



מרכז המידע והידע הלאומי למערכה בקורונה
מסמך 201

"היום שאחרי החיסון" - מיפוי תרחישים אפשריים:

הצלחת מבצע החיסון עשויה לאפשר חזרה לשגרת החיים, אך תלויה בהיענות ציבורית; נכון להיערך לחודשים ראשונים בהם תידרשנה עדיין מגבלות והקפדה על ריחוק חברתי

עיקרי הדברים

1. מאז תחילת שנת 2020 מתמודד המין האנושי עם מגפה חדשה – COVID-19. המגיפה, הנגרמת על ידי הנגיף SARS-CoV-2, אומתה במעל 60 מיליון איש החל משלהי 2019 וגרמה לכמיליון וחצי מקרי מוות מתועדים¹.

2. השלכות המגפה הובילו להתגייסות חסרת תקדים של ממשלות, גופים אקדמיים, חברות תרופות, גופים רגולטוריים, ועמותות שונות למציאת חיסון למחלה. בשל כך, נכון להיום יש מעל 200 חיסונים בשלבי פיתוח שונים, מתוכם 48 במבחנים קליניים ו-11 אשר נמצאים בשלב הפיתוח האחרון לפני קבלת אישור רגולטורי להפצה (ניסוי קליני שלב 3)².

3. התוצאות הראשוניות של הניסויים הקליניים הסופיים בחיסונים של Pfizer, Moderna, ו-Astrazeneca אשר פורסמו לאחרונה מעודדות, ומעלות את הסבירות כי בתחילת 2021 יהיו לפחות שלושה חיסונים מאושרים ביעילות גבוהה. חיסון, אם וכאשר יאושר, יכול לשנות מהותית את המאבק במגיפת הקורונה, ולראשונה לספק לאנשי הרפואה כלי מניעתי המכוון לנגיף עצמו במקום הטיפוליים הקיימים המכוונים לתסמינים אותם הוא מייצר.

4. עם זאת, **נותרו מספר נעלמים מדעיים הנוגעים להשפעת החיסונים**, הללו ואחרים המצויים בפיתוח, על **מהלך המחלה והמגפה**, אשר יתבררו רק בעתיד. בנוסף, טרם קיימת וודאות באשר להיקף מנות החיסון שיוצרו, ויירכשו בשלב הראשון, ההיענות הציבורית להתחסן, וכפועל יוצא מזה אחוז האוכלוסייה שתחוסן בשלב הראשון, ובהמשך בכלל מבצע החיסונים.

5. במסגרת הצורך לתכנן קדימה את ההיערכות ברמה הלאומית, לקראת המציאות העתידה להתרחש, ננסה בסקירה זו **לאפיין את הגורמים להצלחה או לכישלון של מבצע חיסון כנגד נגיף הקורונה בישראל, והשלכות אפשריות של מבצע מסוג זה על שגרת החיים בארץ.**

6. בהקשר זה, ניתן להתייחס לגורמים **מדעיים** התלויים במאפייני החיסון והשפעותיו **הביולוגיות** (בטיחותו, יעילותו במניעת הידבקות ומחלה קשה ובפרט בקבוצות הגיל השונות, משך ההגנה שמקנה ומידת מושפעותו ממוטציות בנגיף), לצד גורמים **אנושיים** התלויים בהירתמות הציבור, והכוללים **בראש ובראשונה את היענות הציבור להתחסן**, שתשפיע יותר מכל (לצד יעילות החיסון) על היכולת להגיע ל"**חסינות עדר**", הנדרשת בעבור הגנה על אוכלוסיות אשר החיסון לא יהיה יעיל עבורן (דוגמת מדוכאי חיסון).

7. במסגרת ניתוח הגורמים המשפיעים הנ"ל, ניתן להצביע על **מרחב תרחישים להצלחת מבצע חיסון בארץ**. בסקירה זו נתאר תרחישים המהווים מקרים ספציפיים המניחים הנחות מסוימות, אך מייצגים כראוי את מרחב התרחישים הכללי, בהסתכלות על השנה הקרובה.

8. נדגיש כי **ניתוח המציאות העתידית בארץ**, והתרחישים בפרט, הנו **ראשוני, ומבוסס על הידע הנצבר על הנגיף והחיסונים המפותחים כנגדו, עד כה**. מטבע הדברים, ידע זה, צפוי להתפתח עם הזמן, ובהתאם,

נידרש בהדרגה לעדכון הניתוח, ולצמצום של מרחב התרחישים המוצגים. להלן התרחישים:

א. תרחיש אידאלי לפיו החיסון יעיל (בכל הגילאים) ואחוז גבוה מהציבור מתחסן, תוך פרק זמן קצר יחסית. בתרחיש זה, **ניתן יהיה להסיר את ההגבלות**, ולחזור לשגרה. עם החזרה לשגרה, **תיבחן מחדש סוגיית פתיחת השמיים** בהתאם למצב התחלואה במדינות שונות בעולם תוך מתן דגש ל**זהירות מונעת**.

ב. תרחיש הדרגתי וממושך בו החיסון יעיל והענות הציבור להתחסן גבוהה, אך מספר המנות מוגבל (אז חיסון האוכלוסייה צפוי להיות מדורג, כשבשלב הראשון יחוסנו האוכלוסיות בסיכון). בתרחיש זה יידרש לשמר חלק מההגבלות תוך שחרור הדרגתי עד לחיסון אחוזים גבוהים באוכלוסייה והגעה לתרחיש האידאלי, וזאת חרף השגת ההגנה המוקדמת על האוכלוסיות בסיכון. זאת, מכיוון שגם תחלואה נרחבת ובלתי מרוסנת בקרב אוכלוסיות שאינן בסיכון עלולה להוביל למעמסה ניכרת על מערכת הבריאות, עד כדי קריסתה, לתמותה מוגברת וכן לנזקים רפואיים ארוכי טווח בקרב המחלימים (בכל גיל), בהיקף מכביד.

ג. תרחיש בו יעילות החיסון אינה מלאה ו/או היענות הציבור חלקית. בתרחיש זה העומס על מערכת הבריאות יפחת חלקית בלבד ויישמר הצורך להגן על חלק מאוכלוסיות הסיכון, אולם הסיכון למגפה המתפשטת במהירות יירד משמעותית באופן שיאפשר תהליך שחרור מתון והדרגתי מההגבלות, בכפוף למצב התחלואה.

ד. תרחיש חמור אך המוערך בסבירות נמוכה, בו חוסר בחיסון יעיל ומאושר או היענות ציבורית נמוכה להתחסן, מובילים

לתחלואה בלתי נשלטת. בתרחיש זה, אין שינוי משמעותי לעומת המצב נוכחי.

