



חיסונים נגד נגיף הקורונה החדש SARS-CoV-2: מניסויים קליניים לשימוש באוכלוסייה

עדכון 5 לדצמבר 2021

חוקרים ראשיים

פרופ' ח'יתאם מוחסן

דואר אלקטרוני: kmuhsen@tauex.tau.ac.il

פרופ' יריב גרבר

דואר אלקטרוני: yarivg@tauex.tau.ac.il

חוקרת שותפה

גב' אן גצל

דואר אלקטרוני: anngecel@mail.tau.ac.il

החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת,

בית הספר לבריאות הציבור

הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר

אוניברסיטת תל אביב

נגיף הקורונה ממשיך להתפשט בעולם, על אף שיעור מחוסנים גבוה במדינות רבות. נראה כי התפשטות זו נובעת משילוב של התפשטות זנים חדשים של הנגיף, לצד ירידה בחסינות נרכשת מחיסונים נגד הנגיף. התפתחויות אלה הובילו לעדכון מדיניות החיסונים נגד קורונה, כולל החלטה על מנת דחף. בדוח זה, אנו סוקרים את המגמות העדכניות של תחלואה מקורונה, מועילות החיסונים נגד קורונה בשלב הבת-שיווקי, בכלל האוכלוסייה, ובתת-קבוצות באוכלוסייה בישראל, ודנים באתגרים חדשים בהתמודדות עם מגפת הקורונה.

מחקר יזום הנערך במסגרת מימון של המכון הלאומי לחקר שרותי הבריאות ומדיניות הבריאות

תוכן עניינים

פרק	עמוד
תמונת מצב של הקורונה בעולם	3
תמונת התחלואה והתמותה באוכלוסייה בישראל	4
מדיניות חיסונים נגד קורונה בישראל והשפעתה על התחלואה	6
מבצע החיסון הראשון נגד קורונה בישראל	6
מועילות החיסון נגד קורונה מסוג BNT162b2 בישראל	7
חיסון ילדים ומתבגרים בגילאי 12-15 שנים	8
ירידה בחסינות נרכשת מהחיסון BNT162b2 נגד קורונה ומבצע מתן מנת הדחף	9
חיסון ילדים בגילאי 5-11 שנים	11
הגבלות ומדיניות	12
מסקנות והמלצות למקבלי החלטות	15
ביבליוגרפיה	16

תמונת מצב של הקורונה בעולם

בחדש יוני 2021 נצפתה מגמת עליה עולמית במספר המאומתים היומי בנגיף הקורונה (SARS-CoV-2), בעיקר עקב התפשטות זן הדלתא של הנגיף. מחודש אוקטובר 2021 נצפתה עליה נוספת באירופה, ובנובמבר 2021 רואים מגמה דומה באמריקה, אפריקה ואגן האוקיאנוס השקט. לפי דיווחים לארגון הבריאות העולמי, עד כה נדבקו בנגיף הקורונה מעל 262 מיליון אנשים בכל העולם וכ-5.2 מיליון אנשים נפטרו מהמחלה¹. ממצאים אלה מעידים על המשך התפשטות מגפת הקורונה בעולם.

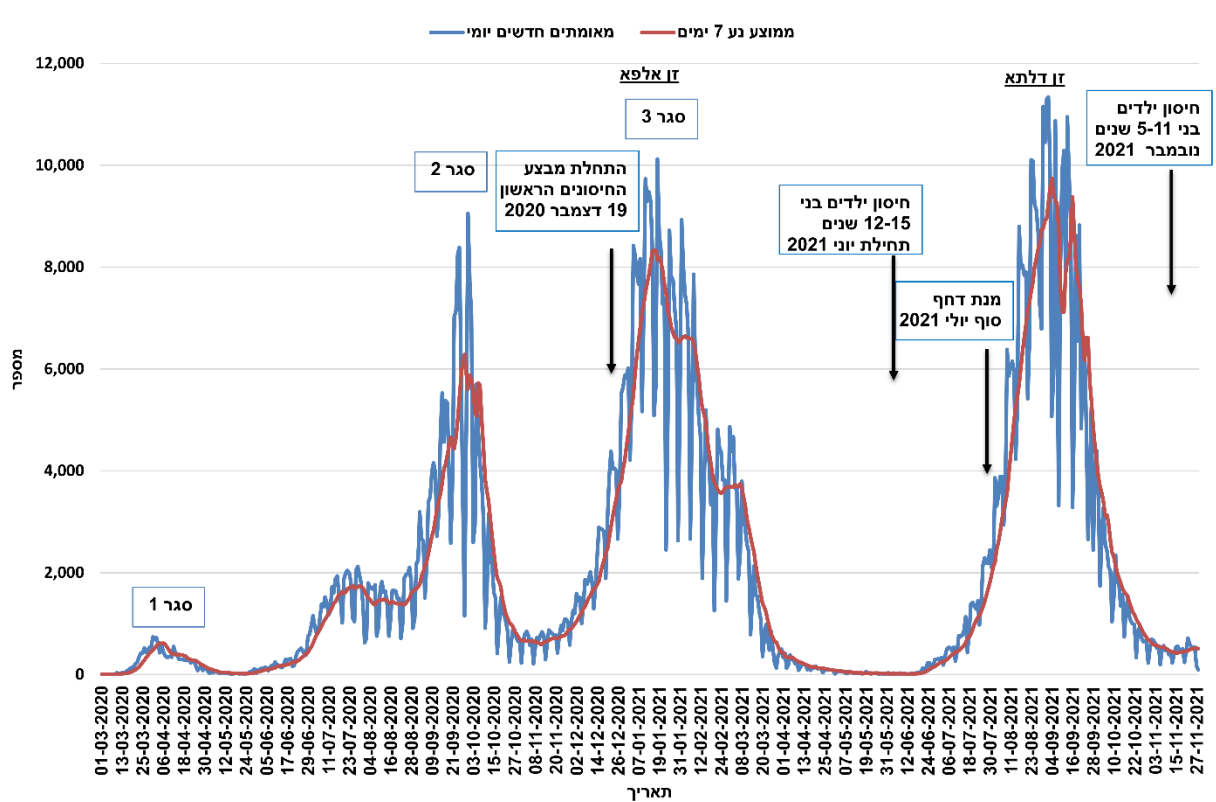
תרשים 1: מספר מקרים מאומתים של קורונה שדווחו לארגון הבריאות העולמי לפי שבוע ואזור¹



