

חיסונים נגד הפטיטיס B

פרופ. רפאל ברוק
ד"ר יואב לוריה

המכון לדרכי העיכול והכבד
מרכז רפואי ע"ש סוראסקי
תל אביב

בתחילת שנות השמונים של המאה ה-19 פרצה מגיפת צהבת בין עובדי מספנות בצפון גרמניה. קלינאים חדי עין הבינו כבר אז כי מגיפה זו נגרמה על ידי חיסון סביל נגד דיפתריה [שהופק מסרום אנושי], שניתן בזריקות תוך שריריות כ-60 יום במוצע לפני פרוץ המגיפה. היום יודעים אנו שצהבת זאת היתה ביטוי של הפטיטיס B אקוטית.

בימינו, כ-130 שנה מאוחר יותר, הפטיטיס B כרונית הינה עדיין אחת המחלות הזיהומיות השכיחות ביותר בעולם. מחירה במונחים של כאב, סבל ואבדן חיים הוא עצום: כ-400 מליון איש, מרביתם במזרח אסיה, הם חולים כרוניים. כמליון [ולפי אומדנים אחרים כשני מליון] בני אדם מתים מידי שנה מסבוכיה - שחמת הכבד, אי ספיקת הכבד וסרטן הכבד.

מחירה של הפטיטיס B עצום גם במונחים כלכליים: אמנם יש בידנו טיפולים סבירים כנגד המחלה - אינטרפרון, אנלוגים של נוקלאוזיידים או נוקליאוטידים כמו למיבודין, [ZEFFIX] אדפוביר [HEPSERA], טלביבדין [SEBIVO], ואנטקביר [BARACLUD] , אך הם רחוקים מאוד מלהיות אידיאליים: יש להם תופעות לוואי קשות [אינטרפרון], או שיש ליטול אותם במשך שנים רבות מאוד, בטיחותם בהריון אינה וודאית, ולא ניתן להתחיל לתיתם כאשר המחלה ברמת פעילות נמוכה, [נוקלאוזיד ונוקליאוטיד אנלוגים] בנוסף לכל מחירו של חודש טיפול בכל אחת מן האפשרויות שלמעלה הוא כמה אלפי שקלים.

יתרה מזאת: אם נכשלו הטיפולים, או שמלכתחילה החולה הגיע עם שחמת מתקדמת, הפתרון היחיד הוא השתלת כבד, ומחירה של זו הוא כבר סביב מאות אלפי דולרים, לא כולל את מחירו של המעקב בשנים שלאחר ההשתלה.

למרבה המזל, ניתן למנוע הפטיטיס B על ידי חיסונים. ביולי 1971 דיווח קרוגמן מארה"ב על כך שסרום חולה הפטיטיס B ["SERUM HEPATITIS" או "MS 2" בטרמינולוגיה של אותו זמן] שהורחב ב-98 מעלות צלזיוס למשך דקה אחת הגן על כל 4 הילדים שקבלו 2 מנות ממנו, ועל ילדים נוספים שקבלו רק מנה אחת.

חברות מסחריות המשיכו את אותו העיקרון, של שימוש בסרום אנושי כמקור לחלבונים הוירליים. ב-1981 אושר החיסון לשימוש בארה"ב, וב-1985 לערך בשאר העולם. במבט לאחור, היה החיסון פריצת דרך רפואית כיון שלראשונה ניתן היה למנוע סרטן הכבד על ידי חיסון המונע מחלה וירלית כרונית.

שני מאורעות חברו בתחילת שנות השמונים והביאו לקיצו של עידן החיסון המבוסס על סרום אנושי: הראשון - תחילת עידן מחלת הכשל החיסוני הנרכש והחשש מערויי דם ותוצריו, והשני - לידתה והתפתחותה של הביולוגיה המולקולארית הכוללת את

