

מחקר: רק כ-5% מהנדבקים בקורונה לא מפתחים נוגדנים לאחר ההחלמה

מחקר ישראלי חדש שבדק את אמינותן של בדיקות שונות לאיתור נוגדנים, חושף פערים גדולים בין הודעות היצרנים למצב בפועל, וגם מפריך כמה מהחששות לסיכון להדבקה חוזרת. המדענים: אי הדיוק יכול להשפיע על אמינות הסקרים הסרולוגיים



מתחם בדיקות בירושלים, בספטמבר. בישראל אין גוף רגולטורי שאחראי לתיקוף בדיקות באופן עצמאי. צילום: אוהד צויגנברג

[אסף רונאל](#)

הארץ, 19.11.20

רק כ-5% מהנדבקים בקורונה לא מפתחים נוגדנים לאחר ההחלמה. אצל 95% הנותרים, נוצרים נוגדנים והם נותרים ברמה גבוהה, ושיעורם הכללי אף ממשיך לעלות בחודשים שלאחר ההחלמה. תוצאות מעודדות אלה - שמפריכות כמה מהתחזיות המאיימות יותר לגבי יכולת מערכת החיסון של האדם להתמודד עם

הנגיף - התגלו במסגרת עבודת צוות התיקוף של בדיקות הנוגדנים (בדיקות סרולוגיות - א"ר). במהלך עבודתו נעזר הצוות בדגימות דם של 2,400 בני אדם שנאספו לפני ספטמבר 2019 - ולכן אפשר לדעת שהם לא נחשפו לנגיף החדש - ו-700 נדבקים בנגיף מכל רחבי הארץ ובכל רמות התחלואה האפשריות, מנשאים ללא תסמינים ועד חולים קשה.

[המחקר](#) הנרחב כלל שימוש בשבע טכנולוגיות בדיקה שונות. במהלכו נמצא גם כי לאוכלוסייה שנחשפה בשנים האחרונות לנגיפים אחרים ממשפחת הקורונה שגורמים להצטננות, אין נוגדנים אפקטיביים לנגיף הקורונה החדש (SARS-CoV-2). הממצא מפרך טענות לגבי ההשפעה של חסינות צולבת זו על מניעת הידבקות, בעיקר של ילדים.

המאמר המציג את הממצאים התפרסם בכתב העת הרפואי Lancet Infectious Disease. מלבד התובנות המדעיות, בחינת האמינות של הבדיקות מצאה פערים משמעותיים בין הדיוק שלהן לפי הודעות היצרנים, לבין הדיוק בפועל. חוסר דיוק שכזה, ללא תיקון התוצאות בהתאם, יכול לפגוע באמינות הסקרים הסרולוגיים שנעשו עד היום בעזרת בדיקות אלה. אולם, הממצאים החדשים יאפשרו לחוקרים שישתמשו בהם לתקן את התוצאות בהתאם, על מנת להסיק מסקנות מדויקות יותר מהסקרים שנערכו עד כה ואלה שייעשו בהמשך.



מתחם "היבדק וסע" בירושלים, ביולי. "התעקשנו שדגימות הרקע שנקבל ייצגו את כלל האוכלוסייה בישראל", מסביר ד"ר עובד. צילום: אמיל סלמן

ד"ר כפיר עובד, אחד ממובילי המחקר, מספר כי מאז פרוץ המשבר, אישר מינהל התרופות האמריקאי (FDA) מספר רב של בדיקות דיאגנוסטיות שונות תחת אישורי שימוש לשעת חירום, בהם בדיקות סרולוגיות. זאת, ללא בדיקה מקיפה או ללא בדיקה כלל. "הם הסתמכו על הצהרת היצרן", מספר ד"ר עובד.

מאז, עם חזרתו של ה-FDA לפרקטיקות המקובלות אט-אט, חלק ניכר מהאישורים בוטל, לאחר שנחשף חוסר הדיוק של בדיקות רבות.

