

המחקר הגדול ביותר בנושא בטיחות חיסון הקורונה  
שערך מכון כללית למחקר בשיתוף אוניברסיטת הרווארד מתפרסם בכתב העת **New England Journal of Medicine**

- המחקר נערך על בסיס ניתוח נתונים אנונימיים של 2 מיליון מטופלי כללית.
- חלקו הראשון של המחקר בדק תופעות לוואי לאחר החיסון והשווה שכיחות של 25 תופעות לוואי פוטנציאליות בין מחוסנים ולא מחוסנים.
- חלקו השני של המחקר בדק תופעות לוואי לאחר הידבקות בנגיף הקורונה והשווה את השכיחות של אותן 25 תופעות לוואי בין אלו שנדבקו בקורונה ובין אלו שלא נדבקו בקורונה (כולם לא מחוסנים).

**מימצאים:**

- נצפו מעט תופעות לוואי לאחר החיסון לעומת שיעור גבוה של תופעות לוואי חמורות לאחר הידבקות בנגיף הקורונה בקרב לא מחוסנים.
- באשר לתופעות הלוואי שנקשרה לחיסון - דלקת שריר הלב: נצפו 2.7 מקרים עודפים לכל 100,000 אנשים מחוסנים לעומת 11 מקרים עודפים לכל 100,000 אנשים שנדבקו בנגיף הקורונה ולא היו מחוסנים.
- תופעות הלוואי הבאות: דלקת קרום הלב, הפרעות קצב, התקפי לב, שבץ, תסחיף ריאתי, קרישים בוורידים העמוקים ופגיעה חריפה בכליות - נצפו בשיעור גבוה יותר באנשים אשר נדבקו בקורונה, אך לא נמצאו מוגברות לאחר חיסון.

מכון כללית למחקר, בשיתוף עם חוקרים מאוניברסיטת הרווארד, ניתח את מאגר המידע של כללית, אחד ממאגרי המידע המשולבים הגדולים בעולם, על מנת לבחון את בטיחות חיסון פיזר (Pfizer/BioNTech BNT162b) נגד נגיף הקורונה.

המחקר מבוסס על ניתוח של מיליוני רשומות רפואיות אלקטרוניות אנונימיות, וזאת בשונה מעבודות שנעשו עד כה אשר בדקו את בטיחות החיסון על בסיס דיווח יזום על ידי אנשים מחוסנים - שלוקה בחסר. מחקר זה התמקד בתופעות לוואי שעלולות להתפתח בטווח הזמן הקצר עד הבינוני לאחר החיסון (עד 6 שבועות ממת החיסון הראשונה) והן בעלות משמעות קלינית. המחקר לא התמקד בסימפטומים מידיים שכיחים כגון אדמומיות ואי נוחות במקום ההזרקה או חום.

מחקר זה הוא הראשון שבדק מגוון רחב של תופעות לוואי, הן בקרב אנשים שחוסנו והן בקרב אנשים לא מחוסנים, שנדבקו בנגיף הקורונה, וזאת כדי לספק את ההקשר הדרוש להבנת ממצאי בטיחות החיסון. המחקר כלל למעשה שני ניתוחים נפרדים:

1. ניתוח תופעות הלוואי של החיסון: 884,828 אנשים מחוסנים בני 16 ומעלה הותאמו בקפידה מול 884,828 אנשים לא מחוסנים בהתבסס על קבוצה נרחבת של תכונות סוציו-דמוגרפיות, גיאוגרפיות ובריאותיות. אנשים אלו חולקו לשתי קבוצות המחקר (מחוסנים ולא מחוסנים) באופן דינמי בהתבסס על מצב החיסון המשתנה שלהם (כך לדוגמה, 235,541 אנשים עברו מקבוצת הלא מחוסנים לקבוצת המחוסנים במהלך המחקר). השיעור של 25 תופעות הלוואי נבדק בקבוצת

המחוסנים בששת השבועות לאחר קבלת מנת החיסון הראשונה והשווה לשיעורם בקרב הלא מחוסנים בתקופת מעקב דומה. ניתוח זה החל מה- 20 בדצמבר 2020, השקת מבצע החיסונים הלאומי של ישראל, ונמשך עד 24 במאי 2021.

בניתוח זה נמצא כי:

דלקת שריר הלב נמצאה קשורה באופן נדיר לחיסון: רק 2.7 מקרים עודפים לכל 100,000 אנשים מחוסנים. לעומת זאת, בקרב אנשים לא מחוסנים שנדבקו בקורונה נמצאו 11 מקרים עודפים של דלקת שריר הלב לכל 100,000 אנשים.

