

אפידימיולוגיה וטיפול בחולי COVID-19

כרך ראשון - אפידימיולוגיה



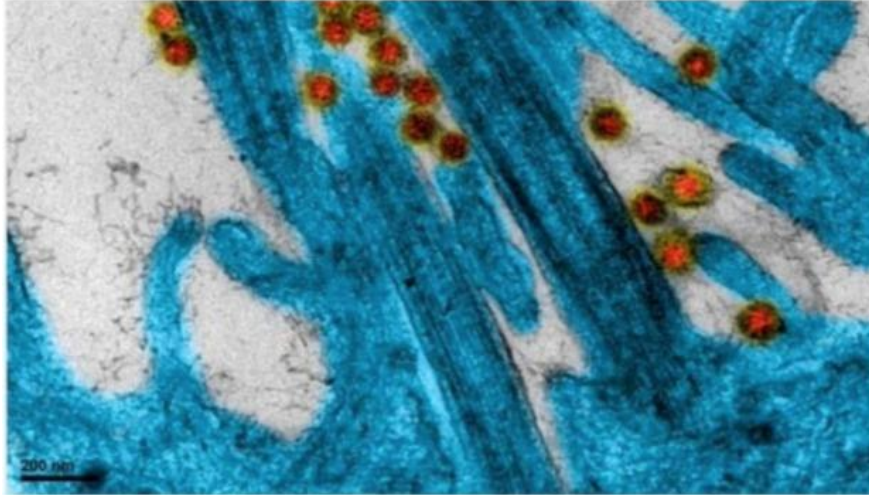
המחלקה לרפואה צבאית,
האוניברסיטה העברית



חיל הרפואה, צה"ל

אפידמיולוגיה וטיפול בחולי COVID-19

כרך 1 – אפידמיולוגיה



מיקרוסקופ אלקטרוני: וירוס קורונה נצמד לסליה בתאי אפיתל ריאתיים

עורכים ראשיים

רס"ן ד"ר צחי נוימן

סא"ל ד"ר לנה קורן

סא"ל ד"ר רונית אלעד

עורכי משנה

סא"ל פרופ' גלעד טויג

סא"ל ד"ר אווה אברמוביץ'

אלי"ם פרופ' אלון גלזברג

מהדורה ראשונה – מאי 2020

הקדמה למהדורה הראשונה – מאי 2020

נגיף הקורונה החדש (COVID-19) הביא עימו אתגרים חדשים למערכת הרפואה. המלחמה כנגד אויב לא מוכר מחייבת אותנו להתקדם באבחון, טיפול ומניעה על סמך מידע מצומצם הממשיך להתעדכן במהירות מכל רחבי העולם. שאלות רבות עולות מהשטח, תשובות מגיעות לפעמים מכיוונים לא צפויים ועלה הצורך למקור מידע מקצועי, אמין ויעיל אשר ייתן מענה בזמינות גבוהה לכלל הדרגים.

ספרים אלו הם תוצר של עבודה מאומצת של "צוות החשיבה ללמידה מהירה בנושא COVID-19" מענף אקדמיה (כרך א') ושל ענף רפואה והמחלקה לרפואת משפחה (כרך ב') בצה"ל.

מקורות המידע שלנו כללו סקירת ספרות מקצועית, עיון מתמיד בספרות מדעית המתפרסמת ב-PUBMED באופן שוטף במהלך התקופה, עיון בהמלצות גופים מקצועיים שונים בארץ ובעולם וסקירת המרשתת במעקב אחר פרסומים רלוונטיים, מסחריים או מדעיים.

עקב המידע הרב המצטבר מדי יום אנו עוסקים בסקירת נושאים חדשה ובמקביל בעדכון שוטף של המידע שתוחקר, ובמידת הצורך מוציאים עדכונים כנדרש.

כרכים אלו מוגשים ומונגשים לכל החפץ בכך לשיפור וטיוב ההתמודדות עם המגפה, ולהיערכות מיטבית לגלים הבאים באם יבואו.

