



מרכז המידע והידע הלאומי למערכה בקורונה
מסמך מספר 223

מחלימים מצויים כנראה בסיכון להדבקה חוזרת מהווריאנט הדרום אפריקאי שנמצא בישראל, וייתכן למול זנים נוספים; חיסונים לפחות במנה בודדת יגביר משמעותית את מוגנותם

1. הזן המוטנטי הדרום אפריקאי, המכונה **B.1.351**, נמצא כיום במדינות רבות, **ובהן ישראל**. זן זה מכיל **21 מוטציות**, ביניהן המוטציה E484K באתר הקשירה לקולטן של הנגיף, אשר מקנה לזן זה יכולת "חמקנות" מסוימת ממערכת החיסון, כפי שהודגם בסדרת ניסויי מעבדה [1-3]. **זנים נוספים, דוגמת הזן הברזילאי (P.1) והזן הניו יורקי (B.1.526), נושאים אף הם את המוטציה הזו.**

2. לאחרונה, הולך ונצבר מידע המעלה **שהחיסון של חברת פיזר (בשתי מנות עבור אדם שלא חלה) יגן מווריאנטים אלו** (צפוי להגן לכל הפחות מפני מחלה קשה למול הזנים הללו). לעומת מחוסנים, מידע מעבדתי וקליני מעלה כי **מחלימים דווקא כן עלולים להידבק מחדש בווריאנטים הנושאים את המוטציה בעמדה E484K, ואף ייתכן שבסבירות הדומה לזו של אדם שטרם נחשף לנגיף או שטרם חוסן**. גם ארגון הבריאות העולמי הזהיר לאחרונה כי מסתמן שמחלימים עלולים להידבק מחדש בווריאנט הדרום אפריקאי. על כן, מומלץ:

א. **לחסן את אוכלוסיית המחלימים בהקדם** בדגש על אוכלוסיות הסיכון בתור התחלה, נוכח חשש מהתפשטותו של הווריאנט הדרום אפריקאי בישראל. יצוין כי מידע שנצבר לאחרונה מעלה כי די **במנת חיסון בודדת** בכדי לשפר **מאוד** את התגובה החיסונית במחלימים. עוד יצוין שהמרכז האמריקני לבקרת מחלות (CDC) **קבע לאחרונה כי לא מוכרים סיכונים בטיחותיים בחיסונים של מחלימים.**

ב. להמשיך ולצמצם ככל הניתן את האפשרות לכניסה מחו"ל של הווריאנט הדרא"פי או דומים לו (P.1, B.1.526) לישראל לאור הסיכון להדבקה חוזרת של מחלימים.

ג. יש להקפיד ולוודא כי מירב המתחסנים בארץ (שאינם מחלימים) ישלימו כנדרש את קבלת המנה השנייה.

ד. ככלל, יש להשלים בהקדם את חיסון כלל האוכלוסיה בארץ על מנת לצמצם את תפוצתם של וריאנטים בעייתיים. החיסונים מהווים את הכלי היעיל ביותר בהקשר זה.

ה. מומלץ שמחלימים שאינם חשים בטוב או שמתעורר אצלם חשד להדבקה, ילכו להיבדק וככלל יקפידו על הנחיות הריחוק החברתי, לאור המוגנות החלקית מפני הווריאנטים החדשים. מחלימים העולים כחיוביים בבדיקה – מומלץ לשלוח לריצוף על מנת לאתר את זן הנגיף בו נדבקו.

ו. יודגש כי לפי שעה, גם מתחסנים (המוגנים בעצמם מפני תחלואה ובפרט קשה), נדרשים להמשיך ולהקפיד על הנחיות המיגון הבסיסיות (כגון שמירה על ריחוק פיזי ועטיית מסכות) במרחב הציבורי ובפרט בעת מגע קרוב עם אנשים מבוגרים. זאת, מכיוון שטרם התבהר סופית האם ובאיזו מידה מחוסנים עלולים להידבק בעצמם ולהדביק גם אחרים למול הווריאנטים החדשים ובפרט מול הדרום אפריקאי ודומיו.

ז. לשקול אם נדרש יחס שונה בכל הקשור לבידוד, דיגום ו"תו-ירוק" בין מתחסנים לבין מחלימים שעברו 3 חודשים ומעלה מיום התאמתותם ואשר טרם התחסנו במנה אחת.