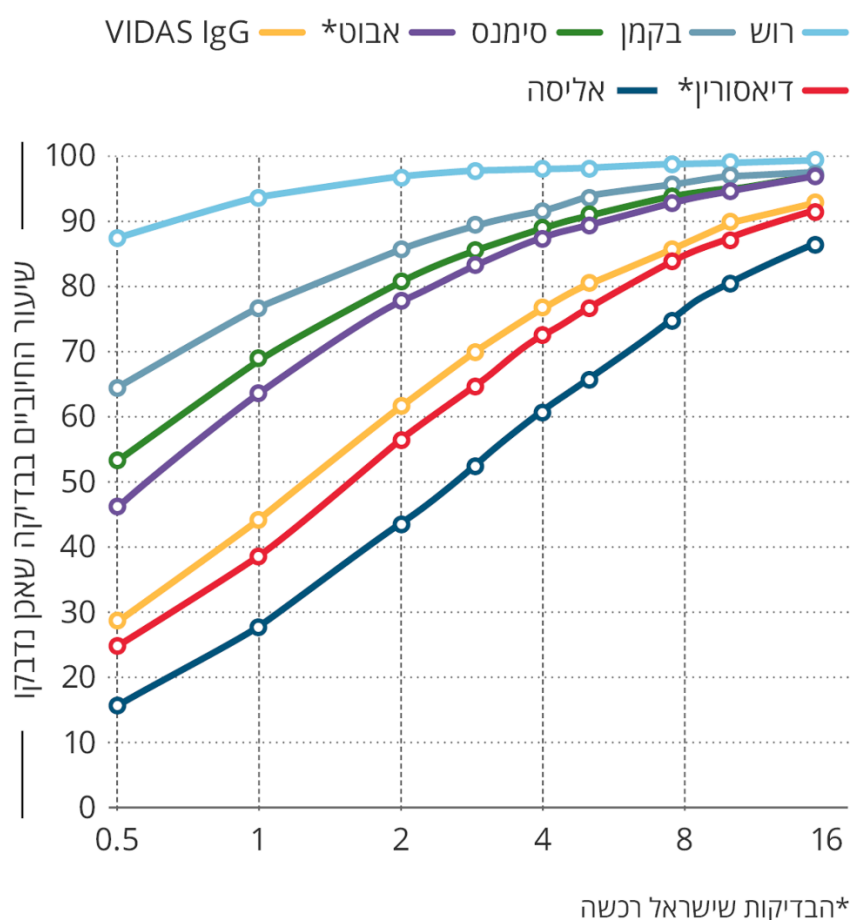
הסתמכות על 2,400 בדיקות שנאספו לפני ספטמבר 2019, אפשרה לצוות לקבל תמונה מדויקת של הנוגדנים שמגיבים לנגיף הקורונה בדמו של מי שלא נחשף אליו, ולוודא גם כי הבדיקות לא יזהו בטעות את מי שאינו חיובי לנגיף החדש

"הצטרפתי לצוות הליבה שהוביל את המחקר, יחד עם ד"ר יניב לוסטיג ממערך הנגיפים של משרד הבריאות, פרופ' לורנס פרידמן וד"ר לירז אולמר ממכון גרטנר לאחר שישראל כבר רכשה 2.5 מיליון ערכות בדיקה, אך טרם ידעה את ביצועיהם המדויקים", מוסיף ד"ר עובד.

הטיה קשה

בישראל אין גוף רגולטורי שאחראי לתיקוף בדיקות באופן עצמאי, ועד היום הסתמכו הרשויות על החלטות הרשויות בארה"ב (FDA) ואירופה (CE) אולם, במשבר הנוכחי, כשהגוף האמריקאי אינו מבצע בדיקה כלל, נדרש משרד הבריאות הישראלי לעשות את העבודה המפרכת של הבדיקות בעצמו.

