

אסטרזנקא, אין תרופה או תרכיב החופשיים מסיכון כלשהו

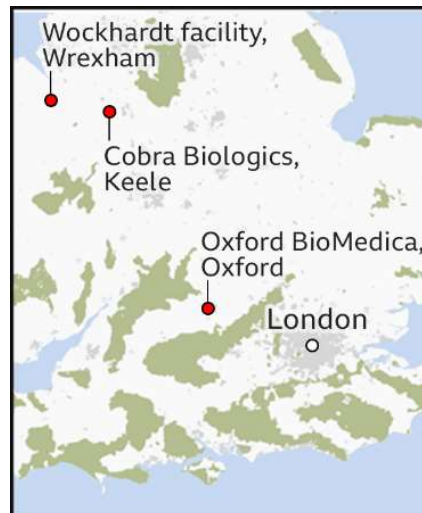
נתי אלקין

מגיפת הקורונה Covid-19, הזניקה מרוץ בין יצרני תרכיבים לחקור ולפתח תרכיב יעיל ובטוח, שיחלץ את האנושות מהמגיפה הקשה.

חברת אסטרזנקא (חברה משותפת שבדית-בריטית), אשר אינה ידועה כיצרנית תרכיבים מובילה, חברה לאוניברסיטת אוקספורד ליצור תרכיב המבוסס על פלטפורמת נגיף אדנו-. הנגיף הוא נגיף שימפנזים, ללא יכולת רפליקציה, מהונדס לביטוי חלבון ה-Spike של נגיף הקורונה.

בהשוואה למתחרי הבולטים, תרכיב פייזר ותרכיב מודרנה המתבססים על טכנולוגיית mRNA, הרי שהמסר הראשוני עם יציאת התרכיב לשיווק היה: זול יותר ונח יותר לאחסון.

התרכיב מיוצר בשני אתרים בבריטניה: Oxford and Keele אתר שלישי מבצע את המילוי והתיווי ב-Wrexham. אתר יצור נוסף אושר לאחרונה ב-Leiden, הולנד. הודו מייצרת אף היא את התרכיב (תחת רשיון). התרכיב אושר לשימוש במדינות אירופה ע"י EMA, קנדה והודו. בארה"ב הוא טרם אושר, אך נגיע לכך בהמשך.



האיתות הראשון הגיע מאוסטריה ב-7 במרץ 2021. האוסטרים עוצרים שימוש באצוות תרכיב אסטרזנקא לאחר מקרה מוות של אשה בת 49 (קריש דם ריאתי) ושלושה מקרים חריפים של קרישי דם במחוסנים אחרים. ב-10 במרץ EMA מגיב בהודעה: "אין כל בעיה באצוות התרכיב ששימשה לחיסון באוסטריה. כרגע, אין כל אינדיקציה לכך, שיש קשר בין תופעה זו לתרכיב" (EMA, 2021a). בהמשך הגיעו דיווחים על קרישי דם במוח (cerebral venous sinus thrombosis – CVST) ומוות מגרמניה, בעקבותיהם נעצר השימוש בתרכיב (Wise, 2021). מספר מדינות נרתעו מהדיווחים ועצרו אף הן את השימוש בו. בריטניה המשיכה לדבוק בתרכיב הבית ולא הציבה כל מגבלות. התגובה הראשונה של EMA היתה שמספר האירועים של קרישי דם במוח המדווחים לאחר חיסון בתרכיב אסטרזנקא אינם גבוהים מהאירועות באוכלוסיה בכלל (EMA, 2021b). ב-18 במרץ EMA כבר משנה במעט את המסר וטוענת, שהתועלת מהשימוש בתרכיב עולה על הסיכונים, למרות קשר אפשרי בין תופעת קרישי הדם לתרכיב (EMA, 2021c).