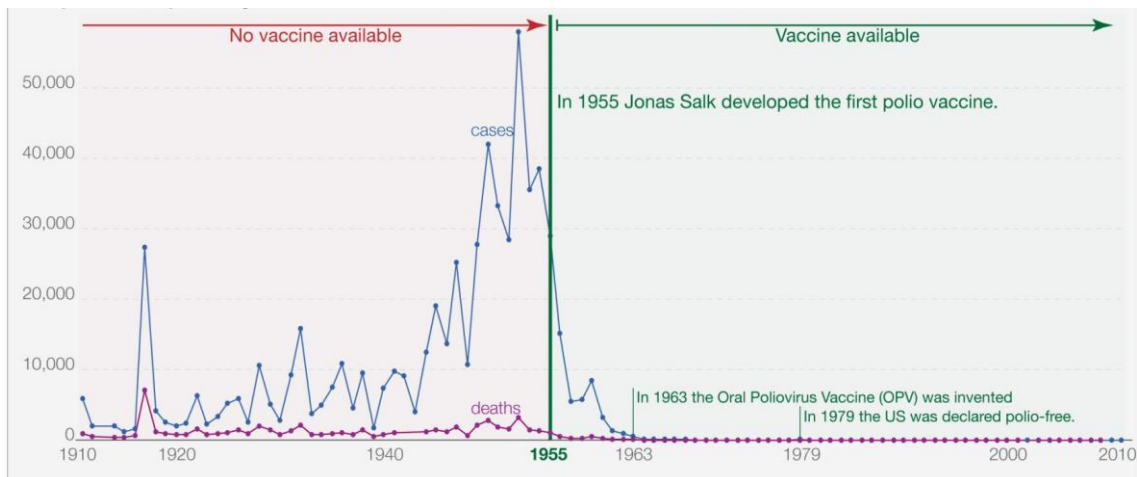
9. יודגש כי **הצלחת מבצע החיסון עשויה לאפשר ירידה בתחלואה וחזרה לשגרת החיים שקדמה לקורונה** (לפחות בתוך הארץ), אך אינה תלויה רק באיכות החיסון, שאינה בשליטתנו, אלא **במידה רבה בהיענות הציבור להתחסן והקפדתו על הנחיות הריחוק ב"תקופת הביניים"**, שלאחר תחילת מבצע החיסונים. על כן, יש להדגיש ולהסביר את הצורך להגיע להיקפי חיסון משמעותיים שרק הם יוכלו להביא לצמצום משמעותי של היקף המחלה (לשם ה"סולידריות חברתית"), לצד חשיבות השמירה על הנחיות הריחוק החברתי, עטיית המסכות, ההגינה והאוורור.

10. גם במקרה האופטימי של הצלחה בתהליך החיסון בישראל ובשאר העולם (תהליך העשוי להמשך שנים), עדיין נדרש מעקב **אחר היווצרות מוטציות**, ונקיטת צעדים לגילוי והכלת התפרצויות פוטנציאליות בעקבות התרחשותן, **שעולות לסכן את פרויקט החיסון כולו**.

11. ייתכן שחיסון יעיל ביותר, בשילוב אחז מחוסנים גבוה, יאפשר חזרה מהירה לשגרה יחסית, אולם **נכון להיערך לכך שלפחות במהלך החודשים הראשונים שלאחר קבלת מנות החיסון הראשונות, החיסון יהיה כלי נוסף, ולא בלעדי, לריסון המגיפה**. זאת, לאור הצפי לחיסון האוכלוסיה בדירוג ולאור **חוסר הבהירות באשר לטיב ומשך ההגנה** שיספקו החיסונים השונים, שיחייבו, בכל מקרה (גם בתרחיש האידיאלי) **המשך הקפדה, לפחות בחודשים הראשונים, על כללי הריחוק החברתי**. כך, בשימוש נכון, ויחד עם הקפדת הציבור על הנחיות הריחוק החברתי ועטיית מסיכות, החיסון צפוי **לאפשר הקלה משמעותית בעומס על מערכת הבריאות, בהגבלות המוטלות על הציבור, בעומס על המשק, וחזרה איטית אך בטוחה יותר לשגרה**.

רקע

12. מאז פיתוח החיסון הראשון לאבעבועות השחורות על ידי אדוארד ג'נר בשנת 1796, הפכו החיסונים לכלי העיקרי, ולעיתים היחיד, של האנושות במאבק במחלות זיהומיות³. כיום, על פי ארגון הבריאות העולמי (WHO), קיימים חיסונים מאושרים כנגד 25 מחלות שונות וביניהן פוליו, טטנוס, חצבת, כולרה, דלקת קרום המוח, ושפעת⁴. פתוגנים רבים, אשר גרמו בעבר למחלות קשות, נכויות, ותמותה, הפכו לנחלת העבר הודות לפיתוח חיסונים כנגדם. דוגמא לכך היא מחלת הפוליו, אשר עשרות אלפי אנשים נדבקו בה בארה"ב לבדה, וכמעט שנעלמה מהעולם לאחר פיתוח חיסון מתאים בשנת 1955⁵.



תמונה 1 – מספר מקרי הפוליו השנתיים בארה"ב לפני ואחרי פיתוח החיסון⁵.

13. לאורך השנים, השתכללו שיטות ואופן מתן החיסון כנגד נגיפים אך העקרון נותר זהה: **חשיפה לנגיף, או לחלקים ממנו, גורמת למערכת החיסון לייצר נוגדנים המאפשרים לגוף לנטרל את הנגיף ביעילות, בחשיפה עתידית אליו.** בנוסף, במקרים רבים נוצרים במערכת החיסון תאי "זיכרון" אשר מאפשרים לה לפתח תגובה מהירה וחזקה יותר במקרה בו נגיף דומה יחדור לגוף בעתיד. זיכרון זה, אם נוצר, יכול להימשך שנים ואף עשורים (כמו במקרה של נגיף החצבת). מטרת החיסון היא לעורר

תגובה של המערכת החיסונית ליצירת נוגדנים ותאי זכרון, תוך חשיפה לנגיף או לחלק ממנו בתצורות שונות (נגיף מוחלש, נגיף מומת, נגיף נשא, ותת יחידות חלבון). זאת, באופן שבו הסיכון למחוסן קטן ככל האפשר.

השלכות מגפת הקורונה

14. מאז תחילת שנת 2020 מתמודד העולם עם מגפה חדשה – COVID-19.

המגיפה, הנגרמת על ידי הנגיף SARS-CoV-2, הדביקה מעל 60 מיליון איש מאז ינואר 2019 וגרמה לכמיליון וחצי מקרי מוות¹. המחלה פוגעת בדרכי הנשימה ומתבטאת קלינית בחום ובתסמינים נשימתיים דוגמת שיעול, ובמיעוט המקרים מובילה לפגיעה רב מערכתית חמורה ולמוות⁶. בישראל הדביקה המחלה מעל 300,000 איש וגרמה למעל 2,700 מקרי מוות⁷, כל זאת כאשר נעשים מאמצים לצמצום התחלואה הגורמים לפגיעה כלכלית ולעלייה חדה במספר המובטלים⁸.