פער השגיאה הצפוי של הבדיקות בהתאם לשכיחות הנגיף באוכלוסייה



ד"ר עובד מספר כי הפנייה אליו נעשתה בשל הניסיון הייחודי שיש לו בפיתוח מוצרים דיאגנוסטיים לשימוש קליני, ומומחיותו בהבנת כלים המבוססים על תגובת מערכת החיסון. יש לו דוקטורט באימונולוגיה (תורת

החיסון - א"ר) ותואר ברפואה מהטכניון. אולם, עובד מעולם לא עסק ברפואה, ובמקום זה פנה ליזמות ביו-רפואית. במסגרת פעילותו, הוא פיתח ובנה, בין השאר, מכשיר למרפאות שמזהה בתוך דקות אם מטופלים סובלים ממחלה חידקית או נגיפית - ולכן אם צריך לתת להם אנטיביוטיקה או לא. המכשיר שאותו פיתח עבר את כלל שלבי הפיתוח ואושר להפצה באירופה, ואף נמצא בשלבי סיום של אישורי ה-FDA-עצמו, ולכן יש לעובד היכרות עמוקה עם הליכי הרגולציה האמריקאית של בדיקות דומות.

צוות הליבה שאליו השתייך, מספר ד"ר עובד, פעל בשיתוף פעולה מלא - וחריג למדי, אפילו בימים אלה - עם ארבע קופות החולים ומשרד הבריאות. כל חמשת הגופים חתומים על פרוטוקול ומסקנות המחקר. בניגוד למחקרים רבים, בעיקר כאלה שמתפרסמים בימי הקורונה, החוקרים לא אספו את הנתונים ולאחר מכן ניתחו אותם סטטיסטית, אלא הגדירו מבעוד מועד תוכנית ניתוח סטטיסטית סדורה, ורק אז פנו לאסוף את הנתונים.

"התעקשנו שדגימות הרקע שנקבל ייצגו את כלל האוכלוסייה בישראל, גם בפריסה הגיאוגרפית וגם הדמוגרפית", מפרט ד"ר עובד. כמו כן, אוכלוסיית החולים כללה מספר רב של נדבקים שלא הפגינו תסמינים כלל או רק תסמינים קלים. "מרבית המחקרים הדיאגנוסטיים והקליניים סבלו מהטיה קשה של התמקדות בבדיקת חולים במצב קשה - מה שיכול לעוות את הנתונים", מעיד החוקר.



עמדת בדיקה בבית החולים איכילוב בתל אביב, במאי. גם אחרי חודשיים, שיעור הנוגדנים לנגיף נותר גבוה ואף ממשיך לעלות. צילום: מוטי מילרוד

הסתמכות על 2,400 בדיקות שנאספו לפני ספטמבר 2019, אפשרה לצוות לקבל תמונה מדויקת של הנוגדנים שמגיבים לנגיף הקורונה בדמו של מי שלא נחשף אליו, ולוודא גם כי הבדיקות לא יזהו בטעות את מי שאינו חיובי לנגיף החדש.