תופעות לוואי אחרות אשר נמצאו קשורות לחיסון היו: נפיחות של בלוטות הלימפה (לדוגמה – בבית השחי), תופעת לוואי קלה המהווה חלק מתגובה חיסונית סטנדרטית לחיסון: נמצאו 78 מקרים עודפים לכל 100,000 אנשים. דלקת התוספתן: נמצאו 5 מקרים עודפים לכל 100,000. שלבוקת חוגרת: נמצאו 16 מקרים עודפים לכל 100,000.

2. ניתוח תופעות הלוואי של הידבקות בקורונה: כדי לספק הקשר לממצאי בטיחות החיסונים לעיל, נערך ניתוח נפרד שהעריך את שיעורי אותן 25 תופעות לוואי בקרב 173,106 אנשים לא מחוסנים אשר נדבקו בנגיף הקורונה (לא מחוסנים), לעומת 173,106 אנשי ביקורת שלא נדבקו בנגיף הקורונה (גם הם לא מחוסנים). ניתוח זה התקיים החל מה- 1 במרץ 2020 (תחילת מגפת הקורונה בישראל) עד 24 במאי 2021.

בניתוח זה נמצא כי:

שיעורים גבוהים של מספר תופעות לוואי חמורות נמצאו לאחר הידבקות בנגיף הקורונה בקרב חולים לא מחוסנים. תופעות לוואי אלו כללו בין השאר:

- דלקת שריר הלב: כמפורט לעיל.
- הפרעות קצב לב: 166 מקרים עודפים ל-100,000.
- נזק לכליות: 125 מקרים עודפים ל-100,000.
- דלקת קרום הלב: 11 מקרים עודפים ל-100,000.
- תסחיף ריאתי: 62 מקרים עודפים לכל 100,000.
- קרישי דם בוורידים העמוקים: 43 מקרים עודפים ל-100,000.
- אוטם בשריר הלב: 25 מקרים עודפים ל-100,000.
- שבץ מוחי: 14 מקרים עודפים לכל 100,000.

כאמור לעיל, המחקר התמקד בתופעות לוואי שעלולות להתפתח בטווח הקצר עד הבינוני לאחר החיסון או ההדבקה בנגיף, תופעות בעלות משמעות קלינית. המחקר לא התמקד בסימפטומים מידיים שכחים כגון אדמומיות ואי נוחות במקום ההזרקה או חום. סימפטומים שהתרחשו בתוך 6 שבועות מהחיסון (שלושה שבועות לאחר כל מנת חיסון) הוגדרו כתופעת לוואי של החיסון אם הם התרחשו בתדירות גבוהה יותר בקרב הקבוצה המחוסנת בהשוואה לקבוצת הביקורת אשר הותאמה באופן פרטני לכל משתתף על בסיס רשימה נרחבת ביותר של תכונות סוציו-דמוגרפיות, גיאוגרפיות ובריאותיות, אשר נבחרו פרטנית בהתאם לכל תופעת לוואי נבדקת.

תוצאות מחקר זה, בהובלת החוקרים ד"ר נועם ברדה וד"ר נעה דגן ממכון כללית למחקר, מאמתות ומשלימות את הממצאים שדווחו בעבר של הניסוי הקליני של פיזר/ביונטק אשר כלל 21,720 אנשים מחוסנים, והיה מוגבל ביכולתו להעריך באופן מדויק ומקיף את בטיחות החיסונים. גודל המחקר הנוכחי מאפשר הערכה מפורטת יותר של בטיחות החיסון במגוון רחב יותר של תופעות לוואי לרבות תופעות נדירות יחסית.

"מחקר זה שופך לראשונה אור על תופעות הלוואי המשמעותיות של חיסון הקורונה. מכיוון שמדובר בזיהוי פאסיבי ואוטומטי של כל פניה לקבלת שירות רפואי, מדובר בהערכות מהימנות מאלו אשר פורסמו עד היום ונבעו מתייעוד פניה אקטיבית לדיווח על תופעות לוואי. המחקר גם מאפשר פרשנות רלוונטית יותר משום שהוא כולל גם תיאור של אותן תופעות לוואי אשר נגרמות מהדבקה טבעית בנגיף הקורונה.

המחקר מראה שוב עד כמה החיסון בטוח, ועד כמה החלופה של תחלואה 'טבעית' בנגיף הקורונה ללא חיסון מעמידה את האדם בסיכון משמעותי, כבד ושכיח הרבה יותר למחלה נלווית קשה – וכל זאת מעבר לסיכון הישיר עקב מחלת הריאות שגורם נגיף הקורונה וסיבוכיה הקשים.

