

7 לדצמבר, 2020

חיסונים נגד קורונה - כל מה שחשוב לדעת

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

בשם האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות

כבר קרוב לשנה שישראל, יחד עם רוב מדינות העולם, מתמודדת עם מגפת הקורונה. ההתמודדות כוללת איתור חולים באמצעות בדיקות, בידוד החולים והמגעים שלהם, איתור אנשים מדבקים א-תסמיניים (אסימפטומטיים), ואמצעים כלליים להפחתת מפגשים בין אנשים, כולל הגבלת התקהלויות, שימוש במסכות ואף סגרים כלליים. למרות זאת, ההצלחה בשליטה במגיפה היא חלקית, ומצריכה שיתוף פעולה מתמשך וסיזיפי של כלל הציבור. אמצעים אלו גובים מחירים אישיים, חברתיים, כלכליים ובריאותיים כבדים, וקיים קושי ניכר להמשיכם לזמן רב. ההנחה כי עם הזמן רוב האוכלוסייה תידבק ותפתח "חיסנות עדר" אינה נתמכת בנתונים, לאור העובדה שגם בישראל וגם בשאר העולם שיעור הנדבקים מהאוכלוסייה עד כה הוא לרוב פחות מ-10%. מספר זה רחוק מאוד מהנדרש ליצירת חיסנות העדר, והדרך לשם תהיה זרועה בממדי תמותה שהחברה שלנו אינה יכולה להשלים עימם.

אסטרטגיית היציאה היחידה שבאמת תוכל לסיים את המשבר, היא הדרך שבה הסתיימו או דעכו מגיפות אחרות בהיסטוריה (כמו לדוגמה האבעבועות השחורות, שיתוק הילדים - פוליו, חצבת ועוד), דהיינו: חיסון האוכלוסייה. מתחילת הפנדמיה מדענים ורופאים בכל העולם עבדו בקצב חסר תקדים לפתח חיסון כנגד הוירוס, ומאמץ זה הגיע עכשיו לישורת האחרונה ומניב מספר חיסונים יעילים מאוד ובטוחים.

ננסה לענות על מספר שאלות בוערות הקשורות לחיסונים כנגד קורונה.

האם מערכת החיסון יכולה להגן בפני הדבקה מקורונה?

שאלה זו היא מהותית מאוד. המחקר מראה כי ברוב המכריע של האנשים שנדבקים מתפתחת תגובה חיסונית חזקה, אשר מצליחה להביא את המחלה לסיימה. תגובה זו כוללת הן יצירת נוגדנים אשר מסוגלים לנטרל את הוירוס והן תגובה של תאי דם ממערכת החיסון המשתתפים בניטרול הוירוס ובבניית זיכרון ארוך טווח של מערכת החיסון המבטיחה תגובה חיסונית מהירה בחשיפה עתידית לוירוס והגנה כנגדו.

מחקרים ראשוניים אמנם העלו חשש שכ-10-15% מהמחלימים אינם מפתחים נוגדנים, אולם מחקרים עדכניים בשיטות מדויקות מדגימים תגובת נוגדנים בעד 95% מהמחלימים. כמו כן, גם במחלימים שאינם מפתחים נוגדנים ניתן למצוא תגובה חזקה של תאים חיסוניים. קיים חשש שרמת הנוגדנים אצל מחלימים הולכת ופוחתת עם הזמן ולכן אולי מתאפשרת

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; מזכירה: ד"ר בתשבע גוטסמן; מזכיר: ד"ר עמוס אדלר
Chair: Prof. Miriam Weinberger; **Secretary:** Dr. Batsheva Gottesman; **Treasurer:** Dr. Amos Adler

הדבקה חוזרת, אך כמו במחלות נגיפיות אחרות חשיפה חוזרת ליורוס אמורה ליצור תגובת "זכרון חיסוני" מהירה שתביא לייצור מחדש של נוגדנים. יחד עם זאת, משך ההגנה אחרי המחלה הראשונה אינו ידוע.

האם קיימת הדבקה חוזרת בקורונה ועד כמה תופעה זו שכיחה?

בחודשים האחרונים מתפרסמים תיאורים של חולים שנדבקו מחדש בוירוס הקורונה לאחר שהחלימו. בדיקה יסודית ברוב המקרים מראה שאין מדובר באמת בהדבקה חוזרת, אלא על אבחנה שגויה באחת משתי הפעמים (תשובה "חיובית כוזבת" בשל טעות מעבדתית) או על בדיקה "מתנדנדת" חיובית-שלילית-חיובית, כפי שניתן לראות במחלימים רבים לאורך שבועות ואף מספר חודשים.