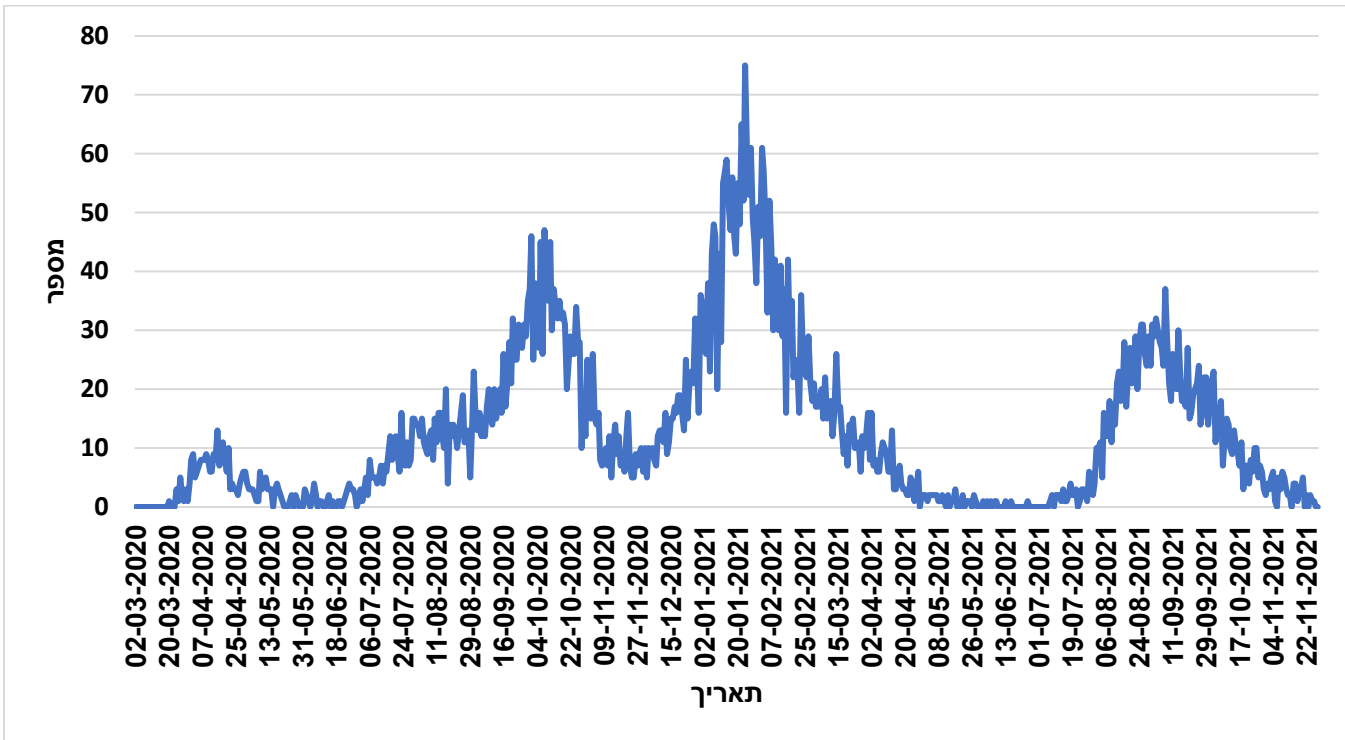
תמונת התחלואה והתמותה באוכלוסייה בישראל

מתחילת מגפת הקורונה בישראל ועד לסוף חודש נובמבר 2021, נדבקו בישראל 1.342 מיליון אנשים בנגיף הקורונה, מתוכם נפטרו 8184 אנשים.² לאחר חודשים של רמת תחלואה נמוכה בעקבות מבצע החיסונים הראשון נגד קורונה עם חיסון BNT162b2 של חברת Pfizer/BioNTech,^{3,4} הופיע גל תחלואה חדש, רביעי במספר, במהלך החודשים יולי עד ספטמבר 2021.² ניתן לייחס גל זה להתפשטותו של זן דלתא בישראל, ולירידה בחסינות הנרכשת מחיסון⁵⁻⁸. גל תחלואה זה דעך לאחר מבצע החיסון של מנת הדחף (מנה שלישית) של חיסון BNT162b2⁹ (תרשימים 2 ו-3).

תרשים 2: מספר מאומתים יומי של קורונה בבדיקת PCR בישראל, מרץ 2020 - נובמבר 2021²



תרשים 3: מספר נפטרים חדשים יומי – מרץ 2020-נובמבר 2021²



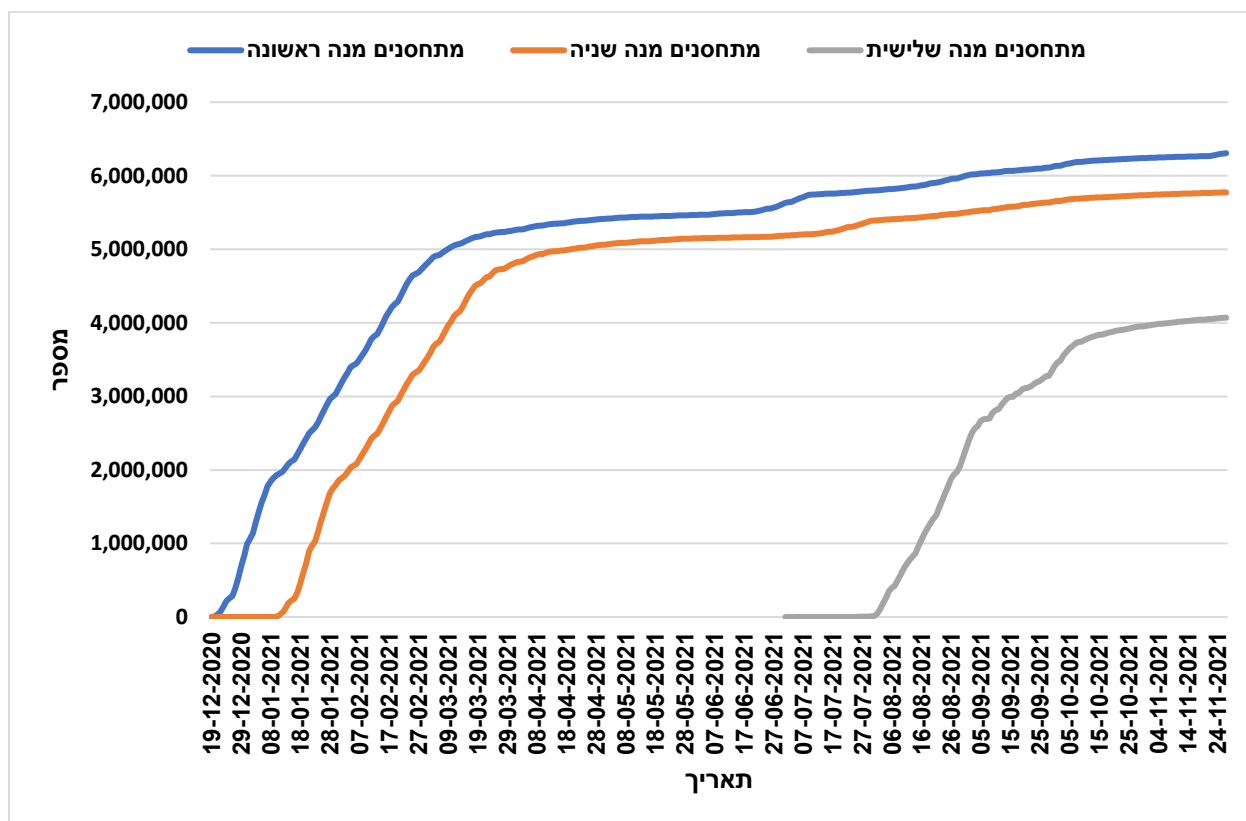
מדיניות חיסונים נגד קורונה בישראל והשפעתה על התחלואה - דצמבר 2020-נובמבר 2021

ישראל הייתה בין המדינות הראשונות שהכניסה את החיסון נגד קורונה, כאשר ב-19 לדצמבר החל מבצע החיסונים הראשון עם החיסון (Pfizer/BionTech) BNT162b2, שניתן תחילה בשתי מנות בהפרש של שלושה שבועות. תחילה תועדפו בני 60 שנים ומעלה, עובדי בריאות וחולים במחלות כרוניות, ובהמשך החיסון הוצע לכלל האוכלוסייה בגילאי 16 שנים ומעלה^{3,10,11}.

