



23/12/2020



## עובדות לגבי חיסונים נגד קורונה, המבוססים על רנ"א שליח (mRNA)

### 1. האם מדובר בטכנולוגיה חדשה לחלוטין?

לא,

רנ"א שליח (mRNA) הנושא את הקוד ליצירת חלבון מתאים, התגלה ב- 1961 והיכולת ליצור תרופות בעזרתו תוארה כבר ב- 1989-90, מאז ועד היום פורסמו עשרות מחקרים בנושא, מה שאפשר פיתוח מואץ של חיסון נגד ה COVID 19.

מה שבלם את הטכנולוגיה הזו מלהפוך לרחבת היקף, עד כה, הוא בעיקר הקושי הלוגיסטי הנדרש עקב שרשרת הקירור, במקרה זה הקפאה עמוקה.

### 2. כיצד פועל חיסון זה?

על כך יש ידע רב:

ב"קו הראשון" של מערכת החיסון, נמצאים תאים המכונים "תאים מציגי אנטיגנים",

ה-mRNA נכנס לתאים הללו, נקשר לריבוזום (שהוא האיבר בתא האחראי לייצור חלבון ע"פ תבנית ה mRNA), ועובר תרגום לחלבון מסוים של נגיף הקורונה המכונה חלבון הספייק.

חלבון זה נבחר כמטרה לחיסון כיוון שזהו החלבון שבעזרתו הנגיף חודר לתא, ונטרול שלו ימנע הידבקות.

חלבוני הספייק שנוצרו בגוף של מקבל החיסון, מפעילים את כל זרועות מערכת החיסון, ויוצרים תגובה חיסונית חזקה.

לצורך ההשוואה החיסונים מודרניים, הם ברובם חיסונים חלקיקיים, מטוהרים, ולכן נזקקים לתוסף לצורך הפעלה יעילה של מערכת החיסון. התגובה החיסונית המצוינת שמשרים חיסוני ה-mRNA מייטרת את השימוש בתוספים הללו.

מולקולת ה-mRNA אינה חודרת לגרעין, ואינה יכולה להשתלב או לשנות את ה DNA שבתוכו. למעשה, בגוף האנושי אין אנזים המסוגל להפוך RNA ל- DNA.

חיסוני ה mRNA הינם חיסונים הגורמים להפעלה טובה של מערכת חיסון, על כל זרועותיה, הדומה ליכולתם של חיסונים חיים מוחלשים.

בניגוד לחיסונים ה"קלאסיים" לא נעשה שימוש בוורוס חי בתהליך יצור החיסון מאחר וזהו mRNA סינטטי. תהליך זה הינו בטוח מאוד והחיסון טהור ביותר.

יתרון נוסף של חיסונים אלה הוא הגמישות הרבה, במידה ומתרחש שינוי בעקבות מוטציה או הופעה של זן שונה, ניתן במהירות יחסית להתאים את החיסון לזן החדש.

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

לא !

mRNA אינו חודר או מתחבר לחומר הגנטי התאי, ואינו נשאר בגוף, אלא מהווה מעין הוראה זמנית לייצור חלבון, במקרה של חיסון mRNA ל COVID 19- חלבון הספייק.

הוראה זו היא אחת מתוך 5000 בדקה הקיימות בכל תא במקביל, ועוברת פירוק תוך זמן קצר כך שניתן לדמותה ל"סטורי" בפייסבוק / באינסטגרם, המופיע לזמן קצוב, רק כדי להעלם תוך זמן קצוב אחרי שמילא את תפקידו.

### 4. מהי יעילות החיסון ?

נתוני השלב השלישי של חיסון פייזר מראים על יעילות של ~95% במניעת הידבקות לאחר קבלת 2 מנות.

### 5. מה ידוע לגבי בטיחות החיסון ?

קיים מידע רב:

היות שהטכנולוגיה נחקרת כבר עשרות שנים, קיים מידע רב לגבי בטיחות, גם ארוכת טווח, של שיטת חיסון זו כנגד מגוון מחוללים וכן סרטן.

תופעות הלוואי שדווחו לאחר החיסון של פייזר (\* ע"פ תוצאות הפאזה השלישית שפורסמו השבוע):

#### תופעות לוואי קלות:

- סיכוי גבוה (עד 80%) למיחושים במקום ההזרקה, ברוב המקרים בדרגה קלה – בינונית, סיכוי נמוך (פחות מ 5% לאודם/ נפיחות)
- חם – פחות מ 5% לאחר המנה הראשונה, עד 15.8% לאחר המנה השניה. במרבית המקרים חם נמוך
- עייפות – עד 47% לאחר המנה הראשונה, עד 60% לאחר המנה השניה. במרבית המקרים בדרגה קלה – בינונית.

- כאב ראש – עד 42% לאחר המנה הראשונה, ו 52% לאחר המנה השניה. ברב במקרים בדרגה קלה - בינונית

#### תופעות לוואי חמורות:

- במהלך המחקר מתו 6 אנשים, 2 בקבוצת המחקר ו 4 בקבוצת הפלאצבו, ועדת מעקב המחקר קבעה כי אף מקרה לא היה קשור לקבלת החיסון או פלאצבו.
- מבין 20,000 נסיינים שקיבלו את החיסון אותרו 3 מקרים של תופעות לוואי שהוגדו כחמורות וכשורות לקבלת החיסון (מקרה של פגיעה בכתף, מקרה של הפרעה בקצב הלב, מקרה של הגדלת בלוטות לימפה) – כאמור מדובר במקרים נדירים מאד.