יחד עם זאת, פורסמו בספרות המדעית כבר כמה עשרות מקרים אמינים של הדבקות חוזרות, לרוב בפער של למעלה משלושה חודשים מאז ההדבקה הראשונית. קשה לדעת עד כמה באמת שכיחה תופעה זו: מחד מדובר על כמה עשרות בודדות של מקרים יחסית למעל שישים מיליון נדבקים בעולם, ומאידך לא ניתן לשלול שקיימת הדבקה חוזרת שקטה שאינה מאותרת כי אינה מלווה בתסמינים.

מחקר ראשון שניסה לבדוק את שכיחות התופעה, בוצע בקרב מעל 12,000 עובדי בריאות באוקספורד, אנגליה, ובו נמצאו רק 4 מקרים חשודים להדבקה חוזרת בתקופה של מעל שבעה חודשים. אנשים עם נוגדנים כנגד קורונה היו מוגנים בפני הדבקה חוזרת לפחות פי 4 יחסית לכאלו ללא נוגדנים. במחקר נוסף, בהתפרצות של המחלה על פני ספינה, מלחים שהיו עם נוגדנים לפני ההפלגה, היו מוגנים מהדבקה חוזרת.

לסיכום, המידע כיום מצביע שרוב האנשים שהחלימו מהמחלה מוגנים בפני הדבקה חוזרת, לפחות לתקופה של מספר חודשים.

מידע זה תומך ביעילות האפשרית של חיסונים לאנשים שטרם נדבקו, ואולי גם בצורך בחיסון לאנשים שנדבקו בעבר על מנת למנוע הדבקות חוזרות.

מה אנחנו מצפים מחיסונים כנגד קורונה?

חיסון טוב כנגד קורונה יענה על הציפיות הבאות:

- א. הוא יהיה **בטוח**, כלומר לא יגרום לתופעות לוואי קשות או ארוכות טווח, זאת בשונה מתופעות הלוואי השכיחות מיד לאחר חיסונים רבים, כלומר תופעות מקומיות באתר ההזרקה (כאב, נפיחות, אודם), ותופעות כלליות כגון חולשה, חום, כאבי ראש, כאבי שרירים, וכאבי מפרקים. אילו נחשבות תופעות קלות עד בינוניות לפי שיטת דירוג בינלאומית. כאשר חיסון מדווח כבטוח, הכוונה היא כי אינו גורם לתופעות לוואי ברמה חמורה מעל קלה-בינונית, כלומר תופעות לוואי שאינן מצריכות בדרך כלל טיפול מיוחד מעבר למנוחה ואולי תרופה נגד כאבים, ואשר חולפות מעצמן בתוך ימים בודדים.
- ב. הוא יהיה **יעיל וימנע הדבקה של המחוסן בוירוס**. זהו התסריט האופטימי ביותר, מכיוון שאם המחוסן יהיה מוגן מהדבקה הוא גם לא ידביק אחרים. אפשרות אחרת

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; מזכירה: ד"ר בתשבע גוטסמן; מזכיר: ד"ר עמוס אדלר

Chair: Prof. Miriam Weinberger; **Secretary:** Dr. Batsheva Gottesman; **Treasurer:** Dr. Amos Adler

היא שהחיסון לא ימנע לחלוטין הדבקה, אך הוא ימנע מחלה קשה (דלקת ריאות כתוצאה מקורונה), אשפוז ומוות. גם במצב זה לחיסון תהיה השפעה מכרעת על המגפה.

ג. הוא יהיה **יעיל בכל המחוסנים**, ללא קשר לגיל, מין, מוצא אתני ומחלות רקע. זהו אתגר משמעותי, מאחר שמערכת החיסון של אנשים שונים מגיבה בצורה שונה, וחסיונים רבים הם פחות יעילים באנשים קשישים, תינוקות, וחולים הסובלים מדיכוי חיסוני. ברם, גם אם לחיסון תהיה יעילות מופחתת באוכלוסייה מסוימת, עדיין אוכלוסייה זו תוכל להיות מוגנת באופן חלקי. לא פחות חשוב, אם אנשים שיפתחו תגובה פחות יעילה לחיסון יהיה מוקפים באנשים מחוסנים, הם עדיין יהיו מוגנים מהדבקה.

ד. הוא יהיה **יעיל לתקופת זמן ארוכה מאוד** ולא יצריך מתן מנות חוזרות. באופן מציאותי, חיסונים רבים מצריכים מנות חוזרות לצורך שמירה על יעילותם. אמנם התקווה היא שחלק מחיסוני הקורונה יוכלו לספק הגנה ארוכת טווח, אך גם הגנה לתקופה של שנה ומעלה תוכל לקנות לנו זמן יקר שיאפשר התארגנות למתן מנות חוזרות.