מחקרים מעבדתיים

3. סדרת ניסויי מעבדה [3-6] הדגימו **ירידה משמעותית ביכולת הניטרול של נוגדנים מסרום מחלימים** למול הווריאנט הדרום אפריקאי, עד כדי **היעדר ניטרול** בחלקם. בתוך כך, ניסוי [6] בריטי שבוצע באמצעות הגרסה המקורית (נגיף חי) של הזן הדרום אפריקני, העלה כי נוגדנים מסרום של **מחוסנים בשתי מנות של החיסון של פיזר ניטרלו בהצלחה את הזן**, בעוד שנוגדנים מסרום של **מחלימים ושל אלו שחוסנו במנת פיזר בודדת כשלו בכך**. כך, מניסוי זה עולה ש**חיסון באמצעות שתי מנות צפוי להגן מפני הווריאנט**, ולהקנות הגנה חיסונית טובה למולו, **לעומת** מצב לאחר החלמה, או חיסון במנה בודדת.

4. יש לציין כי למערכת החיסון רבדי פעולה נוספים, שיעילותם למול הזן הדרום-אפריקאי טרם נבחנה לעומק, כגון תאי T ותאי B. על כן, בכדי להשלים את תמונת המידע יש להמשיך לעקוב אחר פרסומים מדעיים נוספים, המתייחסים לפעילות רבדים שונים של מערכת החיסון בהתמודדות למול זן זה.

5. **ניסוי נוסף** [22] העלה אף הוא כי בעוד שסרום המכיל נוגדנים ממחלימים הדגים **ירידה ניכרת בניטרול הזן הדרום אפריקאי** (עד כדי כשלון מלא בניטרול בחלק מהמקרים), יכולת הניטרול של סרום ממחוסנים **בשתי מנות חיסון פיזר** למול הזן היתה **גבוהה יותר** (ומעל לסף הנדרש לניטרול מלא ברוב המוחלט של המקרים). להערכת החוקרים, פער זה (לטובת המחוסנים) נובע **מהרמה הגבוהה מלכתחילה של הנוגדנים שחיסון פיזר (בשתי מנות) משרה בקרב המחוסנים**. עם זאת, נוגדנים **אינם חזות כל התגובה החיסונית**, ונדרשת קורלציה קלינית למשמעות ממצאי המעבדה (להלן).

נתונים קליניים על הדבקה חוזרת בזן הדרום אפריקאי בקרב מחלימים:

6. חברת NOVAVAX האמריקאית, דיווחה [7] שמתצפית שערכה במסגרת ניסוי קליני שערכה בדרום אפריקה, לבחינת חיסון שפיתחה (המבוסס על טכנולוגיית חלבון רקומביננטי), עולה כי החלמה מהזן המקורי **לא הגנה** מפני הידבקות ופיתוח מחלה על ידי הווריאנט הדרום אפריקאי. כך, **חלק מהנסיינים** שהחברה גייסה לניסוי שנערך בדרום אפריקה היו **מחלימים** (מהזן המקורי, בהתאם ללוחות הזמנים של ההדבקות), כפי שהעידו **תבחינים סרולוגיים**, ונמצא כי בקבוצת הפלצבו, אלו היו **בסיכון זהה להדבקה** (חוזרת) **בווריאנט החדש**, לעומת לא מחלימים. יתר על כן, **נמצא כי לא היו הבדלים בחומרת התסמינים** בין מחלימים ולא מחלימים שנדבקו בזן (נציין שמדובר במדגם מצומצם יחסית שלא תוכנן במקור לטובת ניסוי זה ועל כן קשה לקבוע את חומרת המצב לאשורה). דיווחים אלו **נתמכים** לכאורה בממצאים של ניסויי הניטרול של הזן למול סרום מחלימים שתוארו לעיל. **לצד זאת**, החברה מסרה כי לעומת מצב לאחר החלמה, החיסון בפיתוחה כן העניק **הגנה של כ-60%** מפני מחלה תסמינית הנגרמת על ידי הווריאנט¹. כך, ממצאים אלו, מעלים כי הזן הדרום אפריקאי עלול להדביק מחדש מחלימים, אך **אפשר כי חיסונים עשוי להפחית מסיכון זה**.

7. ארגון הבריאות העולמי הזהיר לאחרונה כי **מדיווחים ראשוניים מדרום אפריקה**, מסתמן שמחלימים עלולים להידבק מחדש בווריאנט הדרום אפריקאי [21].

