האמיתי ככל הנראה צפויה שכיחות נמוכה יותר של דיווח על תופעות לוואי. כמו כן, חלק מתופעות הלוואי היו שכיחות באופן לא מבוטל גם בקב' הפלצבו.

תופעות נוספות ראויות לציון: בחילה (כ- 1%), לימפאדנופתיה (הגדלת קשריות לימפה) דווחה ב- 0.4% מהמחוסנים. לא היו תופעות אלרגיות מיידיות שנמצאו קשורות לחיסון.

במהלך תקופת המחקר נפטרו 6 מהמתנדבים (4 בקב' הפלצבו, ו- 2 מקב' החיסון). לא היו פטירות שנמצאו קשורות לחיסון.

לסיכום – תוצאות המחקר מראות כי מדובר בחיסון בטוח לשימוש, עם פרופיל תופעות לוואי שאינו חורג מפרופיל של חיסונים הנמצאים בשימוש. תופעות הלוואי שנמצאו קשורות לראקטוגניות של החיסון, וכוללות תופעות מקומיות וסיסטמיות קצרות, ברובן קלות.

בימים האחרונים החל שימוש נרחב יחסית בחיסון בבריטניה. ממצע חיסון זה דווח על שני מקרים של תגובה אנפילקטית במחוסנים עם רקע אלרגי קשה ידוע. לאור זאת המליצו רשויות הבריאות הבריטיות להימנע ממתן החיסון לאנשים עם היסטוריה של אנפילקסיס מתרופות, חיסונים או מזון.

לקראת מבצע החיסון בישראל, ועד קבלת מידע נוסף בנושא, יהיה צריך להימנע משימוש בחיסון במי סביל בעבר מתופעות אלרגיות מיידיות קשות (הלם אנפילקטי, לרינגאדמה, ברונכוספזם, אנגיואדמה וכדומה).

מבחינת בטיחות החיסון **במדוכאי חיסון** – לא נערכו בשלב זה מחקרים לבחינת שאלה זו, אך כאמור, מאחר שהחיסון אינו כולל נגיפים, אין סיבה הגיונית לשער שיהיו לחיסון תופעות לוואי חריגות בקבוצה זו.

האם קיים סיכון מהחיסון לטווח הארוך?

משך הזמן הממוצע למעקב אחר המתנדבים במחקר phase 3 היה חודשיים בלבד עד לפרסום דו"ח תוצאות ביניים. מתנדבים מהניסויים הראשונים על החיסון נמצאים במעקב כבר למעלה מארבעה חודשים. במהלך תקופה זו נצפו תופעות לוואי קצרות מועד, רובן בתוך ימים ספורים מקבלת החיסון.

בכל חיסון קיים סיכון לתופעות לוואי מאוחרות ונדירות. אין מידע תומך בסיכון יתר לתופעות לוואי מאוחרות עם החיסון BNT162b2 או עם חיסוני mRNA אחרים. יש לציין כי חיסוני mRNA להתוויות שונות נבחנו במחקרים קליניים רבים בעשור האחרון, ולא ידוע על התפתחות תופעות לוואי מאוחרות כתוצאה מסוג חיסונים אלו.

האם החיסון אימונוגני (מפעיל את מערכת החיסון)?

האימונוגניות של החיסון BNT162b2 נבדקה במחקרי 1-2 phase: לאחר שתי מנות חיסון, נוצרו נוגדנים מנטרלים כנגד נגיף הקורונה, בכייל דומה או גבוה משל חולים שהחלימו ממחלה. הכייל היה גבוה יותר בצעירים מאשר במבוגרים. כמו כן כ-95% מהנבדקים פיתחו תגובה חזקה של תאי T כנגד הנגיף. תגובה זו היתה בעלת מאפיינים של Th1-response, הקשורה במיגון כנגד מחלות נגיפיות. לא נצפו בכלל תגובות בעלות מאפיינים של Th2-response (תגובות הקשורות לעתים בהחמרה של מחלה לאחר חיסון).

האם החיסון יעיל במניעה של COVID-19?

במחקר שנעשה בקופים, חיסון בשתי מנות הגן על הקופים ומנע התפתחות של דלקת ריאות לאחר חשיפה לנגיף הקורונה. ניסיון להדביק את הקופים דרך האף הדגים שהחיסון מנע כמעט לחלוטין התרבות של הנגיף, ולכן סביר לצפות על פי מידע זה, כי החיסון לא רק מונע מחלה קשה, אלא גם הדבקה בנגיף. טרם ניתן לדעת בוודאות האם החיסון מגן בפני הדבקה גם בבני אדם (ולפיכך קשה לקבוע האם מחוסנים לא יוכלו להידבק ולהדביק אנשים אחרים, אם כי סביר שכך יהיה).

במחקר phase 3 170 נחקרים פיתחו מחלת COVID-19 תסמינית. מתוכם 8 היו בקבוצת החיסון, ו-162 בקבוצת הפלצבו. ניתן להסיק ממספרים אלו, שהחיסון היה יעיל בכ-95% במניעת מחלה. יעילות זו נשארה גם בניתוח תוצאות המחקר בקבוצות אוכלוסייה שונות – מבוגרים (כולל מעל 65), סובלים מהשמנת יתר ($BMI > 30$), וכאלו הסובלים ממחלות רקע יציבות שונות (לדוגמה – סכרת, יל"ד, מחלות לב, ריאה וכו').