אנו מודים לכל מי שטרחו, עמלו ונתנו יד כתף ולב להוצאת הספרים.



תוכן עניינים

5	חלק 1: רקע קליני ואפידמיולוגי.....
6	מאפיינים קליניים ואפידמיולוגיים של וירוס הקורונה SARS-CoV-2.....
13	הדבקה חוזרת ב-COVID-19.....
16	חלק 2: דרכי התפשטות, מיגון ומניעה.....
17	קורונה ובעלי חיים.....
20	מגפת הקורונה והשלכותיה על צוות מטפל: היקף התופעה, מיגון ומניעה.....
30	רפואה מרחוק - TELEMEDICINE.....
33	ההבדלים בין מסכות הפנים השונות והשימוש בהן להתמגנות מפני מגיפה הקורונה.....
36	הימצאות הנגיף SARS-COV-2 באוויר ובסביבה.....
40	עקרונות במדיניות בריאות להתמודדות עם COVID-19 – לקחים מרכזיים מדרום מזרח אסיה.....
43	מגפת ה-SARS-Cov-2 בסינגפור.....
46	חלק 3: נגיף הקורונה באוכלוסיות מיוחדות.....
47	COVID-19 בחולים צעירים.....
51	COVID-19 בילדים.....
55	מחלות קרדיוסקולריות ופגיעות לבביות בקרב חולי COVID-19.....
61	COVID-19 ועישון.....
63	COVID-19 השמנת יתר וסכרת.....
68	תחלואה ב-COVID19 בהריון.....
76	המטולוגיה ב-COVID-19.....
86	הסתמנות עורית של COVID-19.....
92	הסתמנות עינית של COVID-19 ודרכי הדבקה.....
96	תחלואה ב-COVID-19 ומחלות אוטואימוניות.....
101	חלק 4: שיטות אבחון.....
102	אבחון מעבדתי ל-SARS-CoV-2.....
114	ממצאים מעבדתיים ופרוגנוזה לפי מעבדה.....
133	הזמיות ב-COVID-19.....
147	חלק 5: תרופות וטיפולים ניסיוניים במחלה.....
148	טיפול ב-COVID-19 בפלזמה ממחלימים.....
151	COVID-19 AND NSAIDS.....
153	טיפול בסורפקטנט ב-COVID19.....
155	כלורוקוין (CHLOROQUINE) ונגזרותיו כטיפול ב-COVID-19.....
159	רמדסיביר (REMDESIVIR) כטיפול ב-COVID-19.....



חלק 1: רקע קליני ואפידמיולוגי

מאפיינים קליניים ואפידמיולוגיים של וירוס הקורונה SARS-CoV-2

עדי חורש, גלעד טויג תאריך עדכון: 23.3.2020

מאז דצמבר 2019 וירוס הקורונה החדש SARS-CoV-2 התפשט במהירות ברחבי העולם וגרם לתחלואה במחלת COVID-19. חוקרים רבים מנסים לסווג את מאפייני החולים כדי למצוא דרכים טובות יותר לאבחנה וטיפול. המידע הנאסף על מהלכו הקליני מסתמך על שורה של מאמרים שפורסמו לאחרונה.

תקופת הדגירה של הנגיף

תקופה זו מוגדרת כתקופה בין המגע הפוטנציאלי המדבק המוקדם ביותר ועד להתפתחות תסמינים. תקופה זו הוערכה כבעלת חציון של 5 ימים (רווח בר סמך של 95%, 4.5-5.8 ימים), כאשר פחות מ-3% מהנדבקים יראו תסמינים תוך יומיים (1.8-2.9 ימים) מההדבקה, ו-98% מהנדבקים יראו סימפטומים עד 12 ימים^[1]. יש לציין כי רוב המחקרים שבדקו נתון זה הראו תקופת דגירה חציונית של 4-6 ימים^[1,2,3,4] העשויה להמשך עד 12.5 ימים^[5], כאשר כבר בתחילת מהלך ההתפרצות רוב הנתונים תמכו בתקופת בידוד של 14 ימים^[5] מעריכים כי כל אדם הנדבק ב-SARS-CoV-2 מדביק 2-2.7 אנשים בתנאים טבעיים (ערך הידוע גם כ- R_0 , basic reproductive number)^[2]. לשם השוואה ערך R_0 של וירוס השפעת העונתית עומד על 1.28^[6].