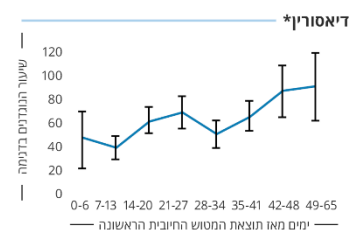
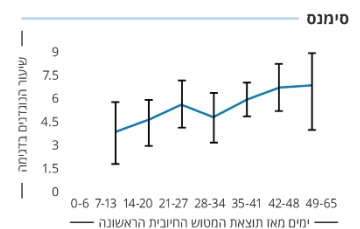
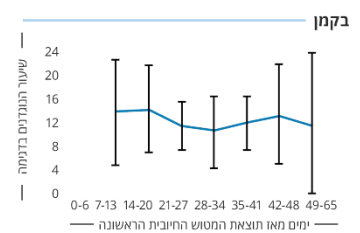
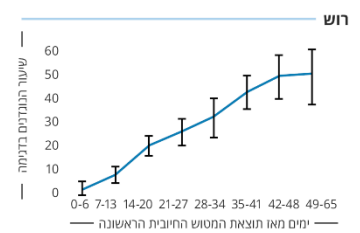
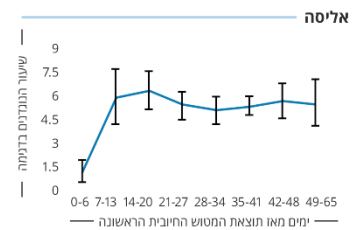
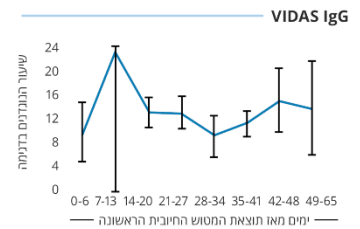
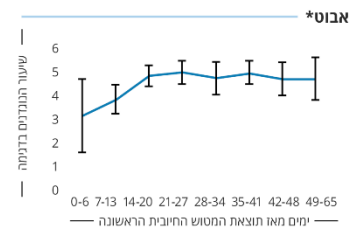
"הסיבה למחלה קשה בקרב מיעוט מהחולים אינה ייצור נוגדנים לא תקין, אלא שגם שם צריך למצוא את ההסברים במקומות אחרים כגון גיל מבוגר, עישון, מחלות רקע לבביות ויתר לחץ דם"

ד"ר כפיר עובד, ממובילי המחקר

בסך הכל, נבדקו שש ערכות מסחריות רובוטיות שיכולות לשמש במעבדות הקליניות בישראל, יחד עם ערכה ידנית של בית החולים "מאונט סיני" בניו יורק, שאמורה היתה לשמש "בדיקת ביקורת" לערכות האוטומטיות. ד"ר עובד מספר כי דווקא הערכה הידנית התגלתה כאמינה מעט פחות מהאחרות. "אולם, הדיוק הספציפי של כל ערכה אינו השאלה החשובה", הוא מוסיף, "אלא היכולת לדעת מה שיעור השגיאות ולכלול נתונים אלה בחישובים הסטטיסטיים."

הסיבה לכך היא שחוסר דיוק של בדיקות באחוזים ספורים יכול להשפיע באופן משמעותי על מספר הנבדקים שמזוהים כחיוביים, בהתאם לשכיחות החיוביים באוכלוסייה. לדוגמה, בבדיקה מסוימת מידת הדיוק היא כזו, ש-2% מהנבדקים החיוביים, לא נחשפו לנגיף וזו תוצאה שגויה (שנקראת סגוליות של 98% - א"ר).

שיעור הנוגדנים בדם לאורך זמן לפי הבדיקות השונות



* הבדיקות שישוראל רשעה

אם שכיחות הנגיף באוכלוסייה היא 2%, ובודקים מאה בני אדם, אז הבדיקה צפויה לזהות את שני הנשאים האמיתיים. אולם מתוך המאה, גם שני נבדקים שליליים יזוהו כחיוביים. לכן, המסקנה הגולמית שהבדיקה תגיע אליה תהיה ששיעור השכיחות של הנגיף באוכלוסייה הוא 4% - פי שניים מהשיעור האמיתי. זאת, לדוגמה, היתה התוצאה באחת מהבדיקות שנרכשו, של חברת דיאסורין. הכלים הסטטיסטיים הקיימים מאפשרים להתמודד עם מגבלה זו בקלות יחסית – אם יודעים את מידת הדיוק האמיתית של הבדיקות.

נקודת אור

מלבד המידע החשוב לאמינות הסקרים הסרולוגיים בישראל, היקף הנתונים והתשתית הסטטיסטית אפשרו לד"ר עובד ולעמיתיו להציג ממצאים ביחס לתגובה החיסונית של הגוף לנגיף. ממצאים אלה נוגעים לכמה מחלוקות מהותיות ביחס למחלה, שהתנהלו בקהילה המדעית - וגם בציבור הכללי. ההיעדר המוחלט של נוגדנים בדגימות שנאספו לפני פרוץ המגפה, מבהיר כי חשיפה לנגיפים ממשפחת הקורונה לא העניקה חסינות מפני הנגיף החדש. "הטענות לגבי תפקיד נוגדנים אלה הושמעו בעיקר בניסיונות להסביר מדוע הנגיף פוגע פחות בילדים קטנים", קובע ד"ר עובד.