8. מעבר לכך, מוכרים **דיווחים ספורדיים** [3,8-9,23] נוספים על הדבקות חוזרות של מחלימים בזן הנ"ל, **לרבות בישראל**, ובתוך כך דווח על מקרה של **מחלים בצרפת שהדרדר למצב אנוש בהדבקתו החוזרת בזן**. כמו כן, דווח על **שישה מחלימים שנדבקו מחדש בזן זה, בחבל טירול שבאוסטריה**. עם

¹ יודגש כי החברה לא כללה את המחלימים בחישוב נתוני היעילות הסופיים של החיסון.

זאת, לפי שעה, ובהיעדר מידע נוסף, **קשה לקבוע את היקף ומידת חריגות התופעה.**

חיסון ככלי להפחתת סיכון ההדבקה החוזרת של מחלימים בווריאנט:

9. מספר מחקרי מעבדה (חלקם בנגיף חי אמיתי וחלקם בנגיף מהונדס מדמה) העלו לאחרונה כי **חרף** חששות מוקדמים², מתן **שתי מנות של חיסון פיזר** מייצר כייל נוגדנים גבוה מספיק **המאפשר ניטרול מוצלח** (בתנאי מעבדה) של הוריאנט הדרום אפריקני [6,18,22,24-25]. לאור ממצאים מעודדים אלו, לצד שימור מסתמן של **פעילות תאי T³** למול הזן [6], וכן לאור הנלמד **מביצועי חיסונים אחרים למול הזן בניסויים קליניים של חברות אחרות** (ובפרט J&J [26]), שנערכו בדרום אפריקה, **מוערך כי החיסון של פיזר יגן לכל הפחות, מפני מחלה קשה הנגרמת על ידי זן זה.**

10. באשר ל**מחלימים**, מחקרי מעבדה [6,15,22,29] מעלים כי **הם עשויים להזדקק למנת חיסון** (בודדת), על מנת להתמודד בהצלחה למול הוריאנט הדרום אפריקני. כך, ממחקרים אלו עלה כי **כייל הנוגדנים בדמם של מחלימים ככלל לא אפשר את ניטרול הווריאנט, אך לאחר מתן מנה בודדת של חיסון mRNA (חיסון פיזר או מודרנה) כייל הנוגדנים המנטרלים עלה פי 1000 והתאפשר ניטרול של זן זה.**

11. בהקשר זה, מספר **מחקרי מעבדה נוספים** (בארץ ובעולם) שפורסמו לאחרונה [10-14,27-28] העלו כי **חיסון של מחלימים במנה בודדת, משפר מאוד את התגובה החיסונית כנגד הנגיף בקרבם. כך, המחקרים הנ"ל הדגימו שחיסון מחלימים במנה בודדת של חיסון mRNA, מעלה את**

² זאת לאחר שחיסון Astrazeneca, בשתי מנות נמצא כלא יעיל במניעת מחלה קלה-בינונית הנגרמת מזן זה [19] וחיסוני החברות Novavax ו-J&J הדגימו יעילות מעט מופחתת במניעת מחלה תסמינית כנגדו. עם זאת, בכלל הניסויים, נשמרה רמת הגנה גבוהה מפני מחלה קשה, אשפוזים ותמותה. לפי שעה, חסרה קורלציה קלינית (בבני אדם) למועילות חיסון פיזר (המבוסס על טכנולוגיה אחרת לחלוטין) למול הזן הדרום אפריקאי, אך ממצאי ניסויי המעבדה בהקשר למשטר שתי מנות, כאמור, מעודדים ומוערך שהחיסון צפוי להגן, לכל הפחות, מפני מחלה קשה מהזן.

³ זרוע נוספת של מערכת החיסון, לצד נוגדנים, לה תפקיד משמעותי בלחימה בנגיפים.

כייל הנוגדנים אצלם לרמות הדומות (או אף גבוהות) לאלו של בלתי חשופים שחוסנו בשתי מנות, וכי למעשה, ניתן להסתפק לאור זאת, במנה בודדת באוכלוסיה זו.

12. **לאור הנתונים החדשים**, פרסמה רשות הבריאות הצרפתית (HAS) **המלצה לחסן מחלימים במנת חיסון בודדת**, בין **שלושה לשישה חודשים** לאחר ההחלמה. הרשויות בצרפת מעריכות שהתגובה החיסונית הקיימת לאחר החלמה דומה לזו המושגת לאחר מנת חיסון בודדת, **ולפיכך מתן מנת חיסון בודדת למחלימים צפוי להשיג את האפקט הרצוי** (המושג באמצעות מתן שתי מנות בשגרה, בבלתי חשופים). להבנתנו, צרפת היא המדינה הראשונה שיוצאת בהמלצה מסוג זה [16-17]. עם זאת, יזכר כי **בארה"ב, פרסם ה-CDC** (המרכז הלאומי האמריקאי לבקרת מחלות ולמניעתן) מסמך לפיו סטטוס החלמה איננו אמור להוות שיקול במתן חיסון mRNA וכי אין מניעה לחסן מחלימים, שכן **לא עלו חששות בטיחותיים בחיסון מחלימים בניסויים הקליניים לפיתוח חיסונים אלו** (שכללו מחלימים) [20].