התייצגות קלינית של COVID-19

להתייצגות הקלינית של הנגיף טווח הנע בין א-תסמיניים, תסמיניים עם תסמינים נשימתיים, ותסמיניים עם דלקת ריאות קשה^[4]. SARS-CoV-2 מדביק אנשים בכל הגילאים, אך התחלואה נוטה להיות חמורה יותר במבוגרים ופחות חמורה או אף א-תסמינית בצעירים^[7]. הטבלה מטה מציגה את דרגות החומרה על פי קריטריונים קליניים; ל 81% מהנדבקים מחלה קלה, ל-14% מחלה קשה ול-6% מחלה קריטית^[7]. טבלה מס' 1 מציגת את החלוקה לדרגות חומרה לפי קריטריונים קליניים.

טבלה מס' 1: חלוקה לדרגות חומרה של תחלואה ב-COVID-19^[7]

קל	היעדר מחלה קשה. דלקת ריאות/ללא דלקת ריאות.
קשה	קוצר נשימה, קצב נשימות 30 ומעלה, סטורציה בדם 93% ומטה, $PaO_2/FiO_2 < 300$, תסמינים של מעל 50% משדות הריאה תוך 24-48 שעות
קריטי	כשל נשימתי, שוק ספטי, כשל רב איברי

התסמינים הקליניים הדומיננטיים הם חום (83-98%), שיעול (76-82%) וקוצר נשימה (31-55%)^[2].

^[3] כ-69% דיווחו על חולשה. תסמינים נוספים הם כאבי שרירים (14.8%), שלשול (2-10%), חוסר תאבון (30%), כאב ראש (14%), רהינוראה, הקאות (5%) והמופטיזיס (1%)^[2,3,7]. נתוני משרד



הבריאות אודות 828 החולים הראשוניים בישראל מראים תמונה דומה – 42% מהחולים פיתחו חום ותסמינים נשימתיים, 22% חום ללא תסמינים נשימתיים, 28% פיתחו תסמינים נשימתיים בלבד ו-8% היו ללא תסמינים כלל^[8].

ההתייגות הראשונית של המחלה משתנה בין מטופלים. מתחת לחצי מהחולים יחוו חום כסימפטום ראשון, אך הרוב המוחלט מפתחים חום בהמשך (43.8% בהתחלה לעומת 88.7% בהמשך)^[2]. בבחינת תזמון התסמינים הקליניים במהלך המחלה, מחקר שבוצע הראה שטווח הזמן החציוני מתחילת המחלה עד לפיתוח חום ושיעול עמד על יממה, ועל כ-7 ימים לפיתוח קוצר נשימה^[9]. מחקר אחר דיווח על כ-5 ימים עד לפיתוח קוצר נשימה, ו-8 ימים עד לפיתוח מחלה ריאתית קשה^[3].

הזמן החציוני עד להגעה לאשפוז הוערך תחילה כ-7 ימים (טווח בין-רבעוני 4-8 ימים)^[3]. מהלך המחלה הכולל במקרים קלים הוא בערך שבועיים. במקרים קשים, המחלה עשויה להמשך 3-6 שבועות, אם כי בין תחילת התסמינים ועד לפיתוח מחלה קשה והיפוקסיה ייתכנו שמונה ימים בלבד (טווח בין-רבעוני 6-12 ימים)^[7].

גורמי סיכון לתחלואה ותמותה

שיעור התמותה מתוך כלל החולים (overall case fatality rate, CFR) הוא 2.3%, כאשר במקרים קשים ובקרב מטופלים מבוגרים ערך זה גבוה יותר לאור גורמי סיכון נוספים^[2,3,10]. מחקר שבוצע בסין דיווח על שיעור תמותה של 49% בקרב המקרים הקריטיים אשר היוו 5% מכלל המקרים^[11]. במדינות עם עומס תחלואה גבוה כגון איטליה, ה-CFR בקרב בני 70-79 עומד על 13% ובקרב בני 80-89 על 20%^[12].