מתוך 4 אירועים של מחלת COVID-19 קשה, שלושה היו בקב' הפלצבו, ואחד בקב' החיסון. עקב המספרים קטנים לא ניתן להסיק מסקנות מבוססות מנתונים אלו.

לסיכום – תוצאות המחקר מדגימות יעילות גבוהה מאוד של החיסון באוכלוסייה מגוונת של צעירים ומבוגרים, כולל אנשים עם מחלות רקע שונות.

האם ניתן לחסן חולים כרוניים ואנשים מדוכאי חיסון?

אוכלוסיות אלו נמצאות בסיכון גבוה מאוד למחלת COVID-19 קשה ולתמותה, ולכן יהיו האוכלוסיות שיפיקו את מרב התועלת מהחיסון. לפי הנתונים נראה שלפחות לגבי חולים עם מחלות רקע שכיחות ויציבות, יעילות החיסון היא גבוהה מאוד. אין עדיין נתונים על מחלות רקע קשות (לדוגמה חולי דיאליזה, חולים עם מחלות מתקדמות של הכבד וכיוב'), ואין נתונים על יעילות במדוכאי חיסון. הניסיון מחיסונים אחרים מראה שבחולים אלו יעילות חיסונים נמוכה יותר מאשר בשאר האוכלוסייה, אך עדיין קיים תועלת משמעותית מחיסון.

לפיכך – ניתן ומומלץ לחסן חולים כרוניים ומדוכאי חיסון.

האם ניתן לחסן נשים הרות?

למרות שאין סיבה עקרונית להניח שלחיסוני RNA יהיו תופעות לוואי ייחודיות בנשים הרות, הרי שלא בוצעו עד כה מחקרים באוכלוסייה זו. אי לכך בשלב זה אין לחסן נשים הרות בחיסון BNT162b2.

במחקר phase 3 היו 23 הריונות בלתי מתוכננים בנשים שחוסנו. בשלב זה לא דווח על אירועים חריגים בקבוצה זו.

איזה מידע קיים לגבי ילדים?

ככל הידוע, ילדים אמנם לרוב אינם בסיכון גבוה לסיבוכים קשים ממחלת הקורונה, אולם הם בהחלט יכולים להידבק ולהדביק אחרים. כמו כן, השתתפותם בבתי ספר ובפעילויות קבוצתיות אחרות היא גורם בעל משמעות במגיפה ולכן כדאי לחסן גם אותם. בנוסף, הריבוי הטבעי יגרום למאגר מתמשך של אנשים לא מחוסנים הנולדים כל שנה. חיסון ילדים נגד שפעת או דלקת ריאות, לדוגמה, הוכח כיעיל מאוד למניעת תחלואה במבוגרים בקהילתם.

עד כה לא התקבלו כמעט נתונים לגבי חיסון ילדים נגד קורונה. במחקר phase 3 של חברת פייזר גויסו כ-2000 ילדים בני 12-18. על פי הנתונים שפורסמו עד כה, הבטיחות בקבוצה זו לא היתה שונה מאשר במבוגרים. לא פורסמו תוצאות יעילות החיסון בקבוצה זו (אולי בשל העדר הדבקות תסמיניות בקרב הילדים במחקר).

בשלב זה טרם התקבלה החלטה על חיסון ילדים כנגד COVID-19 בישראל.

האם צריך וכדאי לחסן מחלימים?

לא ידוע עד כמה ולאילו תקופת זמן מוגנים המחלימים מהדבקה חוזרת. המידע כיום מצביע שרוב האנשים שהחלימו מהמחלה מוגנים, לפחות לתקופה של מספר חודשים. ארגון הבריאות העולמי ממליץ לחסן את כל האוכלוסייה, כולל המחלימים, וזאת בעיקר לצורך הפשטות במבצע החיסון וגם בשל חוסר הוודאות לגבי משך הזמן שהמחלימים מוגנים מהדבקה חוזרת.

במחקר phase 3 עם חיסון BNT162b2 גויסו גם מתנדבים שנמצאו כמחלימים ע"פ בדיקת נוגדנים (בדיקת סרולוגיה חיובית). לא דווחו תופעות לוואי חריגות בקבוצה זו.

בשלב זה, טרם הובהר האם חיסון מחלימים הוא כדאי. לאור מלאי מוגבל של החיסונים בתחילת מבצע החיסון, מחלימים ידועים ככל הנראה לא יהיו בתעדוף לקבלת חיסון.

PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (BNT162, PF-07302048) -VACCINES AND RELATED BIOLOGICAL PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE - BRIEFING DOCUMENT. Meeting date: 10 December 2020: <https://www.fda.gov/media/144245/download>

Vogel AB, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. BioRxiv 2020

Sahin U. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. Nature 2020

Mulligan JM. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature 2020

Walsh EE. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates, NEJM 2020