מבצע החיסון הראשון נגד קורונה בישראל

שיעור המתחסנים נגד קורונה עלה תוך זמן קצר לאחר התחלת מבצע החיסונים הראשון, ונכון לתחילת חודש מרץ 2021, כשהתחסנו במנה הראשונה והשנייה 72.9%-ו-52.9%, בהתאמה מקרב מבני 16 שנים ומעלה. במשך חודשים ישראל הייתה מדורגת ראשונה בשיעור המתחסנים, ומסוף חודש מרץ חלה האטה בקצב קבלת החיסון (תרשים 4).

תרשים 4: מספר מתחסנים מצטבר מכלל האוכלוסייה בישראל - דצמבר 2020 - נובמבר 2021²



ההצלחה של מבצע החיסונים מיוחסת לשילוב של מספר גורמים הקשורים למאפיינים הכלליים, למבנה מערכת הבריאות ולארגון/ניהול מדיניות החיסונים נגד קורונה בישראל^{10,12}. מבין מאפייניה הכלליים של המדינה שתורמו

להצלחת מבצע החיסונים נגד קורונה ניתן למנות את גודל האוכלוסייה הקטן, הרכב הגילאים הצעיר ושטח גאוגרפי קטן יחסית. לצד אלו, תשתיות לוגיסטיות וטכנולוגיות מתקדמות של ישראל, אפשרו טיפול מוצלח בתרכיב חיסוני רגיש הדורש אחסון בתנאי הקפאה עמוקה של מינוס 80 מעלות צלזיוס ושינועו למרכזי חיסונים שנפתחו בפריסה ארצית. מבין מאפייני מערכת הבריאות הכלליים, המבנה של משרד הבריאות כרגולטור שמתווה מדיניות חיסונים אחידה וברורה, בתמיכה של הוועדה המייעצת בתחום חיסונים ומחלות זיהומיות, הצוות לטיפול במגפות (צט"מ), יחד עם קופות החולים שהיו אחראיות על מתן החיסונים לאוכלוסייה, היה גורם משמעותי בהצלחת מבצע החיסונים הראשון.^{10,12} מידע על החיסון נגד קורונה הונגש לאוכלוסייה באמצעות הסברה, והחיסון עצמו הונגש באמצעות פתיחת מרכזי חיסון רבים, עם שעות קבלת קהל גמישות וארוכות, כולל מרכזי חיסון ניידים ביישובים עם אוכלוסייה עם היענות נמוכה לקבלת החיסון. המערכות הממוחשבות של קופות החולים, אפשרו תיעוד בזמן אמת של התחסנות האוכלוסייה, נתונים אשר זרמו למשרד הבריאות ומקבלי ההחלטות בזמן אמת, מה שתרם לקבלת החלטות מושכלת מבוססת עובדות. נתונים אלה שוקפו לציבור באופן מלא, הן בתקשורת העממית וברשתות חברתיות, וגם באתר אינטרנט ייעודי של משרד הבריאות. לצד כל גורמים אלו, פעילות משותפת עם ארגוני בריאות נוספים, תרמו להשגת שיעור מתחסנים גבוה מהר יחסית. לצד כל זה, הפעלת מדיניות התו הירוק, כנראה גם עודדה אנשים רבים לקבל את החיסון.^{10,12}

שיעור המתחסנים תחילה היה נמוך יותר בקרב האוכלוסייה הערבית ובקרב האוכלוסייה החרדית לעומת כלל האוכלוסייה בישראל^{11,13}, ובקרב צעירים לעומת מבוגרים. פערים אלו צומצמו עם ההתקדמות במבצע החיסונים הודות למאמצים להגיע לאוכלוסיות אלה, כולל פתיחת מרכזי חיסון ניידים, הסברה, וגיוס מנהיגים מאוכלוסייה לטובת הנושא, אם כי נותרו פערים בין קבוצות האוכלוסייה השונות בשיעור המתחסנים.

מועילות החיסון נגד קורונה מסוג BNT162b2 בישראל

מחקרים מישראל הדגימו את המועילות הגבוהה של שתי מנות החיסון BNT162b2 נגד קורונה. למשל מספר מחקרים בוצעו באוכלוסייה הכללית^{3,14-17} הראו מועילות של 90% או יותר במניעת זיהום מנגיף הקורונה, 94-98% במניעת זיהום סימפטומטי, 92% או יותר במניעת מחלה קשה מהנגיף ו-97% במניעת תמותה מקורונה. מחקרים שבוצעו בקרב עובדי בריאות^{18,19} הראו מועילות של שתי מנות חיסון של 84-89% במניעת זיהום כללי או אסימפטומטי. מחקרים אלו בוצעו בטווח הקצר לאחר קבלת החיסון, ובתקופה שבה זן אלפא היה דומיננטי בישראל³. במקביל להכנסת החיסון נגד קורונה בישראל, חלה ירידה בהיארעות המחלה, כולל בקבוצות גיל שלא קיבלו את החיסון. הדבר היה מלווה בפתיחה הדרגתית ופתיחה של המשק^{3,4}.

המועילות של החיסון הייתה נמוכה יותר כ-82% במבוגרים בגילאי 65 שנים או יותר ובאנשים עם סוכרת ומחלה קרדיוסקולרית, ובאלו עם דיכוי חיסוני המועילות הייתה 71%¹⁵. בחולים עם ממאירות המטולוגית שקיבלו חיסון נגד קורונה, נמצא סיכון גבוה פי 1.6 להידבקות בנגיף ופי 1.7 לפתח תסמינים בהשוואה למחוסנים שאין להם ממאירות המטולוגית²⁰. הסיכון לאשפוז עקב קורונה היה גבוה פי 3 בהשוואה לאנשים ללא סרטן המטולוגי²⁰.

מועילות ובטיחות החיסון נגד קורונה נבחנה גם בקרב נשים בהריון^{21,22} ונמצא שיעור נמוך של דיווח על תופעות לוואי לאחר קבלת החיסון, כאבי ראשי 0.1%, חולשה כללית 0.1%, כאשר לא דווחו תופעות לוואי קשות²¹. סיבוכים מיילדותיים בסמוך לקבלת החיסון נגד קורונה דווחו בשיעורים נמוכים בקרב נשים הרות שקיבלו את החיסון²³, אך לא היה הבדל מובהק בין נשים שקיבלו את החיסון לעומת נשים שלא קיבלו את החיסון²⁴. ההיארעות של הזיהום בקורונה הייתה נמוכה משמעותית בקרב נשים הרות שקיבלו את החיסון לעומת אלו שלא התחסנו, מועילות החיסון הוערכה על 88-96% בנשים הרות^{21,22,24}. רמות הנוגדנים מסוג IgG נגד נגיף הקורונה היו נמוכות בקרב נשים הרות שקיבלו את החיסון לעומת נשים שלא היו בהריון בעת קבלת החיסון, אם כי כל הנבדקות בשתי הקבוצות היו עם סרולוגיה חיובית²³.