ה. הוא יהיה יעיל כנגד נגיפי קורונה **גם כאשר אלו ישתנו בשל מוטציות**.

כיצד מפותחים החיסונים כנגד קורונה?

קיימים יותר ממאתיים חיסונים שונים בפיתוח ברחבי העולם, ולמעלה משישים מתוכם כבר ניתנים לבני אדם במסגרת ניסויי אנוש. מספר הפיתוחים והקצב הם חסרי תקדים. קיימת ביקורת ציבורית לגבי קצב הפיתוח והמחקר, שאינו דומה לקצב המסורתי של למעלה מעשר שנים מהרעיון העיוני ועד לאישורו של החיסון. בפיתוחי חיסוני הקורונה התקופה צומצמה לפחות משנה. ברם, יש לזכור שהתקופה עצמה היא חסרת תקדים, ובכל יום שבו אין חיסון, מתים בעולם למעלה מעשרת אלפים איש מהמחלה. **למרות הקצב המואץ, חיסוני הקורונה עוברים את מלוא התהליך המקובל לאישור והם מפוקחים ע"י גופים בלתי תלויים רבים.**

תהליך הפיתוח מתחיל לרוב ממחקר בבעלי חיים, בהם נבדק האם החיסון בטוח (אינו גורם לפגיעה בבריאותם), האם הוא גורם ליצירת נוגדנים כנגד הוירוס והאם הוא מגן עליהם בפני הדבקה יזומה בוירוס. לאחר מכן מתחילים בניסויי אנוש הדרגתיים, בכלים החיסון מושווה ל"פלצבו" (אינבו, זריקה של מים סטרילים לרוב). במצב אידיאלי, המשתתפים וצוות המחקר אינם מודעים לקבוצה אליה שוייך המשתתף (חיסון אמיתי או פלצבו) כדי למנוע הטיית שונות במעקב אחרי המשתתפים. בשלב הראשון (פאזה ראשונה) נותנים את החיסון לקבוצה קטנה (עשרות בודדות) של מתנדבים בריאים במינונים הולכים ועולים, בוחנים את תופעות הלוואי ויצירת נוגדנים. בשלב השני (פאזה שניה) בוחנים את המינונים המוצלחים ביותר ובוחנים את ההשפעה שלהם על מספר גדול יותר (בד"כ מאות) ומגוון יותר (גיל, מין ומוצא שונים) של מתנדבים. השלב השלישי (פאזה שלישית) הוא אבן הבוחן העיקרית של החיסון, ובו מלבד בטיחות, בודקים גם את יעילות החיסון מול מתנדבים המקבלים זריקת פלצבו או חיסון המגן מפני מחלה אחרת. בשלב זה משתתפים אלפי אנשים, תוך שמקפידים על שיתוף אוכלוסיות מגוונות מבחינת גיל, מין, מוצא ומצב בריאותי. לאורך מספר חודשי המחקר, המשתתפים

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; **מזכירה:** ד"ר בתשבע גוטסמן; **גזבר:** ד"ר עמוס אדלר
Chair: Prof. Miriam Weinberger; **Secretary:** Dr. Batsheva Gottesman; **Treasurer:** Dr. Amos Adler

נחשפים באופן טבעי, וללא כוונה, ביחד עם שאר הציבור להדבקה בקורונה. במידה שהחיסון יעיל, הרי שהקבוצה שקבלה את החיסון תדבק פחות מזו שקבלה את הפלצבו, והיחס ביניהן יגדיר את יעילות החיסון.

אילו סוגי חיסונים מפותחים כיום כנגד קורונה? כיצד הם עובדים?

קיימים חיסונים המבוססים על טכנולוגיות שונות, חלקן וותיקות וחלקן חדשניות.

1. חיסוני mRNA - תרכיבים מבוססים על שרשראות קצרות של חומצה גרעינית (RNA)

זוהי טכנולוגיה חדישה ומבטיחה, אשר נמצאת בפיתוח כבר למעלה מעשור עבור מחלות שונות. למרות שעד לימים האחרונים לא אושר אף חיסון לשימוש המבוסס על טכנולוגיה זו, קיים כבר ניסיון נרחב למדי במחקרים על חיות ובני אדם, עוד לפני פרוץ מגפת הקורונה.