תחלואה ב-COVID-19 הינה יותר רווחת בקרב האוכלוסייה המבוגרת וגם יותר קשה^[7,10,13]. הנתונים האחרונים של איטליה מראים כי 37% מהחולים הם מעל גיל 70, כ-38% בני 51-70, כ-24% בני 19-50 וכ-1% בגילאי 0-18^[12]. במחקר^[2] הראו כי הגיל הממוצע של החולים שפיתחו מחלה קשה היה 52, בעוד שהגיל הממוצע בקרב אלה שפיתחו מחלה קלה היה 45. בהתאמה – חולים שמחלתם הייתה כרוכה בהנשמה חודרנית, מוות או אשפוז בטיפול נמרץ היו בגיל ממוצע של 63 לעומת גיל ממוצע 46 בקרב אלו שלא^[2]. בעבודה אחרת שבדקה גורמי סיכון לפיתוח ARDS כתוצאה מתחלואה ב-COVID-19 נמצא כי פער הגילאים הממוצע בין החולים שפיתחו ARDS לעומת אלו שלא עמד על 12 שנים^[13]. כמו כן, שיעור התמותה נמצא להיות גבוה יותר באוכלוסייה המבוגרת מאשר בצעירה. בדו"ח שפורסם על ידי WHO דווחו 22% תמותה בקרב בני 80 ומעלה, לעומת פחות מ-4% בכלל האוכלוסייה^[7].

הודגם כי 23% מהחולים ב-COVID-19 הייתה מחלה כרונית פעילה ואלה היו מועדים יותר לפיתוח מחלה קשה יותר^[2]. המחלות השכיחות היו יתר לחץ דם (76.1%), סכרת (35.5%), מחלת לב איסכמית (33%) ופרפור עליות (24.5%)^[14]. מתוך החולים שאושפזו בטיפול נמרץ או נפטרו במהלך האשפוז, כ-58% סבלו ממחלה כרונית^[2], ורובם היו בגילאים מבוגרים. המחלות הכרוניות שהעמידו מטופלים בסיכון רב יותר לתחלואה בנגיף היו יתר לחץ דם, סכרת, מחלה ריאתית כרונית, מחלת לב כלילית, ממאירות, מחלת כליה כרונית ודיכוי חיסוני^[2,3]. באיטליה הנתונים מראים כי ללפחות 1% מהחולים לא היתה תחלואה נלווית, ל-25% היתה מחלה כרונית אחת, ל-26% היו שתי מחלות כרוניות ולכ-49% מהחולים היו שלוש מחלות כרוניות^[14].



רוב הנתונים אודות המחלה מצביעים על תחלואה נמוכה יותר בקרב ילדים – כ-1% מהמקרים הם מתחת לגיל 10^[11]. כמו כן, המחלה היא לרוב קלה יותר בקרב ילדים; מחקר שבדק 2143 ילדים שחלו ב-COVID-19 בסין מצא כי 90% מהחולים היו א-תסמיניים לחלוטין, קלים או בינוניים. במקביל, הוראה כי פרופורציית הילדים שפיתחו מחלה קשה היתה גבוהה יותר ככל שהגיל היה קטן יותר^[15,16]. התסמינים השכיחים של המחלה בילדים הם שיעול (49%), אודם בלוע (46%) וחום (42%) ומופיעים בשכיחות נמוכה יותר מאשר במבוגרים^[17]. בארץ דווח על ידי משרד הבריאות כי 3% מבין 250 החולים הראשונים היו בגילאי 0-9 וכ-8% היו בגילאי 10-19^[8].

הדבקה ופיזור של הנגיף

חשוב לתת את הדעת על כך שכל נשא של הנגיף עשוי להיות מדבק ללא קשר להתייצגות הקלינית שלו, וכי נשא של הנגיף עשוי להדביק בזמן תקופת הדגירה טרם יפתח תסמינים, או במהלך היותו נשא א-תסמיני לחלוטין^[18,19,20]. עדויות מראות שנשא א-תסמיני עלול להיות מדבק באותה צורה ביחס לחולה תסמיני.