ההנדסה הגנטית , דהיינו האפשרות לייצר חלבונים במבחנה ללא חשש מגורמים מזהמים .
ואמנם כבר ב-1986 אושר לשימוש החיסון הראשון מן הדור השני , שהיה מבוסס על יצור אנטיגן השטח של וירוס הפטיטיס B [= HBSAG] במבחנה בתאי שמרים .
במבט לאחור , גם חיסון זה היה פריצת דרך רפואית כיון שהיה החיסון הראשון שיוצר בשיטות של הנדסה גנטית ואושר לשימוש בבני אדם.
החיסון של הדור השני ניתן בזריקה תוך שרירית, ובשלוש מנות .
באופן טבעי, החיסון מדור שני הוכנס תחילה לתכנית החיסונים הממלכתית של מדינות שבהן הפטיטיס B היתה בעיה משמעותית מבחינת בריאות הציבור , וטאיוון היתה החלוצה . ואמנם , מאז הוחל לחסן שם את כל היל ודים באמצע שנות השמונים הושגה ירידה מרשימה בשכיחות של הפטיטיס B ואף בשכיחות אחד מסבוכיה הקשים ביותר - קרצינומה הפטוצולרית .
יש לציין שלפחות כ-10% מהמחוסנים "הרגילים" אינם מגיבים לחיסון זה . אולם קיימים דיווחים רבים ולפיהם דווקא קבוצות אוכלוסיה שהינן בסכון גבוה לחלות בהפטיטיס B מחד , ולפתח סבוכי מחלה , מאידך , מגיבות בצורה פחות טובה לחיסון מהדור השני .
קבוצות אלה כוללות חולי דיאליזה , חולים במחלות ממאירות , חולים במחלות כבד שאינן הפטיטיס B , חולים במחלות שבהן יש דיכוי של המערכת החיסונית וכו' .
כלומר , באופן פרדוקסלי , דווקא קבוצות האוכלוסיה הזקוקות יותר מכל להגנה נגד הפטיטיס B אינן מקבלות אותה בצורה מספקת מהחיסונים הקונבציונליים .

והנה , כפי שצינו קודם , החיסון מהדור השני מכיל רק את אנטיגן השטח של וירוס הפטיטיס B [= HBSAG] המיוצר בשיטות של הנדסה גנטית בתאי שמרים
חיסון זה סובאופטימלי משתי סבות : הראשונה – לוירוס הפטיטיס יש שני אנטיגנים נוספים על פני המעטפת הקרויים PRE S1 ו- PRE S2 . אנטיגנים אלה קיימים בוירוס ה"חי" , המצוי בסרום של חולים במחלה פעילה , וקיימים אף בחיסון מהדור הראשון המבוסס על סרום זה . הם אינם קיימים בחיסון מהדור השני . הסבה השניה - החלבונים מיוצרים בתאי שמרים שאינם מסוגלים להצמיד שיירים סוכריים מסוימים לחלבונים , ולבצע שלבים אחרים בתהליך ה"גימור" של החלבונים , כך שתהליך זה אינו מושלם , והם אינם זהים לחלבונים הוירליים המקוריים .

חיסוני הדור השלישי באו לענות על שתי הבעיות הללו .

ראשית , החיסון מכיל לא רק את חלבון המעטפת העיקרי של הוירוס [= HBSAG] אלא גם את שני החלבונים הנוספים - PRE S1 ו- PRE S2 . אמנם חלבונים אלה כמותם קטנה ביחס לחלבון המעטפת העיקרי , אך חשיבותם רבה ביותר בהיותם אימונוגניים מאוד , ו"מדרבנים" את המערכת החיסונית לייצר לא רק נוגדנים נגד עצמם , [כלומר ANTI PRE S1 , ANTI PRE S2] אלא גם לייצר כמות גדולה מאוד של נוגדנים נגד HBSAG [=HBSAB] , כמות הגבוהה בהרבה מזו מיוצרת לאחר חשיפה ל HBSAG לבדו . וככל שתגובת הנוגדנים ANTI PRE S2 גבוהה יותר , כן עולה גם רמת HBSAB .