עמדת EMA מיוצגת היטב בקריקטורה מטה



התופעה: לאחר הדיווח על מקרים של קרישי דם, שהתפתחו בין מחוסנים בתרכיב, AstraZeneca (AZ), מתפרסמים בימים אלה שני מאמרים מדעיים (Greinacher et al., 2021; Schultz et al., 2021) המתארים את האירועים בקרב מחוסנים. החוקרים מציינים שמדובר בתופעה הנקראת טרומבוציטופניה המושרה על ידי חיסון: vaccine - induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). מדובר בתופעה של קרישת דם הדומה לזו שנצפתה בעבר בטרומבוציטופניה הנגרמת על ידי הפריין. תופעה זו הידועה כבר למעלה מ-40 שנה, היא השפעה פרדוקסלית המתרחשת אצל אנשים ספורים לאחר מתן הפריין לבעיות בקרישת דם המתבטאת בהחמרת המצב. מדוע זה קורה? אצל אנשים מסוימים, לאחר הזרקה של הפריין, ההפרין נקשר לחלבון platelet factor 4 (PF4) (קשרים אלקטרוסטטיים). נוגדנים הנוצרים כנגד קומפלקס זה, מעוררים שפעול (אקטיבציה) של טסיות הדם המעודד יצירת קרישי דם. במקרה של התרכיב, מסתבר שנוצרים נוגדנים נגד טסיות הדם, יתכן שבחלק מהמקרים בגלל קומפלקסים של נגיף האדנו-וטרסיות הדם, אך נושא זה טרם הוברר והמכניזם המדויק לא ברור. האם תופעה זו מפתיעה? איננו בטוחים... שימוש בנגיפי אדנו-רקומביננטים, הראה בעבר שהם נצמדים ומשפעלים טסיות דם. טרומבוציטופניה, תוארה כבר במחקרים שונים לאחר מתן תוך ורידי של נגיפי אדנו-שימוש בוקטורים (Cichon et al., 1999; Wolins et al., 2003). האינטראקציה בין נגיפי אדנו וטרסיות דם מובילה לטרומבוציטופניה (Othman et al., 2007).

תגובת מדינות שונות לאירועים: גרמניה, קנדה, שבדיה, צרפת ופינלנד הגבילו את השימוש בו בגיל המתחסן (מגיל 55, 60 או 65), לעומת מדינות אחרות שעצרו לחלוטין את השימוש עד הבהרת הסוגיות המקצועיות בטיחותיות: הולנד (בתחילה הגבילה השימוש למעל 60 אך ב-3 באפריל הודיעה על עצירה מוחלטת של השימוש בתרכיב לכל הגילאים), דנמרק, נורבגיה ולטביה.

מדינות שערצו את השימוש בתרכיב	מדינות שהגבילו השימוש לפי גילאים
הולנד	צרפת מעל 55
דנמרק	גרמניה מעל 60
נורבגיה	פינלנד מעל 65
לטביה	ליטא מעל 65
	שבדיה מעל 65
	בלגיה מעל 55
	איסלנד מעל 70
	ספרד מעל 65, אין מגבלה לעובדים חיוניים
	קנדה מעל 60
	אוסטרליה מעל 50
	פיליפינים מעל 60

הערכות במדינות שונות הן של מקרה אחד לכל 100,000 מתחסנים. עיקר הדיווחים הם בנשים מתחת לגיל 60 בטווח של 14 יום מהחיסון.

על פי EMA בתרכיב של פייזר הנתונים מורים על 0.2 מקרים לכל מיליון מחוסנים ואצל מודרנה המספר עומד על "0".

נכון ל-29 במרץ גרמניה דיווחה על 31 מקרים (29 מהם נשים), בקרב 2.7 מיליון מחוסנים, 9 מהם מתו (1:90,000).

נכון ל-21 במרץ בבריטניה מדווחים 30 מקרים, בקרב 18 מיליון מחוסנים, 7 מהם מתו. בריטניה החלה בחיסון האוכלוסיה המבוגרת תחילה, להבדיל ממה שהתרחש במדינות אירופאיות אחרות ולכן המגמות שם שונות במעט.

