

יום ראשון 03 ינואר 2021

המלצות האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויל"ד למתן חיסון ל- COVID-19 למטופלים עם מחלות כליה אוטואימוניות או הנוטלים תרופות המדכאות את המערכת החיסונית.

התחלואה העולמית מ-COVID-19 הובילה לפיתוח מואץ של חיסונים על ידי מספר חברות בטכנולוגיות שונות. החברות Moderna-ו Pfizer-BioNTech פיתחו כל אחת חיסון המבוסס על טכנולוגית mRNA המקודד את הגליקופרוטאין של ה-COVID-19 spike. החברות ביצעו ניסויי מחקר פאזה 1\2 ופאזה 3 שבעקבותיהם קיבלו אישור חרום למתן החיסון על ידי ה- CDC Advisory Committee on Immunization Practices בארה"ב.

בהתייחסות לאוכלוסיות המטופלים עם מחלות כליה על רקע Immune Inflammatory Diseases או מטופלים עם מחלות כליה אשר נוטלים תרופות המדכאות את מערכת החיסון, נדון במספר סוגיות:

1. האם הזיהום COVID-19 שכיח יותר בקרב מטופלים אלה?
2. האם המחלה חמורה יותר בקרב מטופלים אלה?
3. מהם הסיכונים האפשריים במתן החיסון למטופלים אלה?

1. האם השכיחות של COVID-19 מוגברת בקרב מטופלים אלה ?

המידע הקיים בנושא מופק לרוב מסדרות של תיאורי מקרה, ומתוך registries שהוקמו על מנת לזהות אוכלוסיות ספציפיות. אולם יתכן וקיים bias היות ומקרים קשים יותר מגיעים לבתי החולים ואילו מקרים קלים שמטופלים בבית, ללא התערבות רפואית, אינם מדווחים. מחקר ספרדי שסקר את התחלואה ב-7 מרכזים רפואיים לא הראה עליה בשכיחות COVID-19 בקרב 2253 חולי זאבת (1). לעומת זאת, שאלון שנשלח באיטליה ל-417 חולי זאבת הצביע על עליה מתונה בשכיחות COVID-19 לעומת האוכלוסיה הכללית (2). בסקירה על חולים המטופלים בתרופות אימונוסופרסיביות ממשפחת anti-CD20 לא נמצאה עדות לתחלואת-יתר (3). כן נמצא שטיפול קודם בקורטיקוסטרואידים היה כרוך בסיכון מוגבר לזיהום ב-COVID-19. סקר גדול מאד באיטליה השווה 20,364 חולים עם COVID-19

לקבוצת ביקורת של 34,697 אזרחים ללא COVID-19 ולא מצא אסוציאציה בין נוכחות מחלה אוטואימונית – כולל זאבת – לבין הדבקה ב-COVID-19 (4).

לסכום : הסיכון להידבקות ב-COVID-19 בקרב מטופלים אלה הינו דומה או מעט מוגבר לעומת האוכלוסייה הכללית.

2. האם המהלך של COVID-19 בקרב מטופלים אלה חמור יותר ?

במחקר שמתבסס על בסיס נתונים של ה- International Registry of COVID infection in glomerulonephritis (IRoc-GN) זהו 40 מטופלים עם גלומרולונפריטיס ממרכזים בצפון אמריקה ובאירופה (5), אשר הושוו ל-80 חולים עם COVID-19 אך ללא גלומרולונפריטיס. מירב החולים אושפזו; מטופלים עם גלומרולונפריטיס חוו תמותה מוגברת לעומת הבקורת (15% לעומת 5%) ושכיחות-יתר של התפתחות אי ספיקת כליות חדה (39% לעומת 14%). התמותה המוגברת היתה באסוציאציה למחלת ריאות קודמת, ו-BMI גבוה יותר. התסמינים הנפוצים היו חום, חולשה, מיאלגיה ואנורקסיה. בדיקות מעבדה הדגימו ערכים נמוכים יותר של המוגלובין, אלבומין ולימפוציטים מאשר בקבוצת הבקורת (5). טיפול אימונוסופרסיבי קודם לא נמצא באסוציאציה לעליה בתמותה או אי ספיקת כליות חדה.