15. השלכות המגפה גרמו להתגייסות חסרת תקדים של ממשלות, גופים אקדמיים, חברות תרופות, גופים רגולטוריים, ועמותות שונות למציאת חיסון למחלה. בשל כך, נכון להיום, קיימים **למעלה מ-200 חיסונים בשלבי פיתוח שונים, מתוכם 48 במבחנים קליניים ו-11 אשר מצויים בשלב הפיתוח האחרון** לפני קבלת אישור רגולטורי להפצה (ניסוי קליני שלב 3)². שתיים מהחברות המפתחות חיסונים אלו, **Pfizer ו-Moderna**, פרסמו לאחרונה, **תוצאות חיוביות ראשוניות מניסויים קליניים שלב 3** שערכו בחיסונים שפיתחו, המעידות על **יעילות של מעל 90% במניעת המחלה בקרב המחוסנים⁹**. חיסון נוסף, המפותח על ידי חברת **AstraZeneca**, הראה יעילות ממוצעת של **70%**, בניסוי קליני שלב 3. על אף שמדובר בתוצאות ראשוניות ולא בפרסום רשמי, תוצאות אלו מעודדות ביותר, שכן הן מעלות את האפשרות שכבר במהלך החודשים הקרובים יהיו (לפחות) **שלושה חיסונים מאושרים ביעילות גבוהה** למניעת מחלת הקורונה.

16. **בסקירה זו ננסה לאפיין את הגורמים להצלחה או לכישלון של מבצע חיסון כנגד נגיף הקורונה בישראל, ואת ההשלכות האפשריות של מבצע מסוג זה על שגרת החיים בארץ.**

17. על אף מחקר רב שנעשה בנושא, קיימים פערי מידע באשר לנגיף הקורונה והתגובה החיסונית לה הוא גורם. בסקירה נתייחס לאותם פערי מידע, ונתאר מספר תרחישים אפשריים למציאות שתתקיים לאחר החלתו של מבצע חיסון בישראל (ובהתחשב במציאות סבירה שמבצע חיסון מסוג זה עשוי להתפרס על פני מספר חודשים לפחות). נדגיש כי על אף הודעת החברות Pfizer, Moderna ו-Astrazeneca, סקירה זו אינה מתייחסת לחיסון או לשיטת חיסון מסוימים, אלא מנסה לתאר את השפעתם של גורמים שונים על מבצע חיסון עתידי.

18. **ניתן לחלק את הגורמים אשר ישפיעו על הצלחת מבצע החיסון לגורמים מדעיים ולגורמים אנושיים:**

הגורמים המדעיים

19. **בטיחות החיסון** – בטיחות החיסון הינה תנאי הכרחי להיענות הציבורית להתחסן, וליכולת לקיים מבצע חיסון רציף אשר יאפשר את הצלחתו. בטיחות החיסונים השונים נבדקת מתחילת פיתוחם ולאורך כל שלבי הניסויים הקליניים. השלב השלישי בניסוי הקליני נערך בדרך כלל על עשרות אלפי נבדקים תוך שימת דגש על מגוון גנטי (קבוצות אתניות שונות)¹⁰⁻¹⁴. **בכל הניסויים הקליניים עד כה, בטיחות החיסונים נמצאה גבוהה, ופרט למחוסן אחד בניסוי שערכה חברת AstraZeneca¹, אשר ה-FDA קבע כי אין לייחס את התופעות מהן סבל ישירות לחיסון, לא תועדו תופעות לוואי מסוכנות או חמורות באף אחד מהחיסונים הנמצאים בשלבים הקליניים המתקדמים¹⁵⁻¹⁸.**

¹ בניסוי זה של חברת AstraZeneca, דווח על מחוסן אחד מתוך כ-20,000 משתתפים אשר פיתח תופעות לוואי חמורות. הניסוי נעצר, ה-FDA בחן את המקרה, ומצא כי אין לייחס את המקרה ישירות לחיסון, והניסוי הומשך^{14,15}.

20. עם זאת, בעת חיסון מיליוני אנשים במבצע ארצי, עשויות להתגלות תופעות לוואי נדירות. כך, ייתכן כי קבוצות אוכלוסייה מסוימות יציגו רגישות לתופעות לוואי של חיסון מסוים (לעיתים בשל רגישות לאחד החומרים בחיסון שאינו החומר החיסוני עצמו). במידה ואלו יהיו פני הדברים, ויהיה יותר מחיסון אחד מאושר, ניתן יהיה לחסן את אותן קבוצות אוכלוסייה בחיסון אחר אשר אליו אינן רגישות. במהלך מבצע החיסון צפוי להתנהל ניטור ומעקב אחר תופעות לוואי של כלל החיסונים, הן מצד הגופים הרגולטורים, והן מצד המדינות השונות. בכל מקרה בו יתגלו תופעות לוואי לא מוכרות, ובהתאם לחומרתן ושכיחותן, עשויה להתקבל החלטה בגין עצירת מבצע החיסון.

21. **יעילות החיסון** – כאמור, ישנן מספר חברות הנמצאות בשלב הקליני השלישי בו נבדקת יעילות החיסון בפועל. **בין החברות, נכללות גם חברת Pfizer וחברת Moderna אשר פרסמו לאחרונה תוצאות ראשוניות חיוביות, המצביעות על יעילות גבוהה מאוד של למעלה מ-90% במניעת המחלה**^{9,19}. אך יעילות החיסונים של חברות אלו, כמו גם של חיסונים אחרים, **טרם הוכחה סופית** ואושרה על ידי הגורמים הרגולטוריים.

22. עם זאת, **להערכת מומחים**, מספר נתונים מחזקים את ההשערה שלפחות חלק מהחיסונים יראו יעילות טובה. **ראשית, החיסונים השונים המפותחים יוצרים במחוסן תגובה חיסונית במסגרתה נוצרים נוגדנים מנטרלים**, הנקשרים לחלבון ה-SPIKE של נגיף הקורונה. חלבון זה הוא המאפשר לנגיף להדביק תאים בגוף, וקישור נוגדן מנטרל אליו מונע את יכולת ההדבקה²⁰⁻²². בחלק גדול מהחיסונים המפותחים נמצאו נוגדנים מנטרלים אלו **ברמות ברות השוואה** לאלו שנמצאו אצל חולים אשר נדבקו במחלה עצמה **או אף גבוהות** מהן^{17,18,23}. מעבר לכך, רמות הנוגדנים המנטרלים בדמם של מרבית החולים נשארו גבוהות לאורך מספר

חודשים²⁴⁻²⁷, תופעה שמחזקת את ההשערה לפיה **הנגיף יוצר תגובה חיסונית טובה ויציבה** אשר מאפיינת חיסון יעיל.

23. תצפית נוספת המחזקת את ההשערה שלפחות חלק מהחיסונים יהיו יעילים באחוזים גבוהים, היא העובדה שלמרות שבנגיף הקורונה נדבקו כבר מעל 60 מיליון איש, ישנם רק עשרות בודדות של מקרים מתועדים של הדבקה חוזרת (כלומר, מחלימי קורונה שנדבקו מחדש)²⁸. על אף שככל הנראה ישנה הערכת חסר מסוימת של **שכיחות תופעת ההדבקה החוזרת** בשל הקושי לזהות אותה, הרי **שמיעוט המקרים**, שנמדד באלפיות האחוז מכלל המחלימים, **מחזק את ההשערה שהתגובה החיסונית הנוצרת על ידי הנגיף מונעת הדבקה חוזרת ושתגובה דומה שתיווצר כתוצאה מחיסון תביא לחסינות זהה בפני הדבקה**.