ההערכה היא שמבצע החיסון הראשון נגד נגיף הקורונה הובילה לירידה משמעותית ודעיכה של גל התחלואה השלישי בישראל, וכי עד חודש אפריל 2021, מבצע זה מנע כ-158 אלף מקרים של זיהום בנגיף, כ-24 אלף אשפוזים עקב תחלואה בקורונה, מבין אלה כ-17 אלף מקרים של תחלואה קשה ו-5532 מקרה מוות מקורונה⁴.

חיסון ילדים ומתבגרים בגילאי 12-15 שנים

תוצאות מהניסוי הקליני עם החיסון BNT162b2 נגד קורונה בקרב 2260 ילדים בני 12 עד 15 שנים (1131 משתתפים קיבלו את החיסון ו-1129 קיבלו את הפלצבו) הראה פרופיל בטיחות טוב, כאשר מרבית תופעות הלוואי היו חולפות ובדרגות חומרה קלה עד בינונית, בעיקר כאבים באתר ההזרקה, עייפות, וכאבי ראש²⁵. לא היו מקרים של קורונה בקבוצת המחסונים ויעילות החיסון הוערכה על 100% בקבוצת גיל זו²⁵.

בתחילת חודש יוני 2021 משרד הבריאות בישראל אישר את מתן החיסון נגד קורונה לילדים בגילאי 12-15 שנים, בעקבות אישור מנהל המזון והתרופות האמריקאי (ה-FDA) וסוכנות התרופות האירופאית (EMA). האיגוד לרפואת ילדים והחוג הישראלי למחלות זיהומיות בילדים פרסמו נייר עמדה משותף התומך בחיסון בני 12-15 שנים²⁶. חיסון לילדים בגילאי 12-15 שנים נעשה בארצות נוספות כולל ארצות הברית, קנדה ומספר מדינות באירופה.

למרות שתחלואה קשה, אשפוזים ותמותה מקורונה שכיחים יותר במבוגרים לעומת צעירים, שיעורי היארעות גבוהים של הזיהום נרשמו בקבוצות הגיל הצעירות, כולל בילדים¹¹. בנוסף אשפוזים ותחלואה קשה מקורונה עלולים להופיע גם בקרב ילדים²⁷. כמו כן, ילדים ומתבגרים סובלים מתסמינים מתמשכים של זיהום בנגיף הקורונה. כך למשל ניתוח-על הראה שיעור המצאות גבוה שנע בין 15% עבור שלשולים עד 47% עבור עייפות לאחר מעקב חציוני של ארבעה חודשים בקרב מתבגרים וילדים²⁸. המצאות תסמינים ממושכים של קשיים קוגניטיבי וכאבי ראש בקרב ילדים ומתבגרים שחלו בקורונה הייתה מובהקת סטטיסטית, בהשוואה לילדים שלא חלו בקורונה²⁸. ממצאים אלה מצביעים על הצורך והחשיבות הרבה שיש למניעת ההדבקה בנגיף בילדים, כולל באמצעות חיסונים.

בנוסף, חיסון ילדים הינו הכרחי לבלימה והכלה של מגפת הקורונה. בהעדר התחסנותם של ילדים, ההזדבקה בנגיף קורונה תימשך באוכלוסייה, במיוחד הלא מחוסנת, תמשיך לסכן את הילדים הלא מחוסנים, וגם מבוגרים שלא יכולים לקבל את החיסון, או שהתחסנו אך מועילות החיסון בהם מופחתת.

מועילות שתי מנות של החיסון BNT162b2 הוערכה על 93% בקרב ילדים בני 12-15 שנים במניעת אשפוז מקורונה שנגרמה מזן הדלתא בארצות הברית.²⁹ מחקר שנעשה בישראל דיווח על מועילות של 91.5% נגד זיהום מקורונה בילדים בגילאי 12-15 שנים בתחילתו של גל התחלואה הרביעי, בתקופה שבה זן הדלתא היה דומיננטי.³⁰ מחקר נוסף בקרב בני 12-18 שנים, הראה מועילות של 93% נגד זיהום סימפטומטי עבור שתי מנות החיסון כעבור 7-21 ימים ממתן המנה השנייה.³¹

שיעור קבלת חיסון נגד קורונה בקרב בני 12-15 שנים לקראת סוף חודש נובמבר 2021 עומד על 58% עבור מנת החיסון הראשונה ו-48% עבור מנת החיסון השנייה (תרשים 5), בדומה לשיעורים בארצות הברית באותה העת (59% ו-49%, בהתאמה).³² ממצאים אלה מצביעים על הצורך בהעלאת שיעור המתחסנים בקבוצת גיל זו.

ירידה בחסינות נרכשת מהחיסון BNT162b2 נגד קורונה ומבצע מתן מנת הדחף

במסגרת ניטור מולקולרי הכולל ריצוף גנטי של נגיפי קורונה, נמצא כי זן הדלתא חדר לאוכלוסייה בישראל לקראת סוף חודש מאי-תחילת יוני 2021, ומהר מאוד הפך להיות הזן הדומיננטי במדינה, אשר נמצא ב-כ-98% מהדגימות שעברו ריצוף גנטי. זן הדלתא הפך לזן הדומיננטי במדינות רבות בעולם, ונמצא כי כושר הנטרול של זן זה באמצעות נוגדנים נגד נגיף הקורונה שנוצרו בעקבות זיהום טבעי או חיסון היה נמוך יותר בהשוואה לזן אלפא או לזן המקורי של הנגיף.^{33,34} מחקר שבוצע באנגליה הראה מועילות של 88.0% של שתי מנות חיסון מסוג BNT162b2 נגד מחלה שנגרמה מזן דלתא בהשוואה ל-93.7% נגד זן אלפא.³⁵ בארצות הברית נמצאה מועילות נמוכה בהרבה של 66% בתקופה של התפשטות זן דלתא בהשוואה ל-91% בתקופה שלפני התפשטות זן דלתא.³⁶

במקביל להתפשטותו של זן דלתא בישראל, החל גל תחלואה רביעי מקורונה בישראל, שנמשך עד לסוף אוקטובר 2021 (תרשימים 2 ו-3). עליה זו בתחלואה אירעה על אף כיסוי חיסוני גבוה (56% מכלל האוכלוסייה קיבלו שתי מנות חיסון) באותה העת. הזיהום בנגיף תועד בקרב לא מחוסנים וגם בקרב מחוסנים. בקבוצת המחוסנים הסיכון לזיהום עלה ככל שפרק הזמן שחלף מאז קבלת המנה השנייה היה ארוך יותר, מה שמעיד על ירידה בחסינות הנרכשת מהחיסון.^{5,6} ותורם להופעתו של גל תחלואה זה, לצד התפשטותו של זן הדלתא הרגיש פחות לחיסון.