מחקר גדול מה- Global Rheumatology Alliance סקר את הסיבות לאשפוז בקרב מטופלים עם מחלות אוטואימוניות ובהם 85 מטופלים עם זאבת ו-44 מטופלים עם ווסקוליטיס (6). מטופלים אלה סבלו גם משלל מחלות רקע ובהן יתר לחץ-דם, מחלה קרדיווסקולרית, סוכרת, ומחלת כליה כרונית (ב-40 מטופלים). מחקר זה מצא כי קיים סיכון מוגבר לאשפוז (46%) ותמותה (9%) בקרב חולי זאבת ווסקוליטיס. גורם סיכון משמעותי היה טיפול בפרדניזון במינון מעל ל-10 מ"ג ליום, אך לא טיפול בתרופות אימונוסופרסיביות אחרות (6). ישנם דווחים על כך שמטופלים עם זאבת החולים ב-COVID-19 מפתחים החמרה של תסמיני הזאבת (7). בסקר על 13 מטופלים עם מחלות ראומטולוגיות שטופלו ב-Rituximab נמצא שיעור גבוה של תחלואה ותמותה ממחלה נשימתית (8). עבודה נוספת ממליצה לעקוב אחר רמות אימונוגלובולינים במטופלים המיועדים לקבל Rituximab ולשקול שהיית הטיפול בעת הפנדמיה של COVID-19 (9).

מטופלים מדוכאי חיסון מצויים בסיכון גבוה יותר לסיבוכים מ-COVID-19, כך שדווקא עמם יש להקפיד על ביצוע החיסון. ישנם דווחים, שמטופלים מושתלי מח עצם ומטופלים שטופלו ב-anti-CD20, הינם בסיכון לזיהום כרוני (persistent) במידה ויחלו ב-COVID-19.

לסכום-המהלך של COVID-19 בקרב רוב המטופלים הללו אינו שונה מן האוכלוסייה הכללית ומוכתב בעיקר על ידי מחלות הרקע; יתר לחץ-דם, סוכרת, מחלות לב, והשמנה. יחד עם זאת, מחלות כגון זאבת, ווסקוליטיס, ושימוש במינונים של פרדניזון מעל 10 מ"ג ליום ו-Rituximab עלולים להוות גורמי סיכון למחלה קשה יותר.

3. מהם הסיכונים האפשריים במתן החיסונים למטופלים אלה?

החיסון אינו מכיל וירוס מוחלש, אינו כולל adjuvant, וכרוך בחשיפה קצרה עקב פירוק מהיר של ה-RNA. החיסונים מעוררים תגובה אינטרפרונית אשר עלולה להיות מקור דאגה במחלות פעילות הכרוכות בשיפעול-יתר של אינטרפיון, כגון בזאבת.

הידע על בטיחות החיסונים מוגבל וקצר טווח. אין כיום מידע לגבי היעילות והבטיחות של חיסוני mRNA COVID-19 במטופלים עם מחלות אוטואימוניות, למרות שאוכלוסיה זו יכלה להיכלל במחקרים הקליניים. לא נצפו יותר סימפטומים המאפיינים מצבים אוטואימוניים במשתתפי המחקרים שקיבלו את החיסון לעומת קבוצת הפלאסבו.

יעילות החיסון עלולה להיות פחותה בקרב חולים עם מחלות אוטואימוניות, ובמיוחד בקרב אלה המטופלים במינונים גבוהים של קורטיקוסטרואידים ו-Rituximab, בדומה לחיסונים אחרים. מומלץ לתזמן את מתן החיסון ככל הניתן לחודש טרם מתן ה-Rituximab, או כחצי שנה לאחר מכן. יחד עם זאת, אין להימנע ממתן החיסון אם התזמון האידיאלי אינו מתאפשר, מתוך ידיעה שהתגובה החיסונית עלולה להיות מופחתת.