חיסונים אלו מכילים 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 בתוך 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 כדי לייצר את חלבון ה-S, מבלי להיכנס לגרעין של התא ולהשפיע על החומר הגנטי שלו. מערכת החיסון מזהה את התאים המייצרים את חלבון ה-S כוירוס קורונה ומפתחת תגובה חיסונית חזקה לוירוס.

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 ולאחר ששימשו לייצור חלבון ה-S, כמו כל שרשרות ה-mRNA בגוף.

יתרון חשוב 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 באמצעות מוטציות. **החיסון אינו יכול לגרום למחלת COVID-19 במתחון!**

קיימים חיסונים רבים מסוג זה בפיתוח, ביניהם שניים בשלב מאוד מתקדם ובבחינה של גורמי רגולציה לפני אישור:

החיסון של חברת מודרנה - נמצא בטוח ויעיל בקופים, בהם גם מנע מחלה קשה וגם הגן כמעט לחלוטין מהדבקה. בניסויי אנוש שלב ראשון/שני של החיסון נצפו תופעות לוואי די שכיחות, ברובן קלות וקצרות מועד, והוא גרם לייצור רמות גבוהות של נוגדנים מגנים. בניסוי נפרד על כארבעים מתנדבים מבוגרים יותר (חלקם בני מעט למעלה משבעים) נמצאו נתונים דומים. ממצא זה מעודד, אם כי מוגבל, לגבי יכולת החיסון להגן על האוכלוסייה המבוגרת

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; מזכירה: ד"ר בתשבע גוטסמן; מזכיר: ד"ר עמוס אדלר

Chair: Prof. Miriam Weinberger; Secretary: Dr. Batsheva Gottesman; Treasurer: Dr. Amos Adler

הפגיעה. מחקר שלב שלישי הגיע לקו הסיום, ותוצאות ראשוניות שלו הוצהרו לתקשורת לאחרונה. על פי הפרסום, לאחר חיסון של למעלה מ-30,000 מתנדבים, נדבקו 95 מתנדבים, מהם 90 בקבוצת הביקורת ו-5 בקבוצת החיסון - ולכן **יעילות החיסון נאמדת ב-94.5%**. אחת עשרה מההדבקות הסתיימו במחלה קשה, כולן בקבוצת הביקורת, כלומר מדובר **בקרוב ל-100% הגנה ממחלה קשה**. החיסון ניתן בהזרקה לשריר בשתי מנות בהפרש של 28 יום ביניהן.

החיסון של חברת פייזר – נמצא בטוח ויעיל בקופים, בהם גם מנע מחלה קשה וגם הגן כמעט לחלוטין מהדבקה. בניסויי אנוש שלב ראשון/שני נצפו תופעות לוואי די שכיחות, ברובן קלות וקצרות מועד, והחיסון גרם לייצור רמות גבוהות של נוגדנים מגנים. מחקר שלב שלישי הגיע לקו הסיום ותוצאותיו הראשוניות פורסמו לציבור והוצגו בפני משרד הבריאות הישראלי. תוצאות אלו התקבלו לאחר חיסון של מעל 43,000 מתנדבים נדבקו 170 מתנדבים, מתוכם 162 מקבוצת הביקורת ו-8 מקבוצת החיסון. מנתונים אלו **נאמדת יעילות החיסון בכ-95%**. מתוך עשר הדבקות קשות, תשע היו בקב' הפלצבו ואחת בקב' החיסון. כמו כן, היעילות במבוגרים בני 64 שנים ומעלה הייתה דומה (94%), כמו גם באנשים עם מחלות רקע שונות כמו השמנת יתר, סכרת, יתר לחץ דם ועוד. נתונים אלו מעודדים מאוד מבחינת היכולת להגן על הקבוצות בסיכון הגבוה ביותר. תופעות הלוואי במחקר שלב שלישי, כללו בעיקר כאב ונפיחות באתר ההזרקה, ותופעות כמו חום, חולשה, כאבי ראש, שרירים ומפרקים. תופעות אלו הופיעו לרוב לאחר כיומיים ממתן החיסון, חלפו בתוך יום-יומיים והיו מעט שכיחות יותר לאחר קבלת המנה השנייה. החיסון ניתן בהזרקה לשריר בשתי מנות בהפרש של 21 יום ביניהן.

שני החיסונים דורשים לוגיסטיקה מורכבת להפצתם, שכן הם מצריכים שמירה בקירור בטמפרטורות נמוכות מאוד.