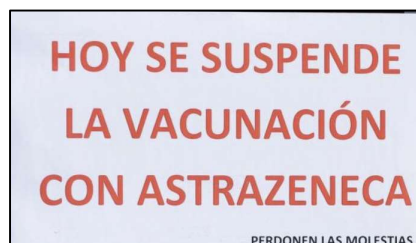
נכון ל-4 באפריל צרפת דיווחה על 12 מקרים מהם 4 מתו. כולן נשים (9 מתחת לגיל 55). נורבגיה דיווחה על 6 מקרים בקרב צוותים רפואיים, מתוך 120,000 מחוסנים, 4 מהם מתו. הולנד חיסנה בתרכיב כ-400,000 איש ודווחו 5 מקרים (בין הגילאים 26 ל-65). מקרה אחד הסתיים במוות. באיטליה דווחו מספר מקרי מוות (לפחות ארבעה) בקרב מתחסנים.

ספרד עצרה בשלב הראשון את השימוש בתרכיב אבל לאחר הצהרת EMA, חזרו להשתמש בו. עם זאת, ב-7 באפריל, מחוזות מסוימים (Castile and Leon) הודיעו באופן עצמאי, שהם מפסיקים את השימוש בתרכיב עד פרסום דו"ח הבטיחות של EMA.

בבריטניה, ב-7 באפריל הוחלט להציע אלטרנטיבה לצעירים מתחת לגיל 30. לאחר שהנתונים עד לתאריך זה הצביעו על 79 מקרים, מהם 19 מתו. אירועים אלה מדווחים לאחר 20 מיליון חיסונים (4 מקרים לכל מיליון מתחסנים), שני שלישי מהמקרים מדווחים בנשים. מקרי המוות דווחו בגילאים שבין 18 ל-79, שלושה מהם מתחת לגיל 30. כל המקרים מדווחים לאחר המנה הראשונה.

המשבר שנוצר בעקבות הפסקת או הגבלת השימוש, יחייב מדינות שונות ל"ערבב" תרכיבים שונים בתכניות החיסון.

שלט בחלון אתר חיסונים בספרד ("היום מפסיקים את החיסון בתרכיב אסטרזנקה")



ב-6 באפריל, אסטרזנקה עצרה נסיון בבריטניה הבוחן את יעילות התרכיב בילדים – מדובר על כשבועיים-שלוש מאז החלו הדיווחים הראשונים על קרישי הדם בקרב מחוסנים.

ב-6 באפריל, בכיר ב-EMA האחראי על אסטרטגיית החיסונים Marco Cavaleri, הצהיר שהקשר בין התרכיב לבין התופעה של קרישי דם במוח הוא ברור ועדיין לא ידועה הסיבה לכך.

מאידך, הסיכון מקורונה פוחת ככל שהגיל יורד ולכן גם התועלת מהתרכיב בגילאים נמוכים פוחתת בהתאם. ב-7 באפריל EMA יוצא שוב בהודעה המסתמכת על EMA's safety committee שקרישי הדם בעקבות שימוש בתרכיב של אסטרזנקה הם "תופעת לוואי נדירה" (EMA, 2021d). EMA הודיעה שלא תתמוך בעצירת השימוש בתרכיב, היות והסכנה ממחלת ה-Covid-19 גדולה מכל סיכון לתופעת לוואי כלשהי.

EMA חקרה 169 מקרי CVST, ועוד 53 Splanchnic vein thrombosis (SVT) (פקקת בוורידים הספלנכניים). מספר המתחסנים עמד על 34 מיליון, יחס של מקרה אחד לכל 150,000 מתחסנים. למרות הודעה זו בריטניה הודיעה על מתן תרכיב אלטרנטיבי למתחסנים מתחת לגיל 30 (ראה מעלה).

אסטרזנקה וארה"ב: על פי הדיווחים שנמסרו מארה"ב, קיימת טענה שאסטרזנקה השתמשה בנתונים מיושנים וייתכן שמטעים, שהגזימו ביעילות החיסון שלה.

Dr Antonhy Fauci (יועץ נשיא ארה"ב בנושא קורונה ומנהל NIAID) אמר שהנתונים שהועברו לעיונם, לא

תאמו את הפרסומים שהועברו ע"י החברה לתקשורת. התנהלות בעייתית זו עלולה לטעמו להגביר את הרתיעה מחיסונים. עם זאת, התרכיב נמצא בבחינת הרשויות בארה"ב אשר טרם הביעו עמדתם לאישור. **אסטרזנקה ושוויץ:** שוויץ דחתה את הבקשה לרשום את התרכיב במדינה, לאחר שלדבריה הנתונים שהועברו לעיונה אינם מספקים.