24. מנכ"ל BioNtech (אשר מפתחת את החיסון במשותף עם חברת Pfizer³¹) ומנהל ה-NIAID (אשר מפתחת חיסון בטכנולוגיה דומה עם חברת Moderna³²), מסרו לאחרונה שישנם עדיין מספר **פערי ידע** בכל הקשור ליעילות החיסון כנגד **הדבקה א-סימפטומטית, מניעת מחלה קשה** (הגם שהנתונים שפורסמו על ידי Pfizer ו-Moderna³³ - Astrazeneca מעודדים בהקשר זה), וכן לגבי האפקט החיסוני בקבוצות אתניות ו**בקבוצות גיל** שונות (ובפרט מידת ההגנה בקשישים). עם זאת, ניתן לשער כי לפחות חלק מהחיסונים יראו יעילות גבוהה בהרבה מזו שהוגדרה מראש כתנאי להצלחה על ידי ה-FDA (יעילות של 50%)³³. במידה שיעילות החיסונים אינה גבוהה, ובהנחה שיאושר יותר מחיסון יעיל אחד, ייתכן ויעשה שימוש ב"קוקטייל" חיסונים (שימוש בכמה חיסונים במקביל למחוסן בודד) על מנת לשפר את היעילות של כל חיסון בנפרד.

25. **משך האפקט החיסוני – הניסויים בחיסונים אינם נערכים לאורך זמן מספק על מנת לקבוע את משך ההגנה החיסונית אותה ייספקו**. משך ההגנה החיסונית נקבע על ידי הזיכרון החיסוני שנוצר בתגובה לחיסון, וכן

כתלות ביציבות הגנטית של הנגיף – נגיפים העוברים שינוי גנטי (מוטציות) בקצב גבוה, כדוגמת נגיף השפעת²⁹, מצליחים לחמוק מהחיסון בעילות רבה יותר מאחרים (גם אם נוצרת תגובה חיסונית ארוכת טווח), ולכן קצב השינוי הגנטי של הנגיף מגביל את הזמן המקסימלי שחיסון ספציפי יכול להיות יעיל.

26. מבחינת משך התגובה החיסונית שתושג, **רמות הנוגדנים המנטרלים שהתגלו בניסויים הקליניים, ומשכי הזמן בהם רמות אלה נשמרות, מחזקים את ההשערה כי חיסונים אלו יקנו חסינות לחצי שנה לפחות, אולם לפי שעה אין דרך לדעת זאת באופן וודאי, היות ורמות הנוגדנים המנטרלים אינן מבטיחות אפקט חיסוני.** מנהל NIAID התבטא בהקשר זה, ואמר כי לטעמו אין לצפות שהחיסון יעניק הגנה ארוכת טווח כמו החיסון לחצבת, אשר ניתן בילדות ומספק הגנה למשך כל החיים. להערכתו, בהתבסס על יכולתם של נגיפי קורונה עונתיים לחזור ולהדביק עונה אחר עונה, **האפקט החיסוני צפוי להימדד בחודשים עד שנה**³⁰.

27. עם זאת, להבדיל מנגיפי הקורונה העונתיים, לנגיף קורונה נוסף מסוג MERS, אשר גרם למגיפה בשנת 2012, נמצאו נוגדנים מנטרלים **גם שנה ויותר לאחר ההדבקה**^{31,32}. כך, **ייתכן והזיכרון החיסוני שיתפתח לנגיף הקורונה הנוכחי יהיה גם הוא ארוך טווח.** בנוסף, ייתכן וחיסון, הכולל אדג'ובנטים (מעוררי תגובה של מערכת החיסון), לצד מתן של מנות דחף נוספות, יאפשרו לבסס זיכרון חיסוני ממושך, אשר אותו לא היה ניתן להשיג בחיסוניות טבעית בקורונה עונתית. בהקשר זה, התבטא מנכ"ל חברת BioNtech (המפתחת את החיסון יחד עם חברת "פייזר") ואמר כי "אנו יכולים להיות אופטימיים ביחס למשך ההגנה החיסונית שיעניק החיסון", וכי זאת תימשך להערכתו **לפחות שנה**^{33,34}. דבריו אלו נאמרו על בסיס מידע שנצבר מנסיינים שקיבלו את החיסון בשלבי הפיתוח המוקדמים וכן

על בסיס רמות הנוגדנים שנצפו במחלימים ויש בהם כדי לחזק את ההנחה
**שגם רמות הנוגדנים הנוצרים בעקבות חיסון תהיינה יעילות לפחות
לשנה.**

28. במידה ויתברר כי משך האפקט החיסוני הוא שנה או פחות, סביר שינתנו
לאוכלוסייה **חיסוני "דחף" (Booster) על מנת להאריך את משך
התגובה החיסונית.** מחקרים הראו כי באוכלוסיית הקשישים נוצרת
תגובה חיסונית להדבקה, הכוללת רמות נוגדנים דומות ואף גבוהות מאשר
בשאר האוכלוסייה³⁵. אולם הזיכרון החיסוני ארוך הטווח שלהם ירוד
בהשוואה לזה של צעירים³⁶, ועל כן ייתכן והם ייאלצו לקבל חיסוני דחף
לעיתים קרובות יותר.

29. מבחינת היציבות הגנטית של הנגיף, **קצב המוטציות של נגיף הקורונה
נחשב איטי יחסית לנגיפים ממשפחות אחרות** (כמו השפעת)^{37,38}, הגם
שתועדו מספר מקרים של מוטציות המקנות לנגיף תכונות חדשות^{39,40},
כולל אחת שנוצרה **בחורפנים בדנמרק** (כלומר הנגיף עבר את המוטציה
בעת שהמאכסן היה חורפן)⁴⁰. עם זאת, **עד כה לא תועדו מוטציות בנגיף
הצפויות לפגוע ביעילות החיסונים השונים**⁴¹. במידה ואכן ייווצרו
מוטציות בנגיף אשר יפגעו ביעילות החיסונים, ייפתח "מירוץ חימוש" בין
הנגיף לחברות התרופות, שיידרשו **ליצור התאמות מהירות בחיסונים
שבפיתוחן.** בשנה האחרונה, הוכיחו חברות התרופות כי ניתן יהיה
לייצר חיסון חדש כנגד נגיף מוטנט תוך כחצי שנה, באם יהיה בכך
צורך. לכן, ניתן להעריך בזהירות כי **קצב המוטציות האיטי יחסית של
הנגיף, לצד קצב הפיתוח המהיר יחסית של החיסונים,** יביא לכך שבהינתן
חיסונים יעילים כנגד הנגיף הקיים, **ניתן יהיה להתמודד** גם עם מוטציות
בנגיף אם וכאשר יתרחשו. עם זאת, אם תתרחש **מוטציה משמעותית
בנגיף שתאפשר לו "לחמוק" מהחיסונים המפותחים** ובכך תפגום **באופן
ממשי ביעילותם, ייתכן שתידרש חזרה מסוימת למגבלות הריחוק**

החברתי, לפרק זמן שיארוך מספר חודשים, לפחות (עד שיפותח מחדש חיסון מתאים).