המלצות האיגוד:

לא ידועה סכנה בקבלת החיסון, אלא שיתכן ולא תתפתח תגובה חיסונית נאותה והוא יהיה פחות יעיל. מומלץ לקבל את החיסון כחודש לפני קבלת Rituximab, או כחצי שנה

לאחר קבלת Rituximab. אולם מטופלים בגיל מבוגר, או המיועדים לקבל Rituximab למשך תקופה ממושכת ולא ניתן להפסיק עבורם את הטיפול – יש לשקול בחיוב מתן החיסון ל COVID-19 גם ללא המתנה של חצי שנה. זאת, לאור העובדה שהם בכל זאת עשויים לפתח תגובה חיסונית נאותה דרך הזרוע התאית, והינם בסיכון מוגבר למחלה קשה, לאור ההיארעות הגבוהה כעת בארץ. כמובן שיש לשקול כל מקרה לגופו ולקחת בחשבון גורמי סיכון נוספים לתחלואה. במידה וקיימת מחלה אוטואימונית מאד פעילה, ללא גורמי סיכון נוספים – יתכן ויש מקום להמתין עד להפוגה במחלה טרם מתן החיסון. בעת ההפוגה יש גם לשקול מתן חיסון לבני הבית הקרובים של המטופל.

כתבה: פרופ' טליה ויינשטיין, המחלקה הנפרולוגית, המרכז הרפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי

בשיתוף:

ד"ר יעל פארן: היחידה למחלות זיהומיות, המרכז הרפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי
פרופ' דפנה פארן, יו"ר האיגוד הישראלי לראומטולוגיה, פרופ' אורי אלקיים, מנהלת המכון הראומטולוגי, המרכז הרפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי

References

1. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejón I, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. Ann Rheum Dis (2020) 79:1170–3
2. Ramirez GA, Gerosa M, Beretta L et al. COVID-19 in systemic lupus erythematosus: Data from a survey on 417 patients. Sem Arth Rheum 2020; 50 :1150-57
3. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2020;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218946

4. Murtas R, Andreano A, Gervasi F. Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. Auto Immun Highlights. 2020;11:15. doi: 10.1186/s13317-020-00141-1
5. Results from the Iroc-GN international registry of patients with COVID-19 and glomerular disease suggest close monitoring. Waldman M, Soler MJ, Garcia-Carro C, et al. Kidney International December 29, 2020. doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.032
6. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. Ann Rheum Dis. (2020) 79:859–66
7. Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with SLE: lessons learned from the inflammatory disease. Translation Research December 19, 2020, doi:10.1016/j.trsl.2020.12.007
8. Loarce-Martos J, Garcia-Fernandez A, Lopez-Gutierrez F. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. Rheumatol Int 2020 Dec;40(12):2015-2021
9. Kow CS, Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. Rheumatology International 12 Oct 2020. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0

מזכ"ל: **ד"ר גבריאל מורדוכוביץ** | המכון לנפרולוגיה, מרכז רפואי רבין, קמפוס ביליטון
General Secretary: **Dr. Gabriel Morduchowicz** | Department of Nephrology
Rabin Medical Center
Tel. 972-3- 9377111 | Fax 972-3- 9377168 | gmrielM@cclalit.org.il

חברי הנהלה: **ד"ר ויקטור פרחוויקי** | יו"ר יוצא
פרופ' **טליה ויינשטיין** | **ד"ר אלי גולן** | **ד"ר בניה רוזן-צבי** | **ד"ר פזית בקרמן**
Executive Board: **Dr. Victor Frajewicki** | Past President
Prof. Talia Weinstein | **Dr. Eli Golan** | **Dr. Benaya Rozen-Zvi** | **Dr. Pazit Beckerman**

יו"ר: **ד"ר גיל צ'רנין** | המכון לנפרולוגיה ויליד, מרכז רפואי קפלן
President: **Dr. Gil Chernin** | Department of Nephrology and
Hypertension, Kaplan Medical Center, Rehovot
Tel. 972-8-9441081 | Fax 972-8-9411004 | gilch@cclalit.org.il

גברית: **ד"ר יעל אינבינדר** | המחלקה הנפרולוגית, מרכז רפואי מאיר
Treasurer: **Dr. Yael Einbinder** | Department of Nephrology,
Meir Medical Center, Kfar-Saba