במחקר אחד נמצא כי אדם שנדבק יכול לפזר את הנגיף (shedding) למשך 20 יום (מרווח בין רבעוני של 23-12 ימים) מרגע הופעת התסמינים, גם אם משך מחלתו היה קצר מכך^[9]. מחקר שביצע אנליזה וירולוגית של הנגיף בקרב חולים קלים-בינוניים הוכיח הכפלה פעילה של הנגיף בדרכי אוויר עליונות ותחתונות ברמות גבוהות במהלך השבוע הראשון של התסמינים שהגיעה לשיאה ביום הרביעי^[22]. יש לציין כי החל מיום 8, לא הצליחו לבדוד נגיף פעיל ומדבק למרות נוכחות של רמות גבוהות של RNA נגיפי ברוק ובליחה בחולים קלים-בינוניים. גם במטופלים שהחלימו מבחינה קלינית נראה RNA נגיפי בדגימות ליחה וצואה למשך 22 ימים לאחר הופעת התסמינים, אך כאמור לא היתה **עדות לנגיף בעל יכולת הדבקה**^[3,22].

גורמי סיכון להידבקות ולתחלואה קשה בנגיף SARS-CoV-2

באוכלוסייה הכללית גורמי הסיכון המשמעותיים והרווחים ביותר כוללים:

1. **עישון** - עישון מוכר כגורם מדכא של מערכת החיסון²³. מעשנים פעילים או כאלו שעישנו בעבר פיתחו מחלה קשה יותר מאלו ללא היסטוריה של עישון והציגו מהלך אישפוז שכלל סיבוכים כמו אשפוז בטיפול נמרץ, הנשמה מלאכותית ומוות²⁴. מחקרים חדשים בשבוע האחרון מצא כי למעשנים פעילים שנדבקו בוירוס הקורונה היה סיכון של פי-2 עד פי-14 לפתח מחלה קשה יותר ביחס לאלו שאינם מעשנים²⁵.
2. **צפיפות** – צפיפות מאפשרת העברה מהירה²⁶
3. **גיל** – תחלואה עם מהלך קליני מורכב יותר קורית בעיקר בגילאים מבוגרים יותר²⁶ עם זאת, למרות ספרות מוגבלת באוכלוסייה צעירה, מהלך אישפוז מורכב תוארו גם בקרב צעירים ללא מחלות רקע.
4. **מחלות כרוניות** – חולים הסובלים מחלות כמו הכוללות בעיקר סכרת, יתר לחץ דם, אי-ספיקת לב, מחלות ריאתיות וממאירות²⁴, מועדים ככלל לפתח מחלה קשה יותר²⁶.
5. **מצב מערכת הבריאות ברמה הלאומית וספיקת מערכת הבריאות**²⁷.



6. **מין זכר** – על פי נתוני הWHO, היארעות התחלואה גבוהה יותר בקרב גברים לעומת נשים – 58% לעומת 42% בהתאמה²⁷. מגמה זו משתקפת גם בנתוני התחלואה בין היתר באיטליה, סין וישראל^{28,29,30}. הודגם כי חולים גברים אושפזו בטיפול נמרץ יותר מאשר נשים שחלו^{24,26}. יש לזכור כי התנהגויות כגון עישון הנפוצות יותר בקרב גברים עשויות להטות את הנתונים לרעת זכרים ללא קשר סיבתי למין הביולוגי²⁵.
לציין כי ידוע שעישון מעלה את ביטוי הרצפטור ACE-2 בריאה, וכי מחקר מצא שביטוי הרצפטור גבוה יותר בקרב גברים אסייתים בהשוואה לגברים ממוצא אחר ולנשים ללא תלות בסטטוס עישון^[31].