שינוי שם התרכיב: Vaxzevria הוא השם המסחרי שניתן ב-25 במרץ לתרכיב של אסטרזנקה, שעד עתה נקרא: "Covid-19 Vaccine AstraZeneca". בהודו שם התרכיב הוא Covishield. השינוי בוצע באופן רשמי בשבדיה ואושר ע"י EMA (Lakemedelsverket, 2021). הבקשה לשינוי הוגשה בדצמבר 2020, כך שהיא אינה תוצאה של הבעיות שהתגלו לאחרונה.

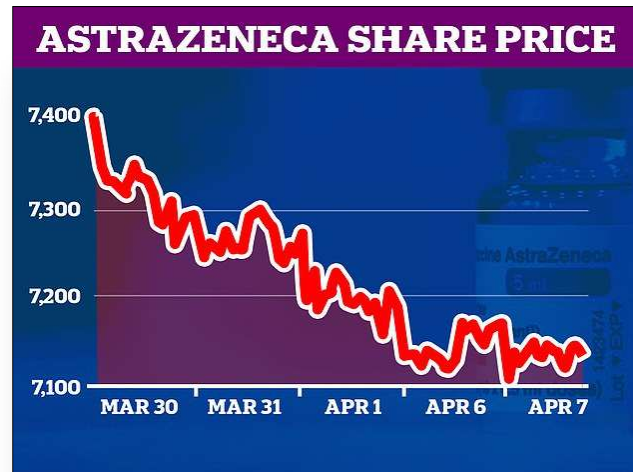
גם בשנת 2010, כאשר דווחו מקרים רבים של נרקולפסיה בצעירים, לאחר חיסון בתרכיב Pandemrix תרכיב נגד שפעת פנדמית H1N1 של חברת GSK, EMA לא עצרה את השימוש בתרכיב. אז כמו היום, מדינות שונות לקחו החלטות בניגוד לעמדת EMA. יש להעריך שתרכיב אסטרזנקה או בשמו החדש Vaxzevria, לא יאריך ימים על מדפי (או מקררי) אתרי החיסון.

ב-14 באפריל, דנמרק הודיעה על החלטתה לא לחדש את השימוש בתרכיב אסטרזנקה במסע חיסוני האוכלוסיה נגד מחלת ה-Covid-19. (דנמרק עצרה את השימוש בתרכיב ב-11 במרץ) ההודעה אומרת: "בהתבסס על ממצאים מדעיים, הערכתנו היא שקיים סיכון ממשי לתופעות לוואי קשות לאחר חיסון בתרכיב אסטרזנקה" (Danish Health Authority, 2021). במקביל הודיע האיחוד האירופי שלא יחדש את החוזים לרכישת תרכיבי קורונה עם חברת אסטרזנקה וג'ונסון אנד ג'ונסון. ב-15 באפריל, נורבגיה מודיעה שהיא מפסיקה את השימוש בתרכיב אסטרזנקה (NIPH, 2021). ההחלטה בנורבגיה, מתבססת על כך, שבנורבגיה, הסיכון למות מהתרכיב גבוה מהסיכון למות מקורונה.

ועכשיו התרכיב של Johnson & Johnson? ב-10 באפריל מתפרסמת ידיעה ש-EMA (EMA, 2021e) חוקר האם התרכיב של חברת Johnson & Johnson מעורב אף הוא בתופעה של קרישי דם בקרב מחוסנים. החקירה החלה לאחר דיווח על 4 מקרים קשים של קרישי דם בקרב ארבעה אנשים לאחר חיסון בתרכיב. אחד המקרים הוא בקרב מתחסן באחת מקבוצות הניסוי של התרכיב, ושלושת האחרים הם אמריקאים. אחד מהארבעה מת. נכון לעתה, התחסנו בארה"ב 4.9 מיליון בתרכיב Johnson & Johnson. התרכיב של חברת Johnson & Johnson, מותווה במתן אחד ומיוצר בפלטפורמה רקומביננטית של נגיף אדנו- התרכיב אושר ע"י ה-FDA, EMA, קנדה ודרום אפריקה (בפועל התרכיב בשימוש רק בארה"ב). ארבעה אתרי חיסון בארה"ב נסגרו בימים אלה (קולורדו, צפון קרוליינה, איווה וג'ורג'יה) בעקבות תגובות חריפות בצמוד לחיסון בתרכיב Johnson & Johnson.