II. תרכיבים המכילים חלבון של הוירוס, המיוצר באופן מלאכותי

חיסונים מסוג זה קיימים בשימוש זמן רב (לדוגמה - החיסונים כנגד טטנוס, דיפתריה, שעלת, צהבת A ו-B ועוד). הם מכילים את אחד מהחלבונים הבונים את הוירוס. חלבון ה-S הנמצא על המעטפת החיצונית של וירוס הקורונה. הזרקת החלבון לגוף אמורה לגרום למערכת החיסון להגיב ביצירת נוגדנים ותגובת תאי חיסון שונים כלפי חלבון זה, כאילו חדר לתוכו וירוס הקורונה. אולם הזרקת חלבון בודד אינה גורמת לתגובה חיסונית יעילה דייה, ולכן לכל החיסונים מסוג זה נדרש להוסיף חומרים נוספים שמטרתם לעורר את המערכת החיסונית (אדג'ובנטים).

החיסון המתקדם ביותר בפיתוחו מקבוצה זו הוא החיסון של חברת Novavax. מתן חיסון זה בקופים הגן עליהם באופן מוחלט גם ממחלה קשה וגם מהדבקה. בניסויי שלב ראשון בבני אדם החיסון היה בטוח והביא לייצור נוגדנים ברמה גבוהה. החיסון נמצא כעת בניסויי שלב שלישי. החיסון מיועד להינתן בזריקה לתוך השריר בשתי מנות.

היתרון החשוב של החיסון הזה בכך שאין שימוש בוירוס או בחלקי וירוס הקורונה **ולכן אין סכנת הדבקה מהחיסון**. יתרון חשוב נוסף, נשיתן לעבור מהר מאוד לייצור כמויות גדולות במיוחד. החיסון הזה אינו דורש תנאי קירור מיוחדים.

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; מזכירה: ד"ר בתשבע גוטסמן; מזכיר: ד"ר עמוס אדלר
Chair: Prof. Miriam Weinberger; **Secretary:** Dr. Batsheva Gottesman; **Treasurer:** Dr. Amos Adler

III. תרכיבים מבוססים על וירוס מומת

חיסונים אלו מבוססים על אחת הטכנולוגיות הוותיקות ביותר (כדוגמת החיסון המומת כנגד פוליו). החיסון כולל וירוס שלם שהומת באמצעים כימיים. קיימים חיסונים בפיתוח מסוג זה, רובם בסין ובמדינות אחרות במזרח אסיה. החיסון הסיני של חברת Sinovac נוסה בהצלחה בבעלי חיים. בניסויי אנוש היה בטוח, אך הביא ליצירת רמה נמוכה יחסית של נוגדנים, וטרם הודגמה יעילותו. גם מחיסון זה לא ניתן להידבק בקורונה.

מאחר שלצורך ייצור החיסון נדרש לגדל את וירוס הקורונה במתקנים בטיחותיים ובכמויות עצומות, יהיה קשה יותר ליצרנים לייצר כמויות מספקות עבור אוכלוסיית העולם.

IV. תרכיבים מבוססים על וירוס חי-מוחלש

חיסונים אלו מבוססים גם הם על טכנולוגיה מוכרת (כדוגמת החיסונים החיים-מוחלשים כנגד חצבת, אדמת, חזרת, אבעבועות רוח ופוליו). הם מכילים זן מוחלש של הוירוס, בעל דמיון רב לוירוס הפראי, אך עם יכולת מופחתת מאוד לגרום למחלה משמעותית. חיסונים כאלו נחשבים ליעילים מאוד בדרך כלל, אולם על מנת לוודא בטיחותם יש למצוא זן וירוס שיהיה מוחלש באופן וודאי, ושלא יוכל לחזור ולהפוך אליהם באופן ספונטני. בשלב זה לא קיימים חיסונים חיים-מוחלשים נגד וירוס הקורונה בשלבים מתקדמים של פיתוח.

V. תרכיבים מבוססים על וירוס נשא

בטכנולוגיה חדשנית זו משתמשים בוירוס נשא, כלומר וירוס שונה מהוירוס כנגדו מחסנים ואשר אינו מסוגל לגרום למחלה משמעותית בבני אדם. באמצעות הנדסה גנטית משתילים בו גן של חלבון מהוירוס כנגדו מתחסנים, אשר יגרום למערכת החיסון לזהות את הוירוס הנשא כוירוס נגדו מכוונים את החיסון ולהפעיל אותה כנגדו. במקרה של וירוס הקורונה, משתמשים במגוון נגיפים המכילים את הגן לחלבון S. לאחר הזרקת החיסון, הוירוס הנשא מדביק תאים בגוף, וגורם להם לייצר את חלבון ה-S ובכך להפעיל את מערכת החיסון. קיימים מספר חיסונים חשובים מקבוצה זו:

החיסון הישראלי (Brilife), אשר פותח במכון הביולוגי בנס ציונה, מבוסס על וירוס נשא בשם VSV (vesicular stomatitis virus). וירוס זה שמקורו בבהמות, מדביק בני אדם לעתים נדירות וגם אז גורם למחלה קלה וחולפת, הכוללת חום וכאבי מפרקים. בוירוס זה השתמשו באותה צורה בייצור חיסון כנגד מחלת האבולה לפני מספר שנים. חיסון ה-VSV כנגד אבולה אושר לשימוש והיה יעיל ביותר למיגור המחלה באפריקה. חיסון ה-VSV כנגד קורונה נמצא בטוח ויעיל במחקרים במספר סוגים של בעלי חיים, ונמצא כעת בניסויי אנוש בשלב ראשון/שני במספר בתי חולים בישראל. יתרון אפשרי של חיסון זה, במידה שיימצא יעיל, הוא היכולת לחסן במנה אחת במקום שתי מנות.

החיסון הרוסי (Sputnik) - למעשה מורכב משני חיסונים שונים על גבי שני זנים של נגיף אדנו-וירוס (זן 26 וזן 5) שהוחלשו באופן גנטי. חיסון זה נטען להיות יעיל בבעלי חיים, אך לא פורסמו תוצאות מחקרים להוכחת טענה זו. הוא נוסה בבני אדם בניסויי שלב ראשון/שני אך צורת ניהול המחקר הייתה בסטנדרט פחות מהמקובל בעולם המערבי - הניסוי התנהל

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; מזכירה: ד"ר בתשבע גוטסמן; מזכיר: ד"ר עמוס אדלר

Chair: Prof. Miriam Weinberger; **Secretary:** Dr. Batsheva Gottesman; **Treasurer:** Dr. Amos Adler

ללא השוואה לקבוצת ביקורת וללא הסמיה (כלומר הנחקרים וצוות המחקר היו מודעים לטיפול שקיבלו). על פי הפרסום המדעי מניסויים אלו, לחיסון היו תופעות לוואי די שכיחות, אך קלות וקצרות מועד, והוא גרם לייצור נוגדנים ברמה מספקת במחוסנים. תוצאות ניסוי שלב שלישי בו השווה לפלצבו טרם פורסמו, אולם בהצהרה לתקשורת נמסר כי לאחר חיסון כ- 16,000 מתנדבים נדבקו עשרים מחוסנים ונמסר על יעילות של 92%. טרם ידוע האם החיסון מגן בפני הדבקה או מחלה קשה ומהי יעילותו באוכלוסיות שונות. החיסון ניתן בזריקה לתוך השריר בשתי מנות. החיסון ניתן לשמירה בטמפרטורה של מקרר רגיל.

החיסון של חברת אסטר-זניקה ואוניברסיטת אוקספורד - מבוסס על וירוס מסוג אדנו-וירוס של קופי שימפנזה, אשר הוחלש באופן גנטי. במחקר על קופים חיסון זה מנע מחלה דלקת ריאות, אך מהתוצאות עולה חשש שלא מנע את התרבות הוירוס באף, דבר שמשמעותו עלולה להיות שאינו יעיל כנגד הדבקה (חשוב לציין כי התוצאות אינן חד-משמעיות). בניסויי אנוש שלב ראשון ושני לחיסון היו תופעות לוואי די שכיחות, אך קלות וקצרות מועד, והוא גרם לייצור נוגדנים ברמה מספקת במתחכנים. מחקרי שלב שלישי עדיין מתקיימים, אך תוצאות ביניים כבר פורסמו. באחד מהמחקרים חוסנו המתנדבים בטעות בחצי מנה ולא במנה שלמה בזריקה הראשונה. טעות זו נחשבת לבעייתית, בעיקר כי היא מעיבה על איכות המחקר בכללותו, ולא כי תהיה לה בהכרח השפעה משמעותית בפני עצמה על התוצאות. על פי הצהרת החברה לתקשורת, לאחר חיסון למעלה של מ- 20,000 מתנדבים בשתי מנות מלאות, התקבלו תוצאות המעידות על יעילות של 62%. בקרב הקבוצה שחוסנה בטעות בחצי מינון היעילות לכאורה הייתה גבוהה יותר (90%), אולם דבר זה עשוי להיות עקב הטיה סטטיסטית הקשורה לגודל הקטן יחסית של קבוצה זו. טרם ידוע האם החיסון הגן על בני אדם בפני הדבקה או מחלה קשה ומה היא יעילותו באוכלוסיות שונות. החיסון ניתן בזריקה לתוך השריר בשתי מנות.

