

בלמ"ס

26.1.2021

נייר עמדה: חוסר המהימנות בשימוש בבדיקות סרולוגיות להערכת חסינות כנגד COVID-19

ד"ר טל ברוש, מנהל היחידה למחלות זיהומיות, בית החולים אסותא אשדוד
בשם הצוות לטיפול במגיפות, משרד הבריאות

תמצית המסמך:

על פי הנתונים הקיימים כיום, בבדיקות סרולוגיות להימצאות נוגדנים כנגד נגיף SARS-CoV-2 עדיין אינן כלי אמין ומתוקף לקביעת רמת ההגנה כנגד הדבקה, לא לאחר החלמה ממחלה ולא לאחר קבלת חיסון. אי לכך לא מומלץ להשתמש בבדיקות אלו למעקב אחר קבלת חיסון, אלא כחלק ממחקר רפואי. כמו כן לא מומלץ להשתמש בבדיקות סרולוגיות לאחר החלמה ממחלת COVID-19 על מנת לבחון האם אדם בסיכון להדבקה חוזרת.

בדיקות סרולוגיות להימצאות נוגדנים כנגד נגיף SARS-CoV-2 קיימות במעבדות רבות בישראל, וברובן מתבססות על מערכות מתוקפות היטב. הבדיקות מתחלקות לשני סוגים:

- א. בדיקות המודדות נוגדנים כנגד S protein, אשר הימצאותם מעידה על הדבקה בנגיף (החל מהשבוע השני להדבקה) או על תגובה לחיסון מבוסס על חלבון זה, כדוגמת החיסונים של פיזר ומודרנה. בדיקות אלו כוללות, בין השאר, את מערכת Liason SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (DiaSorin), ואת Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S (Roche).
- ב. בדיקות המודדות נוגדנים כנגד N protein, אשר הימצאותן מעידה על הדבקה בנגיף (החל מהשבוע השני להדבקה), אך לא על תגובה לחיסון. בדיקות אלו כוללות, בין השאר, את מערכת Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 (Roche), ואת מערכת Architect SARS-CoV-2 IgG (Abbott).

תוצאות בדיקות סרולוגיות שונות ניתנות בערכים שרירותיים שונים. אי לכך לא ניתן להשוות תוצאות בין בדיקות משיטות שונות.

לכל אחת מן הבדיקות הנ"ל רגישות וסגוליות, אשר תוקפו בעבר ע"י משרד הבריאות. לרוב הבדיקות סגוליות גבוהה, אך נמוכה מ-100% (למעט הבדיקה הסרולוגית של Roche). לפי הנחיות משרד הבריאות, וע"פ המלצות הצט"מ, ניתן להשתמש בבדיקה סרולוגית לאבחנה של הדבקה בנגיף, גם ללא תיעוד של הדבקה באמצעות PCR כאשר שתי בדיקות סרולוגיות בשתי שיטות שונות הן חיוביות (לרוב בדיקת Abbott ובדיקת DiaSorin), או בדיקה אחת חיובית עם סגוליות של 100% (בדיקת Roche). **לפיכך ניתן להגדיר אדם כמחלים מ-COVID-19 על סמך בדיקות סרולוגיות – בכפוף לפרוטוקול בדיקה זה. למרות זאת, לא מומלץ לבצע בדיקה סרולוגית ללא סיבה מיוחדת רק על מנת לזהות אדם כמחלים לפני מתן חיסון.**

יש להדגיש, כי מאחר שבדיקות סרולוגיות לצורך קביעת סטטוס "מחלים" כוללות נוגדנים כנגד N, לא ניתן להשתמש בפרוטוקול זה להערכת קיום נוגדנים לאחר חיסון.

בלמ"ס

לא קיים שימוש אחר מתוקף ומאושר לבדיקות סרולוגיות. לפיכך - השימוש בהן להערכת מוגנות של אדם בפני הדבקה הוא ספקולטיבי ואינו מבוסס על נתונים, ואין מקום או הצדקה קלינית להציע אותו לציבור (לא אחרי מחלה ולא לפני או אחרי חיסון), אלא למטרות מחקר - והכל כפי שיוסבר להלן:

הערכת מוגנות מחלימים בפני הדבקה

בחודשים הראשונים לפנדמיה פורסמו מחקרים רבים שתיארו את הדעיכה של נוגדנים כנגד הנגיף במחלימים, כפי שנמדד בבדיקות סרולוגיות מסחריות שונות. מאידך, עבודות מחקר יסודיות בהמשך בחנו את התגובה החיסונית של מחלימים והדגימו ממצאים הפוכים. רמות anti-S and anti-N IgG במחלימים נותרו יציבות לאחר 4 חודשים במעקב אורכי באיסלנד (Gudbjartsson DF et al, NEJM 2020;383); רמות נוגדנים מנטרלים נותרו יציבות למשך 5 חודשים במחקר אורכי בניו יורק (Wadjnber A, Science 2020); כמות תאי B-memory המשיכה לעלות גם 8 חודשים אחרי החלמה ובנוכחות ירידה ברמת הנוגדנים במחקר אורכי באוסטרליה (Hartley GE, Science Immunology 2020); במחלימים ללא נוגדנים מדידים נמצאו תגובות T cell חזקות וספציפיות לנגיף במספר מחקרים (Sekine T, Cell 2020; Schwarzkopf S, Emerg Infect Dis 2020). אוסף מחקרים אלו, ואחרים, מעידים על תגובה אימונולוגית חזקה, רחבה וארוכת טווח כנגד הנגיף.