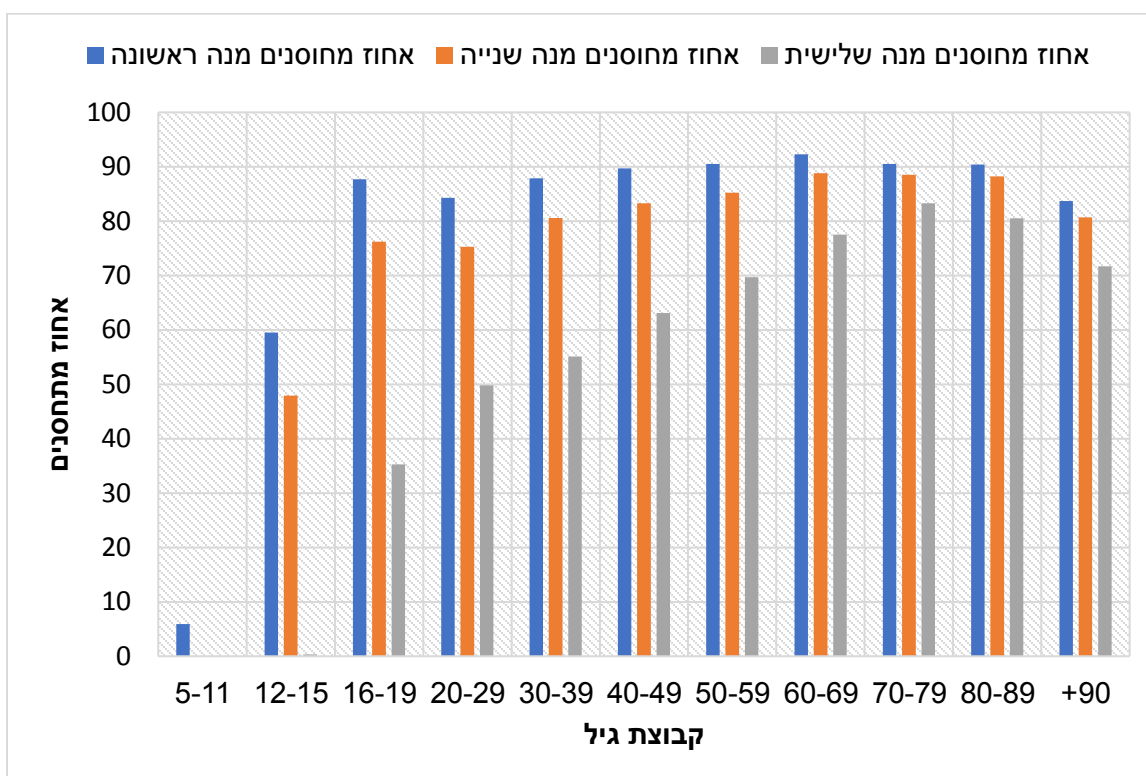
כדי להכיל את גל התחלואה הרביעי, ישראל הייתה המדינה הראשונה בעולם להכניס את מנת החיסון השלישית (דחף) של החיסון BNT162b2 בחודש יולי 2021. תחילה החיסון אושר לאנשים עם דיכוי חיסוני, ובהמשך לבני 60 שנים ומעלה, לפחות חמשה חודשים מקבלת מנת החיסון השנייה, ובאופן הדרגתי החיסון עם מנת הדחף הורחב לכלל האוכלוסייה בגיל 12 שנים או יותר.

נכון לסוף נובמבר, כ-4 מיליון אנשים קיבלו את מנת הדחף בישראל. שיעור קבלת מנת הדחף עלה עם העלייה בגיל, כאשר 70% או יותר מבני 50 ומעלה קיבלו את מנת הדחף (תרשים 5). המועילות של מנת הדחף כעבור 12 ימים או יותר לאחר מתן החיסון, הוערכה על כ-90% בקרב בני 60 או יותר כנגד זיהום בקורונה, בהשוואה למחוסנים מאותו גיל שקיבלו את מנת חיסון שנייה חודשים או יותר קודם לכן⁹. מחקר נוסף שבוצע בקרב מבוססים של קופ"ח כללית (גיל חציוני 52 שנים) הראה מועילות של 93% עבור קבלת מנת הדחף נגד אשפוז מקורונה אחרי שבעה ימים מקבלת החיסון (חציון זמן מעקב 13 ימים) בהשוואה לקבל שתי מנות חיסון, המועילות במניעת מוות הייתה 81%³⁷.

עם העלייה בשיעור המתחסנים במנת הדחף, חלה ירידה בתחלואה ותמותה מקורונה (תרשים 2). יש לציין כי בלימתו של גל זה, הצליחה ללא הפעלת אמצעים נוקשים כמו סגר.

בהסתכלות על שיעור המתחסנים במנת הדחף לפי קבוצות גיל בישראל (תרשים 5), ניתן לראות כי השיעור היה נמוך יותר בבני 16-39 שנים (30-50%) בהשוואה למבוגרים יותר, ולכן יש צורך בהתערבויות להעלאת שיעור המתחסנים במנת הדחף בצעירים, על מנת להפיק הגנה מקסימלית ברמת הפרט ולשמר את חסינות האוכלוסייה.

תרשים 5: אחוז המתחסנים בישראל לפי קבוצת גיל ומנת חיסון, דצמבר 2021²



בדומה לישראל, ובתמיכת מידע והוכחות שהתקבלו מהניסיון של ישראל עם החיסון במנת הדף, בספטמבר 2021 אישור מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) את מתן מנת הדחף של החיסון BNT162b2 כעבור ששה חודשים

או יותר מקבלת המנה השנייה, תחילה עבור קבוצות מסוימות (בני 65 שנים ומעלה, קבוצות בסיכון לתחלואה קשה, עובדי בריאות)³⁸. בהמשך ה-FDA הרחיב את הזכאות לקבלת מנת הדחף לכלל בני 18 שנים ומעלה. בתחילת אוקטובר המליצה הסוכנות האירופאית לתרופות (EMA)³⁹ על מתן מנת דחף לכל בני 18 ומעלה בחלוף ששה חודשים או יותר מקבלת מנת החיסון השנייה. מהלכים אלה מעידים על מעמדה המוביל והחלוציות של ישראל בניהול מגפת הקורונה ברמת עולמית.

גל התחלואה הרביעי בישראל הראה כי תתכן ירידה בחסינות נגד נגיף הקורונה הנרכשת מחיסון, וכי יש צורך בהמשך ניטור התחלואה מנגיף הקורונה, גם בקרב לא מחוסנים, זאת לצד המשך ניטור הופעת וחדירת זנים חדשים של הנגיף. ניטור סרולוגי ברמת האוכלוסייה יכול להוות כלי חיוני משלים המלמד על רמת החסינות באוכלוסייה ולתמוך בקבלת החלטות בנוגע להמשך מדיניות חיסונים נגד קורונה בישראל.