המחקר הנוכחי מבהיר כי את ההסברים לעמידות הילדים מפני הנגיף צריך לחפש במקומות אחרים. מעבר לכך, עובד מדגיש כי ללא נוגדנים, לא תיתכן חסינות מלאה. "גם אם יש תאי T-נוגדנים פועלים לנטרל את הנגיף עם כניסתו לגוף, בעוד שתאי T פועלים רק נגד נגיפים שכבר חדרו לתאי האדם - א"ר (שנותרו מחשיפה לנגיפים קודמים, הם לא יוכלו למנוע הידבקות", הוא אומר.

עברו לתצוגת גלריה



עובדת מתחם "היבדק וסע" במזרח ירושלים, באוגוסט. "הממצאים של המחקר שלנו אופטימיים", אומר ד"ר עובדצילום: אוהד צויגנברג

אולם, שאר הממצאים של המחקר מעודדים בהרבה. בשבועות האחרונים החלו להתפרסם דיווחים מבוססים על בני אדם ברחבי העולם שנדבקו מחדש בנגיף, חודשים לאחר שהחלימו. דיווחים אלה העלו חששות כי הנוגדנים של הנגיף נעלמים במהירות וחושפים את המחלימים להידבקות מחודשת. אם טענות אלה נכונות, יכולה להיות לכך השפעה שלילית על היכולת לפתח חיסון יעיל, וגם על התקוות שבסופו של דבר חלק מהותי מהאוכלוסייה יידבק בכדי לייצר חסינות עדר.

"המחקר שלנו מראה שרק כ-5% מהאוכלוסייה אכן לא מפתחת נוגדנים לאחר שנדבקו", מסברי עובד. אולם, הוא מוסיף כי שיעור זה הוא טיפוס למחלות ויראליות נשימתיות אחרות, והוא נמוך דיו כדי להבטיח שכאשר יפותחו חיסונים יעילים, יהיה ערך ארוך טווח למבצעי התחסנות של האוכלוסייה. ד"ר עובד גם מעריך כי יכולה להיווצר חסינות עדר כשיעור גדול מספיק מהאוכלוסייה נדבק. הוא מצביע על הצורך לערוך בדיקת נוגדנים לנדבקים כחודש לאחר שהחלימו ולזהות את אותם 5% ולהזהיר אותם שהם עדיין בסיכון להידבקות חוזרת.

מעקב אחר שיעורי הנוגדנים בגוף המחלימים, מוסיף ד"ר עובד, מראה כי גם אחרי חודשיים, שיעור הנוגדנים לנגיף נותר גבוה, ואף ממשיך לעלות. "כך נראית תגובה חיסונית תקינה", מעיד ד"ר עובד, ומוסיף כי ממצא זה מחזק את ההערכות שהחסינות בפני הדבקה חוזרת אצל מרבית האוכלוסייה אינה קצרת טווח.

המחקר מצא עוד כי שיעור הנוגדנים עולה ככל שמחלתו של הנבדק קשה יותר. "זו ראייה לכך שהסיבה למחלה קשה בקרב מיעוט מהחולים אינה ייצור נוגדנים לא תקין, אלא שגם שם צריך למצוא את ההסברים במקומות אחרים כגון גיל מבוגר, עישון, מחלות רקע לבביות ויתר לחץ דם", הוא מסביר. בסך הכל, עובד מסכם, "הממצאים של המחקר שלנו אופטימיים מפני שמרבית האוכלוסייה מגיבה היטב לנגיף ואנו צופים תגובה טובה גם לחיסונים שבדרך."