בנוסף, למרות עדות ברורה למקרים של הדבקה חוזרת בנגיף, כולל כאלו שהוכחו בצורה מובהקת ע"י ריצוף מלא של הנגיפים השונים משתי ההדבקות, הרי שבחיים הקליניים היומיים התופעה מסתמנת כנדירה מאוד. מחקר בודד שניסה לאמוד את שכיחות התופעה בכ- 12,000 עובדי בריאות שנבדקו פעמים רבות במשך מספר חודשים, הדגים שלא היו בכלל הדבקות תסמיניות בקרב עובדים עם עדות להדבקה בעבר, והיארעות הדבקות א-תסמיניות (בבדיקות סקר) היתה כ- 11% יחסית לכאלו שלא נדבקו בעבר (Lumley SF, NEJM 2020). אם ניקח את האוכלוסייה הישראלית עם הדבקה מאומתת עד סוף ספטמבר, יותר משלושה חודשים אחורנית (כ- 250,000 חולים), ונניח שרמת המוגנות שלהם מהדבקה חוזרת תסמינית היא רק 95%, הרי שהיו לפחות 12,000 מחלימים בסיכון להדבקה חוזרת. בקהילות עם שיעור הארעות גבוה, היינו צפויים לזהות מספר רב של נדבקים, תופעה שלא היתה נעלמת בקלות מהתצפית הקלינית היומיומית. תופעות נרחבות של הדבקה חוזרת גם לא דווחו ממקומות אחרים בעולם. אי לכך סביר להניח שהחלמה מ-COVID-19 מביאה לרמת הגנה גבוהה וממושכת ואולי אף טובה מהמוקנית ע"י החיסון.

בשלב זה, אין בידינו נתונים המדגימים כי רמת נוגדנים, כפי שנמדדת במערכות המסחריות השונות, מבדילה בין מחלימים מוגנים לכאלו שאינם מוגנים. הנתונים האימונולוגיים שצויינו לעיל מראים כי מרכיבים שונים של מערכת החיסון ממשיכים להיות פעילים גם בהעדר כייל מדיד של IgG לחלבוני הנגיף. הגנה מפני זיהומים חוזרים לאחר מחלה בהיעדר רמת נוגדנים הניתנת למדידה אינה חריגה ותוארה בזיהומים נגיפיים אחרים כמו אבעבועות רוח או חצבת.

לאור זאת אנו ממליצים שלא להסתמך על בדיקות סרולוגיות מסחריות שונות לקביעת עצם החסינות ומידת החסינות של מחלימים, מפני הדבקה חוזרת, ואף לא כהתוויה או כהתווית נגד - למתן חיסון למחלימים. אדם שהוגדר מחלים נחשב מחוסן גם אם יש בידו תוצאה סרולוגית שלילית. מומלץ לא לבצע בדיקות סרולוגיות בקרב מחלימים.

חריג לכך עשוי להיות מוצדק במקרה שהאבחנה המקורית של COVID-19 במחלים ספציפי חשודה כאבחנה חיובית-כוזבת (בעיקר כאשר בדיקת PCR חיובית או חיובית גבולית בודדת, ללא תסמינים וללא הקשר אפידמיולוגי מתאים, כמו למשל בסקר). במקרים כאלו בדיקה סרולוגית חיובית מעידה על הדבקה, אך בדיקה

בלמ"ס

שלילית יכולה רק לתמוך (אך לא לאשר) שיתכן ולא היתה הדבקה - ולכן אולי אותו "מחלים" אינו מוגן ויש לחסנו, בפרט אם הוא נמצא בקבוצת סיכון.

הערכת מוגנות במחוסנים

שני החיסונים הנמצאים בשימוש בארץ נבדקו במחקרים קליניים מבוקרים וגדולים, אשר הצביעו על יעילות של כ- 95% במניעת מחלת COVID-19 תסמינית (Polack FP, NEJM 2020; Baden LR, NEJM 2020). מחקרים אלו התבססו על נתונים אימונולוגיים טובים ממחקרי Phase 1-2 שקדמו להם, שהדגימו יצירת נוגדנים ותגובות תאיות במחוסנים (Jackson LA, NEJM 2020; Mulligan MJ, Lancet 2020; Walsh EE,) (NEJM 2020; Sahin U, Nature 2020). ממחקרי phase 3 של שתי החברות ידוע על כ- 5% כשלון בהגנה המוקנית ע"י החיסון, אולם לא ידוע האם מקרים אלו היה עקב הבדל בתגובה הנוגדנית של אותם מתנדבים. לפיכך, לא ניתן בשלב זה לדעת האם יצירה או אי-יצירה של נוגדנים במתחסנים, בהכרח קשורה להצלחתו של החיסון. כמו כן, בשלב זה לא ידוע מה הקשר בין כייל הנוגדנים כפי שנבדק ע"י מערכות בדיקה מסחריות שונות, לבין רמת המוגנות של אדם. במילים אחרות, טרם הוגדרו correlates of protection למחלת COVID-19.

לפיכך אנו ממליצים שלא להציע ולא לבצע בדיקות סרולוגיות למתחסנים לבדיקת כייל הנוגדנים והערכת רמת המוגנות שלהם בפני הדבקה, אלא אך ורק במסגרת של מתקר קליני מאושר.

כמו כן, בשלב זה, אין המלצה לחסן במנות נוספות אדם שלא נמדדו אצלו נוגדנים לאחר קבלת המנה השנייה של החיסון.

הנחות היסוד העומדות בבסיס ההמלצות במסמך זה ימשיכו להיבחן על ידי הצוות לטיפול במגיפות לאור ממצאים מדעיים שיפורסמו בהמשך.