הגורמים הציבוריים

30. **אחוז המתחסנים – במקביל לנתונים המדעיים לגבי החיסון עצמו, אחוז המתחסנים יהווה פקטור משמעותי מאוד בסיום המגיפה והחזרה לשגרת החיים.** על פי סקר שנערך בישראל² (6 בספטמבר), כ-75% מהמשיבים יהיו מוכנים להתחסן נגד נגיף הקורונה אם וכאשר יימצא חיסון לנגיף, בעוד ש-20% השיבו **שלא יהיו מוכנים להתחסן** בעתיד כנגד הקורונה. ההיענות הגבוהה ביותר (82%) נמצאה בקרב צעירים (18-24) ואחריהם מבוגרים מעל גיל 55 (80% היענות), בעוד ההיענות הנמוכה ביותר, כ-70%, נמצאה בקרב בני 25-44. במגזר החרדי ההיענות נמוכה במיוחד: רק 64% השיבו כי יתחסנו או ישקלו להתחסן, לעומת כ-80% בציבור הדתי ו-76-77% בציבור היהודי מסורתי וחילוני⁴².

31. **על מנת שמבצע חיסון יגן גם על אוכלוסייה שאינה מחוסנת, תופעה הנקראת "חסינות העדר"³, יש להגיע למצב שבו אחוז המתחסנים שבהם נוצרה תגובה חיסונית יעילה (המגינה מפני הדבקה) עובר סף מסוים⁴³. תופעה זו חשובה במיוחד היות שגם לכשיהיה חיסון מאושר, ואף אם יהיה ביעילות גבוהה, יוותרו אוכלוסיות אשר החיסון לא יהיה יעיל עבורן, היות שמערכת החיסון שלהם מייצרת תגובה חיסונית בעוצמה נמוכה מהאוכלוסייה הכללית. עם אוכלוסיות אלו נמנים חולי סרטן המקבלים טיפול כימותרפי המדכא את מערכת החיסון³², מושתלים וחולים במחלות אוטו-אימוניות המקבלים טיפול מדכא מערכת חיסון^{47,48}, וחולי איידס בהם נגיף ה-HIV מונע את פעילות מערכת החיסון. במידה ואחוז המתחסנים יהיה נמוך, יהיה קשה מאוד עד בלתי אפשרי להגיע לרמת**

² <https://publichealth.doctorsonly.co.il/2020/09/204997/>

³ זאת, תחת הנחה כי מדובר בחיסון המונע הדבקה. במידה והחיסון רק מונע תסמיני מחלה קשה אך אינו מונע הדבקה, יידרש לחסן את כלל האוכלוסייה, על מנת להגיע להגנה מלאה, או לכל הפחות את אוכלוסיות הסיכון.

חסינות עדר. מומחים מעריכים כי על מנת להגיע לחסינות זו, לפחות 65-70% מהאוכלוסייה נדרשת להיות חסינה לנגיף. כך לדוגמא, אם אחוז המתחסנים יעמוד על 75% ויעילות החיסון תהיה 85% אחוז, אחוז החסינים באוכלוסייה (מכפלת אחוז המתחסנים ביעילות החיסון) תהיה 63%, ערך נמוך מכדי שמבצע החיסון יקנה "חסינות עדר" שתגן גם על אלו שאינם מחוסנים. לכן, הצלחת מבצע החיסון בהחזרת ישראל לשגרה, בכלל התרחישים, תלויה במידה רבה במוכנות הציבור להתחסן.

32. נכונות הציבור להתחסן מושפעת ממגוון גורמים, ובראשם אמון במערכת הבריאות ובשקיפות ואמינות הנתונים לגבי בטיחות החיסון, ותופעות לוואי. כמו כן, קיימות השפעות של תפיסת יעילות החיסון ותפיסת הסיכון מהמחלה, הבנת האחריות האישית להתחסן במסגרת המאמץ קבוצתי להגיע לחיסון העדר המאפשר שגרה, והשפעות של מידע מטעה או מידע כוזב.

תרחישים להצלחת מבצע חיסון

33. לאור האמור לעיל, ניתן להצביע על מרחב תרחישים להצלחת מבצע חיסון. התרחישים להלן הינם מקרים ספציפיים המניחים הנחות מסוימות לגבי כל אחד המגורמים המפורטים לעיל, אך הם מאפשרים גם שרטוט וניתוח של מרחב התרחישים הכללי.

34. התרחישים השונים נבדלים זה מזה ב"מספר המחוסנים האפקטיבי", המהווה מכפלה של יעילות החיסון ושיעור המתחסנים בפועל באוכלוסייה (שתלוי בהענות האוכלוסייה להתחסן ומספר מנות החיסון הזמינות). "מספר מחוסנים אפקטיבי" גבוה מספיק יוביל לחסינות עדר, ועל כן אופן ומשך החזרה לשגרה בעקבות מבצע חיסון תלוי במספר המחוסנים האפקטיביים שיושג במהלכו ובפרט במשך הזמן שיידרש לכך.

35. לצד זאת, נדגיש כי **הגורמים הביולוגיים**, כגון יעילות החיסון ומשך ההגנה שיספק אשר משפיעים מאוד על **מספר המחוסנים האפקטיבי אינם ברורים דיים**, לפי שעה, ויתבהרו רק בחלוף הזמן, ועל כן, קיים קושי להעריך באיזה מבין התרחישים שלהלן נימצא, בתחילת מבצע חיסונים.

השפעה מועטה (לחיסון קיצון)	התחסנות ללא הגעה לחסינות עדר	התחסנות הדרגתית וממושכת	הגעה לחסינות עדר (אידיאלי)	
יעילות או נכונות להתחסן נמוכות, או חיסון לא אושר או תופעות לוואי	יעילות חיסון מוגבלת או נכונות נמוכה להתחסן.	זמינות חיסון מוגבלת, תעדוף אוכלוסיית סיכון	מבצע חיסונים מהיר ויעיל.	מבצע חיסון
■	■	■	■	זמינות
■ או ■	■ או ■	■	■	יעילות
■ או ■	■ או ■	■	■	בטיחות
■ או ■	■ או ■	■	■	נכונות להתחסן
■ או ■	■	■	■	יציבות היורוס
ללא שינוי בתחלואה ובהגבלות.	הגנה על קבוצות בסיכון. שחרור הגבלות איטי ומתון, יתכנו מוקדי תחלואה.	שמירה על הגבלות עד לחיסון אחזים גבוהים באוכלוסייה.	הסרת הגבלות מלאה וחזרה לשגרה	חזרה לשגרה



תרשים 2 – בתרשים מוצג מרחב תרחישים אפשרי להצלחה או לכישלון של מבצע חיסון. התרחישים הינם מקרים ספציפיים המניחים הנחות מסוימות, המאפשרים שרטוט וניתוח של מרחב התרחישים הכללי.