חיסון ילדים בגילאי 5-11 שנים

ניסויים קליניים שלב 2-3 עם החיסון BNT162b2 בקרב ילדים בגילאי שישה חודשים עד 11 שנים נערכים על ידי חברת פייזר/ביונטק⁴⁰. על סמך תוצאות של שלב 1 בקרב בני 5 עד 11 שנים, נבחר מינון מופחת לעומת מבוגרים ומתבגרים, של 10 מיקרוגרם שניתן בשתי מנות בהפרש של 21 ימים ביניהם, עבור קבוצת גיל זו. ניסוי קליני מבוקר שלב 2-3 שבוצע בקרב 1517 ילדים שקיבלו את החיסון ו-751 שקיבלו את הפלצבו הראה יעילות של 90.7% של החיסון נגד מחלה מקורונה כעבור שבועה ימים או יותר לאחר קבלת החיסון, כאשר משך המעקב החציוני היה 2.3 חודשים. תופעות הלוואי היו בדרגת חומרה קלה-בינונית שחלפו כעבור יום-יומיים, בעיקר כאב באתר ההזרקה. עייפות וכאבי ראש דווחו בשיעור נמוך מ-1%⁴⁰.

מנהל המזון והתרופות האמריקאי נתן אישור חירום לשימוש בחיסון BNT162b2 למניעת קורונה בבני 5 עד 11 שנים⁴¹. כמו כן, משרד הבריאות בישראל אישר את מתן החיסון נגד קורונה לילדים בקבוצת גיל זו. האיגוד לרפואת ילדים והחוג הישראלי למחלות זיהומיות בילדים פרסמו נייר עמדה משותף התומך בחיסון בני 5-11 שנים⁴². לאחרונה סוכנות התרופות האירופית (EMA) גם כן אישרה את מתן החיסון לבני 5-11 שנים⁴³.

עד כה חוסנו בארצות הברית כ-4.6 מיליון ילדים בני 5-11 שנים במנת החיסון הראשונה, שמהווים כ-2% מכלל הילדים בקבוצות גיל זו. בישראל מאז תחילתו של מבצע החיסונים נגד קורונה בישראל במחצית השנייה של חודש נובמבר, חוסנו במנה הראשונה עד כה כ-5.9% מהילדים בקבוצת גיל זו. המשך מתן חיסון נגד קורונה בילדים הינו חיוני, ראשית כדי למנוע הידבקות ותחלואה בקורונה בילדים וגם לבלימת המגפה וצמצום התפשטותה באוכלוסייה.

הגבלות ומדיניות

הנחיות משרד הבריאות בישראל

כדי לבלום את התפשטות התחלואה והתמותה מקורונה, עודכנו הנחיות התו הירוק בישראל בתאריך 29/11/2021. מתאריך זה, יהיה צורך להציג תו ירוק במקום סגור שבו 50 משתתפים ומעלה. התו הירוק יחול במתחמים פתוחים וסגורים, בכל כמות משתתפים מגיל שלוש שנים ומעלה, ותתאפשר כניסה רק עם תעודת מתחסן/מחלים או בדיקת קורונה שלילית. זה כולל אירועי תרבות וספורט, חדרי כושר, בריכות שחיה, מסעדות, ברים, בתי קפה, בתי קולנוע, מלונות, כנסיות, תערוכות, מוזיאונים, ספריות, מוסדות אקדמיים ובתי תפילה (מעל 50 משתתפים).

התו הירוק מונפק למי שקיבל מנת הדחף של החיסון נגד קורונה ועבר יותר משבוע ממתן החיסון, למי שקיבל שתי מנות חיסון ועבר יותר משבוע אחרי מתן מנה שנייה אך לא יותר מחצי שנה. מחלימים זכאים לתו ירוק שיהיה בתוקף עד חצי שנה מקבלת אישור ההחלמה.

בנוסף, חלה חובת עטית מסכות גם בחללים פתוחים בהתקהלות בת 100 אנשים ויותר.

בתאריך ה-30/11/2021 עודכנו הנחיות הבידוד לנכנסים לישראל מחו"ל. עבור מחוסנים החוזרים מחו"ל חובת ביצוע בדיקת קורונה מיד לאחר הנחיתה בנתב"ג, שלאחריה ייכנסו לבידוד ביתי לשלושה ימים. בכפוף לביצוע בדיקת PCR שנייה ביום השלישי שתוצאתה שלילית, יוכלו להשתחרר מבידוד. עבור לא מחוסנים החוזרים מחו"ל, תקופת הבידוד הביתי הינו לשבעה ימים, ובכפוף לביצוע בדיקת PCR שנייה ביום השביעי שתוצאתה שלילית, יוכלו להשתחרר מבידוד. במצב שבבדיקת ה-PCR השנייה מתקבלת תוצאה חיובית, יש להשלים בידוד מלא של 14 ימים.

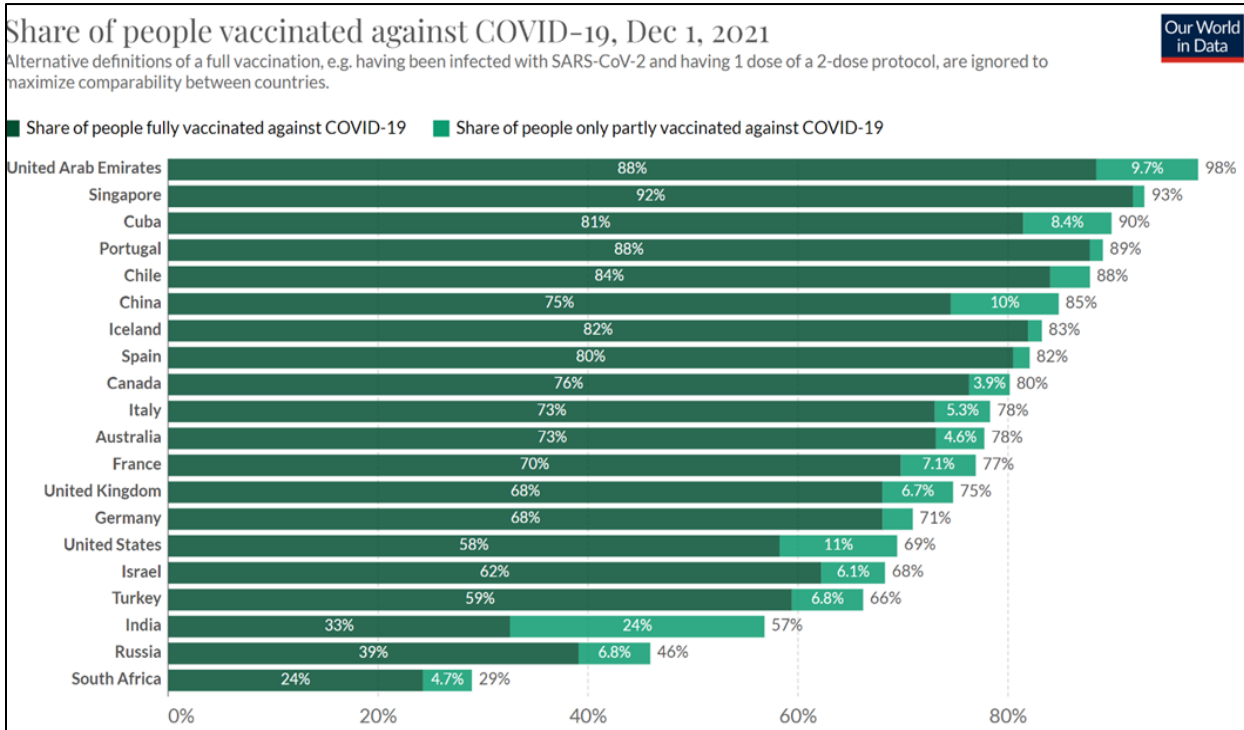
עבור ישראלים השבים ממדינות שהוגדרו כאדומות, לאחר ביצוע בדיקת ה-PCR בנתב"ג, הם יועברו לבידוד במלונית קורונה עד לקבלת תשובה שלילית, ולאחר מכן יועברו להמשך בידוד ביתי לשבעה ימים וביום השביעי יבצעו בדיקת PCR נוספת. בכפוף לתשובה שלילית בבדיקה השנייה, ישוחררו מבידוד.