אמנם, אין עדיין מעקב רב שנים המוכיח כי מי שסיים את סדרת החיסונים עם רמות נוגדנים סביב למשל 30,000 יחידות מוגן לתקופה ארוכה יותר ממי שסיים את סדרת החיסונים עם רמות נוגדנים סביב 1000 יחידות , אך הסבירות לכך גבוהה ביותר [זאת , בין השאר , לאור מה שאנו יודעים על יכולת ההגנה של HBSAB הניתן בערוי לחולי הפטיטיס B שעברו השתלת כבד . יש צורך ברמה מסוימת של HBSAB , ומתחת לרמה זו המחלה מתלקחת והוירוס מופיע בדם]

יתר על כן , נוכחות שני החלבונים הללו מדרבנת גם את המערכת החיסונית לייצר את HBSAB מהר יותר , כלומר , הגנה סבירה נגד הפטיטיס B מושגת תוך שבועות

ספורים לאחר הזריקה הראשונה. לאחרונה פורסם מחקר המראה כי 100% מהילודים הבריאים משיגים רמות פרוטקטיביות של HBSAB לאחר הזריקה השנייה! חיסון מהיר פעולה כזה הוא קריטי למטיילים, לאלו שבתוקף תפקידם צריכים להגיע בהתראה קצרה לאזורים אנדמיים, לאלו שנחשפו להפטיטיס B בדקירה, ביחסי מין או בדרך אחרת, לתורמי אברים ומח עצם, לחולים המתוכננים לקבל תרומת אברים, לקרובי משפחה של חולי הפטיטיס B, ועוד ועוד.

שנית, החלבונים בחיסון מן הדור השלישי מיוצרים בתאים של יונקים, ולא בחיידקים או בשמרים, שבהם מיוצר החלבון המרכיב את החיסון מן הדור השני. תאי היונקים [ובאופן ספציפי תאי שחלה של אוגר סיני, CHINESE HAMSTER OVARY ובקיצור CHO] מסוגלים לייצר את שלושת החלבונים כלומר את ANTI PRE S2, ANTI PRE S1 ואת HBSAG על כל פרטיהם ודקדוקיהם כך שדמיונם לחלבונים הוירליים המקוריים גדול יותר מדמיונם של החלבונים שמיוצרים בתאי שמרים לחלבונים הוירליים המקוריים. גם עובדה זאת מתורגמת לרמות נוגדנים גבוהות יותר ומהירות יותר.

המערכת של יצור חלבונים תרפויטיים בתאי CHO הנה פלטפורמה מקובלת וסטנדרטית בעולם ומיוצרים בעזרתה חלבונים רבים.

לראשון משלושת החיסונים מן הדור השלישי הרשומים בעולם יש גם "נקודה ישראלית". היסודות המדעיים לחיסון מן הדור השלישי הונחו על ידי חוקר ישראלי, פרופ יוסי שאול ממכון וייצמן בתחילת שנות השמונים, ולאחר מכן, המחקרים הקליניים ופיתוח התרופה עד לרישומה נעשו במדינת ישראל על ידי צוות חוקרים ישראלי שכלל את פרופ מ. גורצקי, פרופ ד. שובל, פרופ ראוול רז ורבים טובים אחרים.

כלומר, החיסון הישראלי מן הדור השלישי, הוא אחת מהתרופות הלא רבות שלא רק מיוצרת בישראל אלא הומצאה בישראל. חיסון זה [שמו המסחרי: SCI B VAC] נבדק על פני יותר מ-10 שנים, בעשרות מחקרים באוכלוסיות רבות, [תינוקות, ילדים, מבוגרים, חולים במחלות קשות ובמחלות המדכאות את מערכת החיסון, מחוסנים שלא הגיבו לחיסון הסטנדרטי באזורים אנדמיים במזרח אסיה, באירופה, ובאזורים, במספר מינונים, והשווה עם החיסון הסטנדרטי המקובל מן הדור השני. בכל המחקרים, ללא יוצא מן הכלל נמצא שהחיסון הישראלי הניב רמות גבוהות יותר של HBSAB ו/או מהר יותר מאשר החיסון הסטנדרטי.

יתר על כן: ברוב המחקרים מינון ה-SCI B VAC - 10 מק"ג למנה [למבוגר], היה מחצית ממינון החיסון הסטנדרטי - 20 מק"ג למנה. כלומר, המחוסן קבל מחצית מכמות החלבון הזר וייצר כמות נוגדנים גבוהה יותר ומהר יותר.

ולסכום: יש היום בידיהם של מרבית רופאי המשפחה בישראל אפשרות פשוטה זמינה וטובה יותר משהיתה בידיהם בעבר להמשיך ולהתקדם לעבר היעד - הדברת מחלת הפטיטיס B.