36. **תרחיש אידיאלי – כחודש** לאחר חיסון **הרוב המוחלט** של האוכלוסייה (מעל 80%), מספר החולים החדשים יעמוד על עשרות בודדות ביום. מספר החולים הקשים, המונשמים, והנפטרים ישאף לאפס, **והמשק יוכל לחזור לשגרה כפי שהיה טרם הופעת הקורונה**. במקרה זה, **מספר המחוסנים האפקטיביים גבוה** דיו על מנת שישראל תגיע לחסינות עדר, עליה תשמור על ידי מתן מנות דחף⁴, בתדירות של מספר חודשים או פעם בשנה, לפי הצורך.

37. תרחיש זה יתקיים באם יתקיימו **כל** התנאים הבאים:

א. תהיינה **די מנות** לחיסון כלל האוכלוסייה תוך זמן קצר (חודשים ספורים).

ב. **אחוזים גבוהים** של האוכלוסייה **יתחסנו** (לפחות 80%).

ג. **לא תהיינה תופעות לוואי** משמעותיות שיעצרו את מבצע החיסון או ימנעו מקבוצות אוכלוסייה שונות להתחסן.

ד. החיסון שיאושר יהיה **בעל יעילות גבוהה** (או כמה חיסונים שהיעילות המצרפית שלהם היא גבוהה – מעל 80%) גם עבור "אוכלוסיות הקצה" (ילדים וקשישים).

ה. **הנגיף יישאר יציב גנטית** ולכן החיסונים יישארו יעילים, או שקצב היווצרות מוטציות הפוגעות ביעילות החיסון יישאר נמוך, וחברות התרופות יצליחו לייצר גרסאות חדשות של החיסון מדי כמה שנים.

ו. **משך ההגנה החיסונית יהיה חצי שנה לפחות** ולאחר סיום האפקט החיסוני ינתנו מנות דחף לכל האוכלוסייה על מנת לשמר את החסינות.

⁴ מנת חיסון הניתנת לאחר פרק זמן קבוע ממנת החיסון הראשונה, אשר מטרתה לחשוף מחדש את מערכת החיסון לגורם המחלה על מנת להגביר את החיסוניות נגדו.

38. **לצד זאת, יודגש כי מיגור אפידמי** (כלומר הכחדה מוחלטת של הנגיף) **לא ריאלי במקרה של נגיף זואונוטי** (נגיף המסוגל לעבור בין מינים ולהדביק מינים שונים) כגון נגיף הקורונה, כיוון שגם בתנאים האידאליים שכל אוכלוסיית העולם תתחסן בחיסון ביעילות גבוהה, יוותרו מאגרים של בעלי חיים נשאים בהם הנגיף ישמר, **ולכן גם בתרחיש הטוב ביותר, נגיף הקורונה אינו צפוי להיכחד**, אלא להפוך למחלה רגילה אשר מערכת הבריאות יכולה להתמודד איתה ושאינה גוררת השלכות משמעותיות על שגרת החיים.

39. **תרחיש בו החיסון יעיל, היענות הציבור גבוהה אך מספר מנות חיסון מוגבל – תרחיש זה יתקיים אם התנאים בתרחיש האידאלי (כמתואר לעיל) מתקיימים פרט לכך שבשל מגבלות ייצור או רכש, היקף המנות הזמין יהיה נמוך**. במצב זה, חיסון האוכלוסייה צפוי להיות מדורג ולהיפרש על פני כשנה, כאשר בשלב הראשון יחוסנו האוכלוסיות בסיכון (קשישים, עובדי מערכת הבריאות, וחולים במחלות רקע המעלות סיכון) המהוות פחות מ-15% מאוכלוסיית המדינה. כך, בשלבים הראשונים, צפויים להיווצר **מספר רב של מחוסנים אפקטיביים בקרב אוכלוסיות הסיכון**, בעוד **שמספר המחוסנים האפקטיביים בציבור הרחב יוותר נמוך-בינוני**.

40. היות שהאוכלוסיות בסיכון נמצאות בייצוג יתר בקרב החולים הקשים, המונשמים, והנפטרים⁷, **הגעה למספר רב של מחוסנים אפקטיביים באוכלוסיות הסיכון צפויה לגרום לירידה משמעותית במספר החולים הקשים, המונשמים והנפטרים, ולהקלה על מערכת הבריאות**.

41. לצד זאת, בתרחיש זה, שחרור כולל של ההגבלות (כמו שתואר בתרחיש האידאלי) **אינו אפשרי**. זאת, בשל העובדה שחיסון אוכלוסיות הסיכון בלבד **אינו צפוי לשנות** משמעותית את יכולת ההדבקה באוכלוסייה

הכללית. אחוז החולים מאוכלוסיות **שאינן בסיכון** (מתחת לגיל 50) שמתדרדרים **למחלה קשה מוערך בכחצי אחוז⁵, ועל כן חזרה מלאה לשגרה במצב זה עלולה לגרום לעלייה משמעותית במקדם ההדבקה (R) בצורה שתוביל בזמן קצר למאות אלפי נדבקים** (לפחות)⁶ מקרב האוכלוסייה שאינה בסיכון. התפתחות זו עלולה לגרום **לקריסת מערכת הבריאות**, בשל היקפים גבוהים של תחלואה קשה (מאות עד אלפים בודדים), ולתמותה מוגברת⁷.

42. לצד זאת, מחלימים מקורונה, **בכל גיל**, עלולים לסבול מסיבוכים ומנכויות ארוכי טווח, גם אם סבלו ממחלה קלה בלבד, ועל כן **יש למנוע תחלואה רחבה בקרב כלל שכבות הגיל, לרבות בקרב צעירים ובריאים**. לכן, **בתרחיש זה קיים צורך לשמר חלק מההגבלות** (ובראשן ריחוק חברתי ועטיית מסכות), **לפחות עד לחיסון אחוז גבוה מכלל האזרחים במדינה** (והגעה לתרחיש האידאלי).

43. **תרחיש בו יעילות החיסון אינה מלאה ו/או היענות הציבור חלקית** – בתרחיש זה צפויה ירידה חלקית בכמות החולים קשה והנפטרים, וחלק משמעותי (30-60%) מהאוכלוסייה יהיה מוגן **אולם מספר המחוסנים האפקטיביים יישאר נמוך מהנדרש להגעה לחסינות עדר ולא תהיה הגנה מלאה לאוכלוסיות בסיכון**. אנו מניחים לצורך הפשטה שיעילות החיסון, וכן אחוז המתחסנים, קרובים לאחידים בקבוצות הגיל השונות (כלומר המוכנות של הנוער והקשישים להתחסן ויעילות החיסון בשתי הקבוצות זהה).