ההחמרה בהנחיות הקשורות למבקרים/חוזרים מחו"ל הוכנסו בעקבות זיהוי מספר מאומתים הנושאים את הזן החדש אומיקרון, ומטרתן הגבלת התפשטותו באוכלוסייה בישראל.

חיסונים נגד קורונה, הגבלות ומדיניות במדינות אחרות בעולם

תהליך ההתחסנות נגד נגיף הקורונה תפס תאוצה בכל העולם (תרשים 6)⁴⁴, בעיקר במדינות עם הכנסה גבוהה.

תרשים 6: שיעור האוכלוסייה המחסנת נגד נגיף הקורונה – השוואה בין-לאומית⁴⁴



- באיסלנד, הנמנית בין המדינות האירופאיות עם האחוזים הגבוהים ביותר של מחוסנים בשתי מנות חיסון נגד נגיף הקורונה (82%), וזכאים לחיסון כל אדם מגיל 12 ומעלה. ישנה חובת עטית מסכות במקומות סגורים ובתחבורה הציבורית, וחובת שמירת מרחק של מטר אחד בין אדם לאדם. מותרות התקהלויות של עד 50 אנשים. התקהלויות עד 500 אנשים מותרת בהצגת בדיקת קורונה שלילית עד 48 שעות לפני האירוע. בני 15 שנים או פחות אינם חייבים בעטיית מסכות. חובת בידוד חלה רק על אנשים שאינם מחוסנים⁴⁵.
- בבריטניה, 68% מהאוכלוסייה מחוסנת בשתי מנות חיסון. זכאים לחיסון בני 12 שנים ומעלה. מנת דחף מומלצת מגיל 18 ומעלה, שישה חודשים או יותר לאחר קבלת מנת החיסון השנייה. ישנה חובת עטית מסכות בחנויות ובתחבורה הציבורית, ומומלצת עטית מסכות במוסדות החינוך מגיל שבע שנים ומעלה⁴⁶.
- בארצות הברית, 58% מהאוכלוסייה מחוסנת בשתי מנות חיסון, וזכאים להתחסן כל אדם מגיל חמש שנים ומעלה. מנת דחף מומלצת לבני 18 שנים ומעלה, בחלוף לפחות ששה חודשים מקבלת מנת החיסון השנייה. קיימת חובת עטית מסכות בתחבורה הציבורית ובתחנות כולל שדות תעופה, והמלצת עטית מסכות ושמירת מרחק במקומות ציבוריים סגורים החל מגיל שנתיים⁴⁷.

- בצרפת, 70% מהאוכלוסייה מחוסנת בשתי מנות חיסון, כאשר מומלץ לחסן מגיל 12 שנים ומעלה. יש חובת שמירת מרחק ועטית מסכות במקומות ציבוריים סגורים ובתחבורה הציבורית, וחובת עטית מסכות בחוץ במקומות בהם אין אפשרות לשמירת מרחק. בצרפת מונפקת "תעודת בריאות" (אישור התחסנות/מחלים), מגיל 12 שנים ומעלה. מדצמבר 2021, הפקת "תעודת הבריאות" תהיה מותנית בקבלת מנת הדחף⁴⁸.
- באוסטרליה, 73% מכלל האוכלוסייה מחוסנת בשתי מנות חיסון, כאשר החיסון מומלץ מגיל 12 שנים. מנת דחף מומלצת מגיל 18 שנים, לאחר שחלפו לפחות ששה חודשים מאז קבלת מנת החיסון השנייה. חובת עטית מסכות בתחבורה הציבורית. חובת עטית מסכות במקומות סגורים עבור אנשים שטרם קיבלו שתי מנות חיסון. המלצת עטית מסכות במקומות בהן לא ניתן לשמור מרחק. קיימת הוכחת התחסנות לכניסה לאירועים במקומות סגורים בהם 1,000 אנשים ומעלה⁴⁹.

מסקנות והמלצות למקבלי החלטות

1. התחלואה בקורונה ממשיכה להתפשט בעולם, כאשר בתקופה זו גל תחלואה משמעותי עובר על אירופה. קיימות לכך השלכות ישירות על מגפת הקורונה בישראל, במיוחד יבוא של זנים חדשים של הנגיף, כגון זן האומיקרון.
2. מנת הדחף של החיסון BNT162b2 מקנה מיגון בפני זיהום מזן הדלתא של נגיף הקורונה ותחלואה קשה מהנגיף, בחלוף שבוע ממתן החיסון.
3. משך החסינות הנרכשת מחיסון BNT162b2 לאחר מנת הדחף אינו ברור.
4. יש צורך בהמשך ניטור של ההיארעות של זיהום בקורונה גם בקרב מחוסנים, לזיהוי מוקדם של אירועי הדבקה ומצב של ירידה בחסינות האוכלוסייה.
5. יש צורך בהמשך ניטור מולקולרי מתקדם, הכולל ריצוף של נגיפי קורונה בדגימות ממעבדות קליניות, לזיהוי חדירה של זנים חדשים של הנגיף לאוכלוסייה בישראל ובחינה של הרלוונטיות הקלינית והאפידמיולוגית של זנים חדשים. יש לשים דגש על ניטור חדירה של זנים חדשים בקרב מבקרים או ישראלים החוזרים מחו"ל.
6. המשך הפעלת התו הירוק נדרשת לשמירה על אחוז גבוה של מתחסנים נגד קורונה באוכלוסייה.
7. אחוז המתחסנים הכללי במנת הדחף היה נמוך יחסית לעומת השיעור של קבלת שתי מנות החיסון. השיעור היה נמוך יותר בקרב אנשים מתחת לגיל 40 שנים לעומת מבוגרים יותר. זיהוי תת-קבוצות באוכלוסייה שנמנעות מקבל מנת הדחף של החיסון נגד קורונה, ובחינת גורמים הקשורים לכך יכולה לתרום לקידום ומיקוד מבצע החיסון עם מנת הדחף.
8. יש להמשיך בחיסון ילדים בגילאים 12-15 שנים נגד קורונה ולהרחיב את החיסונים בקרב בני 5-11 שנים, תוך מתן הסבר להורים על חשיבות החיסון בילדים ומתן מענה לשאלות והססנות של הורים בנוגע להחלטה לחסן את ילדיהם.
9. ניטור זיהומים חוזרים במחלימים כתלות בזמנים שונים אחרי תחלואה מתועדת על ידי בדיקת PCR וביחס למנות חיסון שקיבלו לאחר או לפני מחלה.
10. ניטור סרולוגי ברמת האוכלוסייה לחסינות נגד קורונה יכול להוות כלי משלים בהערכת ועיצוב מדיניות החיסונים נגד קורונה בישראל.