ב-13 באפריל, בהודעה משותפת של ה-FDA וה-CDC נעצר השימוש בתרכיב Johnson & Johnson בארה"ב. בתרכיב חוסנו עד עתה 6.8 מיליון אנשים בארה"ב. ההחלטה נפלה לאחר 6 מקרים מדווחים של קרישי דם (CVST) בקרב מחוסנים (מהם מקרה מוות אחד ושני במצב קריטי). כל המקרים המדווחים הם נשים צעירות בין הגילאים 18 ל-48 והם התרחשו בין 6 ל-13 יום מהחיסון.

שוק המניות: מאז החלו לדבר על תרכיבים נגד קורונה, הקשר עם מניות היצרנים הפך מעניין. אז אלה מגמות המניה של חברת אסטרזנקה לאחרונה.



כשרק החלו לדבר על תרכיבים, אמרתי לעצמי שאני מעדיף את התרכיב של אוקספורד. אתם הרי יודעים, אוקספורד... נותן לך להרגיש יותר בטוח.

מקורות

- Cichon, G., Schmidt, H. H., Benhidjeb, T., Löser, P., Ziemer, S., Haas, R., ... & Strauss, M.** (1999) Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits. *The Journal of Gene Medicine: A cross-disciplinary journal for research on the science of gene transfer and its clinical applications*, 1(5), 360-371.
- Danish Health Authority** (2021) <https://www.sst.dk/en/English/news/2021/Denmark-continues-its-vaccine-rollout-without-the-COVID-19-vaccine-from-AstraZeneca> (accessed April 15, 2021).
- Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T. E., Weisser, K., Kyrle, P., & Eichinger, S.** (2021) Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination (2021) *N Engl J Med*, April 9.
- EMA** (2021a) COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC preliminary view suggests no specific issue with batch used in Austria. March 10, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-view-suggests-no-specific-issue-batch-used-austria> (accessed April 8, 2021).
- EMA** (2021b) COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC investigating cases of thromboembolic events - vaccine's benefits currently still outweigh risks – Update. March 11, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits> (accessed April 8, 2021).
- EMA** (2021c) COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets. March 19, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots> (accessed April 8, 2021).
- EMA** (2021d) AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. April 7, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (accessed April 8, 2021).

EMA (2021e) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6-9 April 2021.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-april-2021> (accessed April 10, 2021).

Lakemedelsverket (2021) Astra Zenecas vaccin byter namn till Vaxzevria. March 29, 2021.

<https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/astra-zenecas-vaccin-byter-namn-till-vaxzevria> (accessed April 8, 2021).

NIPH (2021) Norwegian Institute of Public Health's recommendation about AstraZeneca vaccine <https://www.fhi.no/en/news/2021/astrazeneca-vaccine-removed-from-coronavirus-immunisation-programme-in-norw/> (accessed April 16, 2021).

Othman, M., Labelle, A., Mazzetti, I., Elbatarny, H. S., & Lillicrap, D. (2007). Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*, 109(7), 2832-2839.

Schultz, N.H., Sørvoll, I.H., Michelsen, A.E., Munthe, L.A., Lund-Johansen, F., Ahlen, M.T., Wiedmann, M., Aamodt, A-H., Skattør, T.H., Tjønnfjord, G.E., Holme, P.A. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*, April 9.

Wise, J. (2021) Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ* 2021;372:n699 March 11.

Wolins, N., Lozier, J., Eggerman, T. L., Jones, E., Aguilar-Cordova, E., & Vostal, J. G. (2003). Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance. *British journal of haematology*, 123(5), 903-905.