⁵ על פי נתוני התחלואה של משרד הבריאות שנצברו לאורך חודשי המגפה בארץ, אחוז החולים מאוכלוסיות שאינן בסיכון (מתחת לגיל 50) שמתדרדרים למחלה קשה, בגילאי 40-50 עומד על כאחוז, בגילאי 30-40 עומד על כמחצית האחוז ומתחת לגיל 30 עומד על עשירית האחוז או פחות.

⁶ בהתבסס על הנלמד אודות מהלך המגפה במדינות ואזורים בעולם בהם כמעט ולא הוטלו מגבלות הלכה למעשה. ⁷ הדבקה של מאות אלפים (או למעלה מכך) מקרב האוכלוסייה שאינה בסיכון, מתחת לגיל 50, צפויה להוביל למחלה קשה (עד כדי תמותה) של מאות עד אלפים בודדים מקרב כלל אלו שידבקו ויחלו. זאת, תחת הנחה של שיעור תחלואה קשה באוכלוסייה זו העומד בקירוב על כמחצית האחוז (~0.5%).

44. בתרחיש זה **הסיכוי למגיפה שתפתח מהר** (כלומר עם עלייה מעריכית מהירה במספר החולים) **יורד משמעותית**, ולכן **תתאפשרנה הקלות משמעותיות לכלל הציבור**. עם זאת, **חלקים של האוכלוסיה בסיכון לא יהיו מוגנים** וצריך יהיה לתכנן **מאמץ להגן עליהם**.

45. תרחיש זה יתקיים באם יתקיים **אחד או יותר** מהתנאים הבאים:

א. **יעילות החיסון טובה** אך לא מצויינת (60-80%)

ב. **אחוז היענות לחיסון מוגבל** (60-80%)

ג. יהיו לחיסון **תופעות לוואי אשר תמנענה התחסנות של קבוצות אוכלוסייה מסוימות המהוות לפחות 20%** מהאוכלוסיה (לדוגמא תגובה אלרגית של ישראלים עם רקע גנטי מסויים לאחד ממרכיבי החיסון).

46. מכיוון שמעל 85% מהחולים קשה⁸ המונשמים והנפטרים הם מקרב האוכלוסייה בסיכון, **ההקלה על מערכת הבריאות צפויה להיות פחותה ביחס לתרחישים הקודמים**, בשל העובדה שבמצב זה רק כחצי מאוכלוסיות הסיכון תהיינה מוגנות (בשני התרחישים הקודמים מושגת הגנה מהירה וטובה על האוכלוסיה בסיכון).

47. לעומת ההקלה הפחותה בעומס על מערכת הבריאות, **יכולת ההדבקה באוכלוסייה צפויה לרדת משמעותית** (בהשוואה לתרחיש אידאלי בו מספר מנות מוגבל) בשל העובדה שחלק משמעותי מהאוכלוסייה כבר מוגן, ולכן מקדם ההדבקה R **יירד בכחצי**, מה שיוכל לאפשר, כאמור, הקלות משמעותיות.

⁸ <https://www.e-med.co.il/emed/new/usersite/content.asp?CatID=18&ContentID=850965>
[/https://publichealth.doctorsonly.co.il/2020/09/206015](https://publichealth.doctorsonly.co.il/2020/09/206015)

48. כך, בתרחיש זה **עדיין קיים צורך משמעותי להגן ולבודד חלקים מאוכלוסיות הסיכון, אולם הסיכון למגפה מתפשטת במהירות** (בערכי R גבוהים) **יורד משמעותית**. בהינתן שהציבור יקפיד על ההנחיות, מה שיקטין אף יותר את R, כמות החולים תרד **בהדרגה במשך מספר חודשים** (לפחות), ושחרור ההגבלות יוכל להתרחש במקביל ובאופן מותנה (בכפוף לירידה בתחלואה).

49. **תרחיש חמור** (סבירות נמוכה) – בתרחיש זה אין שינוי משמעותי לעומת המצב נוכחי, בו מספר המחוסנים האפקטיביים נמוך. במצב זה, כלל הגבלות הריחוק החברתי כגון עטיית מסיכות, סגרים מלאים או חלקיים, לימודים המתבצעים חלקם מרחוק ועוד נותרות בעינן, וכמויות החולים, המונשמים, והנפטרים נותרות קבועות. **זהו תרחיש קיצוני וסבירותו נמוכה**. תרחיש זה יתקיים **באם יתקיים אחד או יותר** מהתנאים הבאים:

א. **לא יאושר חיסון** יעיל לקורונה (סבירות נמוכה).

ב. **תתגלנה תופעות לוואי** אשר תעצורנה את מבצע החיסון (סבירות נמוכה).

ג. **אחוז המתחסנים יהיה נמוך** במיוחד (מתחת ל 25%).

ד. באירוע סטטיסטי בסבירות נמוכה מאוד **יווצרו זנים מוטנטים** של הנגיף **בקצב מהיר** שלא יאפשר חיסון יעיל כנגדם (כאמור, מהידוע לנו, הנגיף אינו עובר מוטציות במהירות כזו, ועל כן אפשרות זו אינה סבירה).

סיכום

50. **התוצאות הראשוניות של הניסויים הקליניים המאוחרים** (שלב 3) אשר פורסמו לאחרונה **מעודדות, ומעלות את הסבירות כי בתחילת 2021 יהיו לפחות שלושה חיסונים** מאושרים ביעילות גבוהה. חיסון, אם

וכאשר יאושר, יכול לשנות מהותית את המאבק במגיפת הקורונה, **ולראשונה לתת לאנשי הרפואה כלי מניעתי** המכוון לנגיף עצמו במקום הטיפולים הקיימים כיום הנותנים מענה לתסמיני המחלה בלבד.

51. עם זאת, **קיימים עדיין מספר נעלמים מדעיים לגבי החיסונים** הללו ואחרים שנמצאים בפיתוח אשר יתבררו רק בעתיד, וטרם קיימת וודאות באשר **להיקף מנות החיסון שיוצרו, ויירכשו בשלב הראשון, ההיענות הציבורית להתחסן, וכפועל יוצא מזה אחוז האוכלוסייה שתחסן בשלב הראשון.**

52. חשוב לזכור כי **הצלחת מבצע החיסון עשויה לאפשר ירידה בתחלואה וחזרה לשגרת החיים שקדמה לקורונה**, אך אינה תלויה רק באיכות החיסון, שאינה בשליטתנו, אלא **במידה רבה בהיענות הציבור להתחסן כמו גם בשמירת הציבור על ההנחיות, ב"תקופת הביניים", שלאחר תחילת מבצע החיסונים.** הסברה מוקדמת וממוקדת אודות החיסון, והדגשת החשיבות להוסיף ולשמור על הנחיות ריחוק חברתי ועטיית מסיכות, צפויות להעלות את יעילות מבצע החיסון ולתרום להצלחתו.

53. על כן, אנו ממליצים על בנייתה של תוכנית הסברה **אשר מטרתה הגדלה משמעותית של אחוז המתחסנים** (עם דגשים שונים בהם סולידריות חברתית, חשיבות חיסון העדר, חוסר הסכנה בחיסון עצמו והאפשרות לחזרה לחיי שגרה).