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://covid19.who.int/>. Published 2021. Accessed December 2, 2021.
2. נגיף הקורונה בישראל - תמונת מצב כללית. משרד הבריאות. <https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general>. Published 2021. Accessed November 28, 2021.
3. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397(10287):1819-1829.
4. Haas EJ, McLaughlin JM, Khan F, et al. Infections, hospitalisations, and deaths averted via a nationwide vaccination campaign using the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Israel: a retrospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2021. S1473-3099(21)00566-1
5. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 Months. *N Engl J Med*. 2021. NEJMoa2114583. doi: 10.1056/NEJMoa2114583.
6. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med*. 2021. NEJMoa2114228. doi: 10.1056/NEJMoa2114228.
7. Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, et al. Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine. *Nat Commun*. 2021;12(1):6379.
8. Thomas SJ, Moreira ED, Jr., Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 months. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1761-1773.
9. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021. 385(15):1393-1400.
10. Muhsen K, Cohen D. COVID-19 vaccination in Israel. *Clin Microbiol Infect*. 2021. 27(11):1570-1574.
11. Muhsen K, Na'aminh W, Lapidot Y, et al. A nationwide analysis of population group differences in the COVID-19 epidemic in Israel, February 2020–February 2021. *Lancet Reg Health - Eur*. 2021;7:100130.
12. Rosen B, Waitzberg R, Israeli A. Israel's rapid rollout of vaccinations for COVID-19. *Isr J Health Policy Res*. 2021;10(1):6.
13. Ber I, Lerman Y, Muhsen K. The need for reducing disparities in Sars-Cov-2 Immunization: the ultraorthodox and Arab populations in Israel. *Harefuah*. 2021;160(5):285-290.
14. Chodick G, Tene L, Patalon T, et al. Assessment of effectiveness of 1 dose of BNT162b2 vaccine for SARS-CoV-2 infection 13 to 24 days after immunization. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2115985.
15. Chodick G, Tene L, Rotem RS, et al. The effectiveness of the two-dose BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clin Infect Dis*. 2021. ciab438. doi: 10.1093/cid/ciab438
16. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-1423.

17. Glatman-Freedman A, Bromberg M, Dichtiar R, Hershkovitz Y, Keinan-Boker L. The BNT162b2 vaccine effectiveness against new COVID-19 cases and complications of breakthrough cases: A nation-wide retrospective longitudinal multiple cohort analysis using individualised data. *EBioMedicine*. 2021;72:103574.
18. Muhsen K, Maimon N, Mizrahi A, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine against acquisitions of SARS-CoV-2 among health care workers in long-term care facilities: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021. ciab918. doi: 10.1093/cid/ciab918
19. Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al. Association between vaccination with BNT162b2 and incidence of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infections among health care workers. *JAMA*. 2021. 325(24):2457-2465
20. Mittelman M, Magen O, Barda N, et al. Effectiveness of the BNT162b2mRNA Covid-19 vaccine in patients with hematological neoplasms. *Blood*. 2021. blood.2021013768. doi: 10.1182/blood.2021013768
21. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA*. 2021. 326(8):728-735
22. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med*. 2021;27(10):1693-1695.
23. Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(3):450-456.
24. Bleicher I, Kadour-Peero E, Sagi-Dain L, Sagi S. Early exploration of COVID-19 vaccination safety and effectiveness during pregnancy: interim descriptive data from a prospective observational study. *Vaccine*. 2021;39(44):6535-6538.
25. Frenck RW, Jr., Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239-250.
26. נייר עמדה מטעם האיגוד לרפואת ילדים והחוג הישראלי למחלות זיהומיות בילדים. חיסון בני 12-15 שנים בחיסון *Pfizer-BioNTech BNT162b2* כנגד COVID-19. פורסם אוןליין <https://www.pediatrics.org.il/images/covid-vaccine-youth.pdf>
27. Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, et al. Hospitalizations associated with COVID-19 among children and adolescents - COVID-NET, 14 States, March 1, 2020-August 14, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(36):1255-1260.
28. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2021. S0163-4453(21)00555-7
29. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA vaccination against COVID-19 hospitalization among persons aged 12-18 years - United States, June-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(42):1483-1488.
30. Glatman-Freedman A, Hershkovitz Y, Kaufman Z, Dichtiar R, Keinan-Boker L, Bromberg M. Effectiveness of BNT162b2 vaccine in adolescents during outbreak of SARS-CoV-2 Delta variant infection, Israel, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(11):2919-2922.
31. Reis BY, Barda N, Leshchinsky M, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against Delta variant in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2101-2103.

32. CDC. Demographic Trends of People Receiving COVID-19 Vaccinations in the United States. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccination-demographics-trends>. Published 2021. Accessed December 1, 2021
33. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596(7871):276-280.
34. Lustig Y, Zuckerman N, Nemet I, et al. Neutralising capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel. *Euro Surveill*. 2021;26(26).
35. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585-594.
36. Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, Thiese MS, Tyner H, Ellingson K. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among frontline workers before and during B.1.617.2 (Delta) variant predominance - eight U.S. locations, December 2020-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(34):1167-1169.
37. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*. 2021. 398(10316):2093-2100.
38. FDA. FDA authorizes booster dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for certain populations. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations>. Published 2021. Accessed October 4, 2021.
39. EMA. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>. Published 2021. Accessed October 10, 2021.
40. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med* 2021. NEJMoa2116298. doi: 10.1056/NEJMoa2116298
41. FDA. FDA authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine for emergency use in children 5 through 11 years of age. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>. Published 2021. Accessed December 2, 2021.
42. יר עמדה מטעם האיגוד לרפואת ילדים והחוג הישראלי למחלות זיהומיות בילדים. חיסון ילדים בגיל 5 עד 11 שנים בחיסון Pfizer-BioNTech BNT162b2 כנגד COVID-19. פורסם אוןליין: https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vpb-10112021/he/files_publications_corona_children-vaccine-position-paper-112021.pdf
43. EMA. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>. Published 2021. Accessed December 2, 2021.
44. Our World in Data: Coronavirus (COVID-19) vaccinations. . <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Published 2021. Accessed December 2, 2021.
45. COVID-19. The Directorate of Health and The Department of Civil Protection and Emergency Management. Iceland 2021. <https://www.covid.is/english> Published 2021. Accessed August 15, 2021.

46. GOV.UK. Coronavirus (COVID-19). . <https://www.gov.uk/coronavirus> Published 2021. Accessed December 2, 2021.
47. CDC. COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Published 2021. Accessed December 2, 2021.
48. GOUVERNEMENT. Coronavirus. France. <https://www.gouvernement.fr/en/coronavirus-covid-19>. Published 2021. Accessed December 2, 2021.
49. GOVERNMENT. COVID-19 Australia. <https://www.nsw.gov.au/covid-19> Published 2021. Accessed December 2, 2021.