החיסון ניתן לשמירה בטמפרטורה של מקרר רגיל.

מה איננו יודעים לגבי חיסוני הקורונה?

1. האם החיסון מגן בפני מחלה קשה בלבד או שמגן גם בפני הדבקה?

נתונים מבעלי חיים לגבי חלק מהחיסונים (לדוגמה חיסוני mRNA כמו של מודרנה ופייזר, חיסון החלבון כמו של Novavax) מראים שהחיסון מנע את התרבות הוירוס באף, ולכן כנראה יעיל במניעת הדבקה ושל המתחכנים ובמניעת מידבקות לאחרים. לגבי חיסוני וירוס נשא טרם הובהר נושא זה. הנתונים הצפויים בזמן הקרוב ממחקרי שלב שלישי של החברות השונות כנראה שלא יוכלו לענות על שאלה זו בצורה ודאית, מאחר שבמחקרים אלו מאתרים רק משתתפים עם הדבקה תסמינית בקורונה, ואולי "מפספסים" משתתפים שנדבקו והחלימו ללא סימנים כלשהם. סביר להניח שתשובה לשאלה זו תגיע רק בעוד מספר חודשים, כאשר ימשיכו לנתח את תוצאות ניסוי שלב שלישי ולאחר התחלת השימוש בחיסונים השונים בעולם.

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; מזכירה: ד"ר בתשבע גוטסמן; מזכיר: ד"ר עמוס אדלר
Chair: Prof. Miriam Weinberger; **Secretary:** Dr. Batsheva Gottesman; **Treasurer:** Dr. Amos Adler

2. האם החיסון מגן על אוכלוסיות רגישות?

האוכלוסיות הנפגעות ביותר ממחלת הקורונה הם המבוגרים ואנשים עם מחלות כרוניות ומערכת חיסון בלתי תקינה, ולכן הן יעד חשוב לחיסון. אוכלוסיות אלו מיוצגות רק באופן חלקי במחקרי האנוש המוקדמים, (שלב ראשון/שני) ולכן הנתונים לגביהן יתגלו רק בתוצאות הסופיות של מחקרי שלב שלישי, או לאחר תחילת השימוש בחיסון. עד כה שני חיסוני ה-mRNA של מודרנה ופייזר הציגו תוצאות המרמזות על יעילות גם באנשים מבוגרים. כאמור, גם אם ההגנה על אוכלוסיות רגישות תהיה פחותה מזו של האוכלוסייה הכללית, עדיין יהיה רווח גדול בחיסון. לגבי שני החיסונים הנ"ל לא קיימים בינתיים נתונים לגבי אנשים עם מערכת חיסון לא תקינה, אך מתוכננים מחקרים ייעודיים לכך.

3. האם החיסון יעיל ובטוח בילדים?

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 שלב 3 של חברת פייזר גויסו כ- 2000 ילדים בני 12-18, אולם טרם פורסמו תוצאות לגביהם בספרות המדעית.

4. האם החיסון יעיל ובטוח בנשים הרות או מניקות?

אוכלוסייה זו נחשבת לרגישה יותר, ולכן בניסויי אנוש על פי רוב לא מתחילים איתה עד קבלת תוצאות באוכלוסייה הכללית. בשלב זה אין די נתונים, ולא ניתן להחליט בנושא, עד שיבוצעו מחקרים נוספים.

5. מה משך ההגנה של החיסונים?

משך המחקרים של כל החברות הוא חודשים בודדים, ולכן בשלב זה לא ניתן לקבוע האם יעילות החיסון נשמרת לזמן ארוך. במידה שמעקב ארוך יותר יצביע שיעילות החיסון יורדת באופן משמעותי, יהיה צריך לשקול לתת מנות חוזרות של חיסונים, כמקובל בחיסונים אחרים.

6. מה הסיכון לתופעות לוואי משמעותיות וכאלו שלא נצפו במחקרים עד כה?

לכל חיסון יכולות להיות תופעות לוואי, שרובן קלות. קיימות גם תופעות לוואי נדירות המופיעות בסידרי גודל של 1 למאה אלף או למיליון.