54. ייתכן וחיסון יעיל ביותר, בשילוב אחוז מחוסנים גבוה, יאפשרו חזרה מהירה לשגרה, אולם **נכון להיערך לכך שלפחות במהלך החודשים הראשונים שלאחר קבלת מנות החיסון הראשונות, החיסון יהיה כלי נוסף, ולא בלעדי, לריסון המגיפה.** זאת, לאור הצפי לחיסון האוכלוסייה במדורג ולאור חוסר הבהירות באשר לטיב ולמשך ההגנה שיספקו

החיסונים השונים, שיצריכו, בכל מקרה המשך הקפדה, לפחות בחודשים הראשונים, על כללי הריחוק החברתי. כך, בשימוש נכון, ויחד עם הקפדת הציבור על הנחיות הריחוק החברתי ועטיית מסיכות, החיסון צפוי לאפשר הקלה משמעותית בעומס על מערכת הבריאות, בהגבלות המוטלות על הציבור, בעומס על המשק, וחזרה איטית אך בטוחה יותר לשגרה.

מקורות

1. Home - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/>.
2. Covid-19 Vaccine Tracker: Latest Updates - The New York Times. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.
3. Stern, A. M. & Markel, H. The history of vaccines and immunization: Familiar patterns, new challenges - If we could match the enormous scientific strides of the twentieth century with the political and economic investments of the nineteenth, the world's citizens might be much heal. *Health Aff.* **24**, 611–621 (2005).
4. Vaccines and immunization. https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization?gclid=Cj0KCQiAnb79BRDgARIsAOVbhRrxxW4ljp8kcAerMJy9ceCwVKCwEIKThzwRmvkFEQXaU8xmliTkoOwaAp7TEALw_wcB#tab=tab_2.
5. Our history is a battle against the microbes: we lost terribly before science, public health, and vaccines allowed us to protect ourselves - Our World in Data. <https://ourworldindata.org/microbes-battle-science-vaccines>.
6. Dong, Y. *et al.* A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct. Target. Ther.* **5**, (2020).
7. לוח בקרה - קורונה. https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general?utm_source=go.gov.il&utm_medium=referral.
8. תוצאות סקר מצב העסקים בעת התפשטות נגיף הקורונה (גל 9) [https://www.cbs.gov.il/he/mediarelease/Pages/2020/-תוצאות-סקר-מצב-העסקים-בעת-התפשטות-נגיף-הקורונה-\(גל-9\)-.aspx](https://www.cbs.gov.il/he/mediarelease/Pages/2020/-תוצאות-סקר-מצב-העסקים-בעת-התפשטות-נגיף-הקורונה-(גל-9)-.aspx).
9. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study | Pfizer. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>.
10. Healthcare Providers and Professionals | Vaccine Administration Protocols | CDC.
11. PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines) Protocol C4591001. **07302048**, 1–137 (2020).
12. Vaccines, J. Janssen Vaccines & Prevention B . V . * Clinical Protocol Protocol Title A Randomized , Double-blind , Placebo-controlled Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Ad26 . COV2 . S for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in Adults Aged 1. (2020).
13. AstraZeneca. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study in Adults to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, for the Prevention of COVID-19. *ClinicalTrials.gov* 1–92 (2020).
14. Citra Kunia putri dan trisna insan Noor, 2011. 濟無No Title No Title. *Anal. pendapatan dan tingkat Kesejaht. rumah tangga petani* **53**, 1689–1699 (2013).
15. Madewell, Z. J., Yang, Y., Jr, I. M. L., Halloran, M. E. & Dean, N. E. NOTE: This preprint reports new research that has not been certified by peer review and should not be used to guide clinical practice. 1. *medRxiv* 1–13 (2020).
16. Mulligan, M. J. *et al.* Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* **586**, 589–593 (2020).
17. Jackson, L. A. *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/nejmoa2022483.

18. Folegatti, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **396**, 467–478 (2020).
19. Moderna’s COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study | Moderna, Inc. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>.
20. Brouwer, P. J. M. *et al.* Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science* (80-.). **369**, 643–650 (2020).
21. Liu, L. *et al.* Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* **584**, 450–456 (2020).
22. Shi, R. *et al.* A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature* **584**, 120–124 (2020).
23. Walsh, E. E. *et al.* RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. *medRxiv Prepr. Serv. Heal. Sci.* (2020) doi:10.1101/2020.08.17.20176651.
24. Seow, J. *et al.* Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat. Microbiol.* **5**, (2020).
25. Wajnberg, A. *et al.* Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. **7728**, 1–7 (2020).
26. Long, Q. *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **26**, (2020).
27. Seow, J. *et al.* Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020.07.09.20148429 (2020) doi:10.1101/2020.07.09.20148429.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV-2 : considerations for public health response. *Ecdc* (2020).
29. How the Flu Virus Can Change: “Drift” and “Shift” | CDC. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>.
30. Dr. Fauci Says if You’re Immune to COVID. <https://news.yahoo.com/dr-fauci-says-youre-immune-130110365.html>.
31. He, W. *et al.* animal model. **963**, 956–963 (2020).
32. Huang, A. T. *et al.* A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat. Commun.* 1–16 (2020) doi:10.1038/s41467-020-18450-4.
33. BioNTech Hopes COVID-19 Vaccine Will Immunize for at Least a Year | Top News | US News. <https://www.usnews.com/news/top-news/articles/2020-11-09/biontech-hopes-immunisation-effect-of-covid-19-vaccine-will-last-at-least-a-year>.
34. Scientist behind BioNTech/Pfizer vaccine says it can end pandemic | World news | The Guardian. <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/12/scientist-behind-biontech-pfizer-coronavirus-vaccine-says-it-can-end-pandemic>.
35. Xun, J. *et al.* patient cohort and their implications. (2020).
36. Nikolich-zugich, J. & Rudd, B. D. NIH Public Access. **22**, 535–540 (2011).
37. What happens if COVID-19 mutates? | Gavi, the Vaccine Alliance. <https://www.gavi.org/vaccineswork/what-happens-if-covid-19-mutates>.
38. Coronavirus mutations: what we’ve learned so far. <https://theconversation.com/coronavirus-mutations-what-weve-learned-so-far-145864>.

39. Callaway, E. The coronavirus is mutating - does it matter? *Nature* vol. 585 174–177 (2020).
40. Frische, A., Scientist, S., Polacek, C., Fomsgaard, V. A. & Diagnostic, M. S. Working paper on SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink , their spread to humans and neutralization data . SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink and their spread to humans.
41. COVID mink analysis shows mutations are not dangerous — yet.
42. סקר של _ אסותא __ 20% מהישראלים יסרבו להתחסן נגד נגיף הקורונה _ איגוד רופאי בריאות הציבור בישראל.
43. Iboi, E. A., Ngonghala, C. N. & Gumel, A. B. Will an imperfect vaccine curtail the COVID-19 pandemic in the U.S.? *Infect. Dis. Model.* **5**, 510–524 (2020).