לא מצאנו במחקר זה עדות לשכיחות עודפת לאחר חיסון של אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, או הפרעות בקצב הלב, או של הפרעות חמורות בקרישת הדם כמו קרישי דם בורידים העמוקים או תסחיף ריאתי, אבל כן מצאנו שכיחות עודפת משמעותית של תופעות אלה לאחר תחלואה 'טבעית' בנגיף הקורונה ללא חיסון. יוצאת דופן היא דלקת בשריר הלב - אשר אכן נמצאה בשכיחות עודפת בקרב מתחסנים, אולם שכיחותה העודפת לאחר הדבקה בקורונה ללא חיסון גבוהה משמעותית יותר. חשוב בנוסף לזכור שממצאים מיישראל כבר הדגימו שברוב המקרים של המקרים לאחר חיסון מדובר במחלה לא-קשה, אשר למעט מקרים בודדים לא הותירה נזק שיורי. במצב הקיים כיום, עם שיעורי שיא של תחלואה במדינת ישראל, המחקר מחדד את הצורך של מי שטרם התחסן לעשות זאת בדחיפות – כבחירה מושכלת לאור מידע מחקרי רחב היקף עם 'תו תקן' של העיתון המדעי המוביל בעולם. "אומר פרופ' רן בליצר, ראש מערך החדשנות בכללית.

"מחקר זה מפרט לראשונה את תופעות הלוואי המשמעותיות של חיסון הקורונה. מכיוון שמדובר בניתוח מקיף יותר המבוסס על רשומות רפואיות אלקטרוניות, מדובר בהערכות מהימנות יותר מאלו שפורסמו עד היום, שהסתמכו על מערכות דיווח פעיל מרצון", מסביר דר' דורון נצר, ראש אגף רפואה בקהילה אשר היה שותף למחקר.

פרופ' בן רייס, מנהל ה-Predictive Medicine Group בבית החולים לילדים של בוסטון ובית הספר לרפואה של הרווארד, אמר כי "עד כה אחד המניעים העיקריים של הססנות להתחסן היה חוסר מידע בנוגע לתופעות לוואי אפשריות של החיסון. מחקר יסודי זה מספק מידע אמין על בטיחות החיסונים, ואנו מקווים שיעזור לאלה שטרם החליטו לגבי החיסון". הוא הוסיף, "מי שהיסס עד כה להתחסן בשל חששות מתופעות לוואי נדירות - כגון דלקת שריר הלב - צריך להיות מודע לכך שהסיכון לאותה תופעת לוואי - דלקת שריר הלב - גבוה יותר בקרב אנשים לא מחוסנים שנבדקים בנגיף הקורונה".

פרופ' מארק ליפשיץ, מנהל המרכז לדינמיקת מחלות מדבקות ופרופסור בבית הספר לבריאות הציבור ע"ש T.H. Chan באוניברסיטת הרווארד, אומר: "אתגר גדול במחקרי בטיחות חיסון הוא לוודא שהמטופלים אותם אנו משווים על מנת לזהות את תופעות הלוואי דומים במאפייניהם האחרים. זה מאתגר במיוחד בעת מבצע חיסונים המתקדם כה מהר. מסד הנתונים יוצא הדופן של כללית מאפשר לתכנן מחקר הנותן מענה לאתגרים אלו באופן שנוסף בטחון במהימנות מסקנות המחקר".

המחקר מומן בחלקו על ידי תרומה מאיוון ופרנצ'סקה ברקוביץ' ומשפחתם שהוכרזה לאחרונה. "חיזוק שיתוף הפעולה המדעי בין הרווארד וכללית שהתאפשר על ידי שיתוף הפעולה על-שם משפחת ברקוביץ' כבר מניב פירות ונותן לנו טעימה לערך של מערכות הבריאות המתואמות לצרכי מחקר", אמר פרופ' אייזק כהנא, יו"ר המחלקה למידע רפואי ביורפואי בבית הספר לרפואה של הרווארד ומנהל משותף של מיזם שיתוף הפעולה על שם איוון ופרנצ'סקה ברקוביץ' יחד עם פרופסור בליצר. "מחקר זה הוא דוגמה מצוינת למה שאפשר להשיג באמצעות שיתופי פעולה מדעיים".

המחקר נערך על ידי:

ד"ר נועם ברדה, ד"ר נעה דגן, יתיר בן-שלמה, ד"ר אלדד קפטן, ד"ר ג'ייקוב וקסמן, רעות אוחנה ופרופ' רן בליצר ממכון כללית למחקר

ד"ר דורון נצר מחטיבת הקהילה של שירותי בריאות כללית

פרופ' מיגל הרנן ופרופ' מארק ליפשיץ מבית הספר לבריאות הציבור של אוניברסיטת הרווארד

פרופ' אייזק כהנא מהמחלקה לאינפורמטיקה ביורפואית בבית הספר לרפואה של הרווארד

פרופ' בן רייס מבית החולים לילדים בבוסטון ובית הספר לרפואה של הרווארד.