13. שיקול נוסף שעשוי לתמוך בחיסון מחלימים הוא **החשש מתוצאה חיובית כוזבת בא-תסמיניים שאובחנו בעבר בטעות כחולי קורונה**. הגם שמדובר בסיכון מוגבל, מומלץ לעודד מחלימים שהיו א-תסמיניים להתחסן (לפחות במנה בודדת), **גם** מתוקף שיקול זה.

סיכום והמלצות:

14. **חיסון מחלימים:** נצברות ראיות (מעבדתיות וקליניות) לכך **שמחלימים מצויים בסיכון מוגבר להדבקה חוזרת בזן הדרום אפריקני** וייתכן שגם בזנים מוטנטיים נוספים הדומים לו, וזאת בפרט לעומת מחוסנים בשתי מנות פיזר (אשר לא נחשפו לנגיף), שמוערך כי **מוגנים** על ידי החיסון **לכל הפחות מפני מחלה קשה** הנגרמת על ידי זנים אלו. על מנת לצמצם סיכון זה, **מומלץ לחסן מחלימים לפחות במנה אחת**, כאשר מידע שנצבר לאחרונה מעלה כי

די במנת חיסון בודדת בכדי לשפר מאוד את התגובה החיסונית במחלימים.
להבנתנו, אין להסתפק בלאפשר זאת למחלימים החפצים בכך, אלא יש
לעודד מחלימים להתחסן עקב החשש להדבקתם החוזרת בווריאנטים,
שעלולה לסכן את בריאותם וכן לפגום ביכולת להכיל את המגיפה ברמה
הלאומית.

15. **בשל נוכחות הזן בארץ ותפוצתו הגוברת בעולם, וכן בשל הסיכון**
המסתמן להדבקה חוזרת של מחלימים בו (ובזנים נוספים דומים), מומלץ
לבצע ריצוף גנטי בכל מחלים ומחוסן בארץ אשר התגלה כי נדבקו או
חלו בקורונה. זאת, על מנת לבחון את החשד בהקשר לזן הדרום אפריקני
(ודומים לו) ולזהות מקרי תחלואה לשם קטיעת שרשראות הדבקה שמקורן בזן.

16. **לאור גוף המידע שנצבר, יש להקפיד ולוודא כי מירב המתחסנים בארץ**
(שאינם מחלימים) ישלימו כנדרש את קבלת המנה השנייה.

מקורות:

- [1] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.28.424451v1>
- [2] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.425021v1>
- [3] <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00121-z>
- [4] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250224v1>
- [5] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.427166v1>
- [6] <https://www.researchsquare.com/article/rs-226857/v1>
- [7] <https://www.novavax.com/sites/default/files/2021-02/20210202-NYAS-Novavax-Final.pdf>
- [8] <https://13news.co.il/item/news/domestic/health/coronavirus-mutation-1203598/>
- [9] <https://www.france24.com/en/france/20210212-covid-19-patient-in-france-critical-after-reinfection-with-s-african-variant>
- [10] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1>
- [11] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.01.21250923v1.full>
- [12] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v2>
- [13] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.03.21251078v1>
- [14] <https://www.ynet.co.il/health/article/Hy11exAf11O>
- [15] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.05.21251182v1>
- [16] <https://www.france24.com/en/france/20210212-france-recommends-single-vaccine-shot-for-people-who-have-had-covid-19>
- [17] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_-_synthese.pdf

- [18] <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01270-4>
- [19] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.10.21251247v1.full.pdf>
- [20] <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
- [21] <https://www.cnbc.com/2021/02/12/recovered-covid-patients-have-been-reinfected-with-new-virus-strains-who-says.html>
- [22] <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2821%2900226-9>
- [23] http://www.xinhuanet.com/english/europe/2021-02/18/c_139748574.htm
- [24] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2102017>
- [25] <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccines-variants-idUSKBN2AH2VG>
- [26] <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccines-johnson-j-idUKKBN2AO1LS>
- [27] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.23.21252230v1>
- [28] https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3786138
- [29] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532796>