רוב החיסונים המובילים בפיתוח (חיסוני ה-mRNA וחיסוני וירוס הנשא) כרוכים בשיעור משמעותי של תופעות לוואי קלות (כאב באתר ההזרקה, חום, כאבי ראש או שרירים וכיוב'). תופעות אלו אינן משפיעות משמעותית על התפקוד, וחולפות בתוך זמן קצר. מאחר שהמעקב על משתתפים בניסויים הינו קצר יחסית (חודשים ספורים), לא ניתן לדעת את

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; **מזכירה:** ד"ר בתשבע גוטסמן; **גזבר:** ד"ר עמוס אדלר
Chair: Prof. Miriam Weinberger; **Secretary:** Dr. Batsheva Gottesman; **Treasurer:** Dr. Amos Adler

הסיכון לתופעות לוואי מאוחרות יותר. ברם, ניסיון רב שנים עם חיסונים מסוגים שונים, כולל חיסונים בטכנולוגיות החדשות, לא הצביע על סיכונים כאלו. כמו כן, לא חוסנו מספיק אנשים כדי לדעת על תופעות הלוואי הנדירות.

בהשוואה לסיכון של חלק מהאוכלוסייה לפתח מחלה קשה כתוצאה מהדבקה בקורונה, ואף בהשוואה לסיכון של אנשים בריאים וצעירים לפתח תופעות ממושכות (תסמיני "פוסט-קורונה" שמדווחים גם בחולים צעירים, כולל בעיות נשימה, בעיות נוירולוגיות, פגיעה בזיכרון, כאבים ממושכים ועוד), נראה שהסיכון מורס הקורונה וכל השלכותיו גבוה בהרבה מהסיכון הפוטנציאלי מחיסון.

6. האם צריך וכדאי לחסן מחלימים?

כאמור, לא ידוע עד כמה ולאילו תקופת זמן מוגנים המחלימים מהדבקה חוזרת. 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.

בשלב זה, טרם הובהר האם חיסון מחלימים הוא כדאי והאם ישנן בעיות בטיחותיות מיוחדות בפעולה זו. בחלק ממחקרי שלב שלישי גויסו גם מחלימים (משתתפים עם נוגדנים עוד לפני קבלת החיסון), ולא נמצא שהם סבלו מתופעות לוואי שונות משאר המשתתפים. לאור מלאי מוגבל של החיסונים בתחילת מבצע החיסון, מחלימים ידועים ככל הנראה לא יהיו בתעדוף לקבלת חיסון.

7. מה יהיה סדר העדיפות בחיסון האוכלוסייה?

מאחר שקצב הייצור של החיסונים השונים מוגבל, כמות החיסון אינה צפויה להספיק לכלל האוכלוסייה בשלב ראשון. אי לכך יש ליצור תעדוף של אוכלוסיות.

המלצת ארגון הבריאות העולמי וארגוני בריאות נוספים היא לתעדף אנשים הנמצאים בסיכון מוגבר לתמותה (בשל גיל מבוגר או מחלות רקע) ו/או כאלו הנמצאים בסיכון גבוה להידבק ולהדביק אוכלוסייה רגישה (צוותים רפואיים, מטפלים בקשישים, אנשים העובדים בנסיבות המקשות על ריחוק חברתי ומיגון - כגון מורים, סוהרים, שוטרים, חיילים ועוד).

בשלב זה טרם הוחלט על תעדוף סופי של מבצע החיסון בישראל. התעדוף יתבסס על עקרונות אלו, כאשר השאיפה בסופו של דבר היא לחסן את כלל האוכלוסייה.

סיכום

מגפת הקורונה ממשיכה לגבות קורבנות בישראל וברחבי העולם, ופוגעת קשות בכלכלות ובמרקם החיים. חיסונים כנגד מחלה זו עשויים להיות אסטרטגיית היציאה האמיתית ממשבר זה. התגייסות חסרת תקדים של העולם המדעי הביאה למצב בו מספר רב של תכשירי חיסון מיועדים להיות מוכנים למתן לאוכלוסייה כבר בחודשים הקרובים.

יו"ר: פרופ' מירי וינברגר; **מזכירה:** ד"ר בתשבע גוטסמן; **גזבר:** ד"ר עמוס אדלר
Chair: Prof. Miriam Weinberger; **Secretary:** Dr. Batsheva Gottesman; **Treasurer:** Dr. Amos Adler

החיסונים הראשונים שהגיעו לשלב המכריע לקראת אישורם הם חיסוני ה- mRNA של החברות פייזר ומודרנה. שני תכשירים אלו נמצאו יעילים בצורה מרשימה באוכלוסיות שונות, עם פרופיל בטיחותי מצויין, שאינו נופל משל חיסונים קיימים כנגד מחלות אחרות.

אנו תיקווה שהחיסונים יאושרו במהרה ע"י רשויות הרגולציה ויהיו זמינים לאוכלוסיות נרחבות, כדי שהחיים יחזרו למסלולם הרגיל והעולם יוכל להשתקם ממגיפת הקורונה הקשה והאכזרית הזו.