חשוב לציין כי ניטור תופעות הלוואי במחקרי שלב 3 נעשה על ידי ועדות עצמאיות שאינן קשורות ליצרניות החיסונים וכל הנתונים יבדקו על ידי רשויות הבריאות לקראת אישור השיווק הראשוני.

#### מה לגבי חיסון של אנשים אלרגיים. יות ?

ע"פ המלצות האיגוד לאלרגיה

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

אין לחסן אלא באישור של מומח/ית 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 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 מיידית (דקות עד שעות) אחרי חשיפה לאלרגן חשוד, המערבת לפחות 2 מערכות מהללו: עור, רירית, נשימה, מערכת עיכול, מערכת לב וכלי הדם, ירידת לחץ דם, עילפון.

#### 6. האם יש חשש לחסן נשים הרות?

לא,

אמנם לא נכללו נשים הרות במחקרים הקליניים, אך ניסיון רב שנים מורה שחיסונים חלקיקיים אינם מסכנים הריון ואינם גורמים נזק לעובר, לפיכך במידה ואשה הרה מעוניינת להתחסן ניתן לחסנה

בעיקר אם היא נמצאת בסיכון גבוה להידבקות או למחלה, אין צורך להמתין פרק זמן מסויים בין התחסנות לכניסה להריון.

בשל חוסר בנתונים לא יחוסנו בשלב זה ילדים עד גיל 16 שנים

## 7. האם יש בסיס לחשש מהופעת מחלות אוטואימוניות ?

לא!

בכל מחלה הנגרמת מנגיף (וירוס) קיים תהליך בו הנגיף מנצל את המנגנונים של תא האדם לצורך תרגום ה mRNA שלו לחלבונים הנחוצים לו. גם במחלת ה covid 19 קורה תהליך שזה, וחלבונים השונים של הנגיף, כולל חלבון הספייק, מוצגים למערכת החיסון על תאי האדם. מערכת החיסון שלנו יודעת להבחין בין חלבונים שמקורם בנגיפים לחלבונים "עצמיים", שאם לא כך היה כל זיהום נגיפי היה גורר הופעת נוגדנים עצמיים ומחלה אוטואימונית. אנו יודעים שלעיתים נדירות אכן מחלות זיהומיות, מנגיף או חיידק, גורמות לתופעות הללו, ברוב המקרים כאשר יש לכך בסיס גנטי וכאשר יש דמיון משמעותי בין אחד ממרכיבי מחולל המחלה למרכיב תא אנושי. לעיתים נדירות עוד הרבה יותר- גם חיסונים עושים זאת. גם נגיף ה covid נקשר במקרים בודדים, מתוך מאות מיליוני חולים, להופעת נוגדנים עצמיים, אך אילו הצגת חלבון הספייק של נגיף הקורונה על פני התאים אכן היתה גורמת לשכיחות יתר של מחלות אוטואימוניות 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 (שזה מה שקורה בחיסון) הוא אפסי.

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

החיסון ?

לא,

מדובר בטכנולוגיה שהיתה 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 (MERS), פיתוח שנעצר שכן מגפה זו נבלמה. גמישות טכנולוגיה זו איפשרה 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 גורש 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 שאיפשרו הוכחות ליעילות והבטיחות של החיסונים.

ניטור תופעות הלוואי בוצע גם הוא באופן יעיל ומדוייק 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 ומדוייקים יותר.

### **9. האם אין חשש מתופעות לוואי שיצוצו בהמשך, כאשר החיסון יעבור לשימוש המוני?**

תמיד יש לוודא ולבדוק:

בהיסטוריה של פיתוח חיסונים היו מקרים של תופעות לוואי קשות לאחר חיסון, אך הן הופיעו תוך שבועות ממתן החיסון. היות שהזמן הזה כבר חלף, אין סיבה להניח שתצוץ תופעת לוואי שכזו. כמובן שיש להמשיך ולנטר תופעות שקורות למקבלי חיסונים, ולוודא האם הן קשורות או לא לחיסון, כפי שהדבר מבוצע בכל עת, לגבי כל חיסון.

### **10. מה ידוע על החיסון בילדים ?**

בשלב זה, עד שלא יתקבלו נתונים מפורטים לגבי יעילות ובטיחות החיסונים הללו בילדים – לא יחוסנו ילדים.

### **11. האם החיסון נותן מענה ל"מוטציה האנגלית"?**

מדובר במוטציה המוקדדת למספר שינויים בחלבון הספייק, וקיים חשש שטרם נשלל שגורמת לעליה במידבקות הנגיף. מוטציה זו אותרה כבר במספר מדינות בעולם, ואף בישראל. נתונים ראשונים מורים שהחיסון של חברת פייזר מביא ליצירת נוגדנים מנטרלים גם לנגיף עם מוטציה זו.

**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.**