מקורות:

1. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; [Epub ahead of print 10 March 2020]. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
2. Guan, Ni, Yu Hu et al, Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, February 28 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
4. Lai, Liu, Wang et al, Asymptomatic Carrier state, acute respiratory disease and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* March 4 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
5. Li, Guan, Wu et al, Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, January 29 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
6. Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C. *et al.* Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 14, 480 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480>
7. WHO team, department of communications. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *WHO.* February 28 2020.
8. דיון "הערכת מצב" התפרצות תחלואת קורונה. הרשות העליונה לאשפוז, חמ"ל הבריאות. 21.3.2020. משרד הבריאות.
9. Zhou, Yu, Du et al, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* March 11 2020.



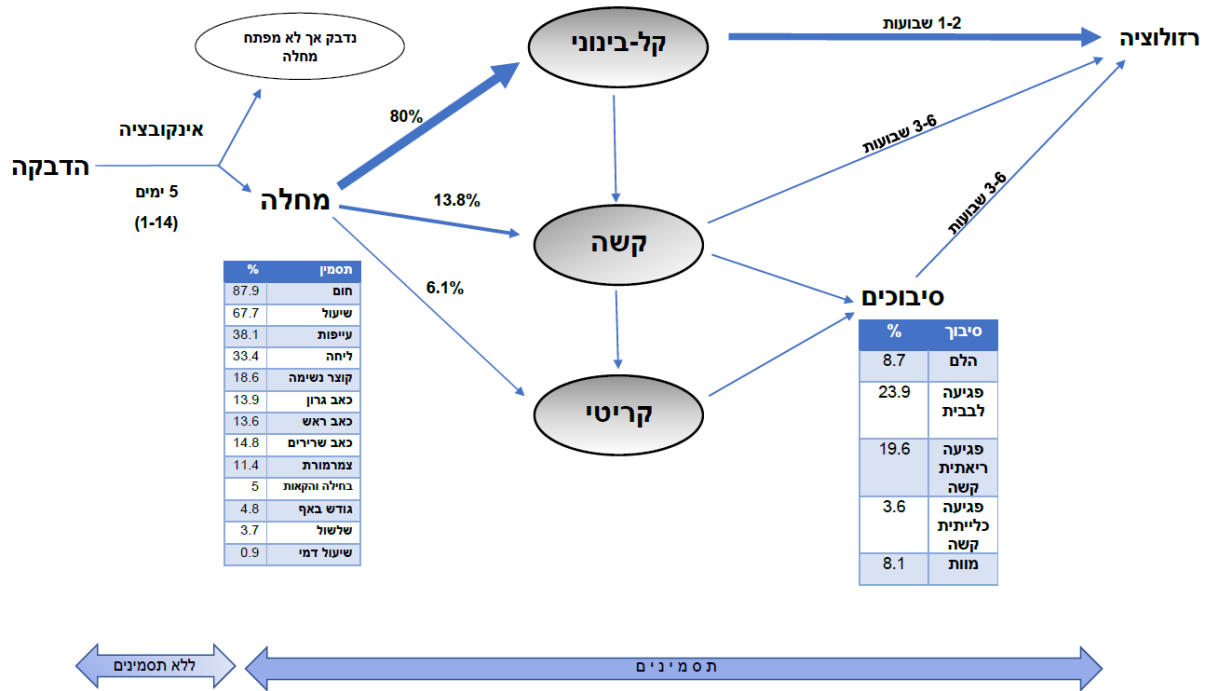
10. Chen, Zhou, Dong et al, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, volume 395, Issue 10223. January 30 2020.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648
12. Distribution of Coronavirus cases in Italy as of March 16, 2020, by age group. Statista Research Department. March 16 2020.
13. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Published online March 13, 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
14. Italian Higher Institute of Health, Report on the characteristics of COVID-19 positive patients in Italy based on data updated to March 17 2020.
15. Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41(2): 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
16. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
17. Lu, Zhang, Du et al, Correspondence: SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* . March 18 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
18. Rothe, Schunk Sothmann et al, Correspondence: Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany, *N Engl J Med* 2020; 382: 970-971 DOI: 10.1056/NEJMc2001468.
19. Ping Yu, Jiang Zhu, Zhengdong Zhang, Yingjun Han, A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period, *The Journal of Infectious Diseases*, , jiaa077, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077>
20. Liu, Liao, Chang et al, Correspondence: A locally transmitted Case of SARS-CoV-2 Infection in Taiwan. *N Engl J Med* 2020; 382: 1070-1072 DOI: 10.1056/NEJMc2001573
21. Li, Pei,, Chei et al, Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-Cov2). *Science*. March 16 2020. DOI: 10.1126/science.abb3221
22. Woelfel et al, Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *The Novel*



- Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team*. Medrxiv, posted March 8 2020.
23. Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Epidemic A(H1N1) Influenza in Young Men. *N Engl J Med*. 1982; 307(17): 1042-1046. doi: 10.1056/NEJM198210213071702
 24. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. February 2020: NEJMoa2002032. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 25. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020; 18(March). doi: 10.18332/tid/119324
 26. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585
 27. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).; 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
 28. Italian Higher Institute of Health. Distribution of Coronavirus Cases in Italy as of March 16, 2020, by Age Group.; 2020.
 29. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 30. Fan J, Liu X, Pan W, Douglas MW, Bao S. Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus Disease-19 in Gansu Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(6). doi: 10.3201/eid2606.200251
 31. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *BioRxiv*. 2020 Jan 1.



מהלך קליני של Covid-19



הדבקה חוזרת ב-COVID-19 – אמת או מיתוס?

ירון כהן תאריך עדכון: 24.4.2020

האפשרות של זיהום חוזר בחולי COVID-19 נסקר רבות באתרי התקשורת¹ – חולים שנבדקו טרם שחרורם והיו שליליים, לפתע חוזרים עם תוצאות חיוביות. בדרום קוריאה מדובר בשיעור של 2.1% מהחולים, מתוכם כ-44% מציגים תסמינים. התופעה אינה חדשה ותוארה כבר בספרות בעבר. ישנם תיאורים אנקדוטליים של חולים אשר לאחר שחרורם מבית החולים פיתחו חום מחדש ו-PCR חיובי (לאחר דגימה שלילית). חלק מן החוקרים בסין אף ממליצים לבצע בידוד בית ומעקב PCR עד שבועיים לאחר השחרור. [1] כך נעשה גם בנוהל הנוכחי בצה"ל.

אין הסכמה בספרות האם מדובר בתופעת Reinfection (אדם נדבק מחדש בנגיף בשל תגובה חיסונית ארוכת-טווח לא מספקת); בתופעת Reactivation (הוירוס יושב רדום ואז מתפרץ מחדש); או שמא מדובר בטעות מעבדתית.

נסקור את האופציות השונות ואת המידע שהצטבר לגביהן –

1. טעות מעבדתית

○ **False positive** – תוצאה חיובית כוזבת יכולה להתייחס לשני מרכיבים: פציינטים שאובחנו על אף שלא היו חולים, ופציינטים שקיבלו תוצאה חיובית על אף שהחלימו מהמחלה.

▪ **פציינטים שאובחנו על אף שלא היו חולים:** בדיקת ה-RT-PCR היא סגולית ביותר ל-COVID-19. המידע מראה של-Assay של ה-CDC אין תגובתיות עם מחוללים נשימתיים אחרים, ביניהם Human Coronavirus שאינו SARS-CoV-2. מכך ניתן להסיק שתוצאות חיוביות כוזבות לאבחנה נובעות בעיקר מטעויות, דוגמת: קונטמינציה מעבדתית (לשם כך יש בדיקות ביקורת), בלבול בין בדיקות ועוד.

▪ **פציינטים שאובחנו עם תוצאה חיובית על אף שהחלימו מהמחלה:** בניגוד לכתוב לעיל, פציינטים שאובחנו כבר לנגיף מכילים אותו ב-Upper respiratory tract שלהם. ה-Shedding של הנגיף הוא מוארך ביותר, ישנם מחקרים שמתעדים עד 37 ימים ואף יותר [2], והדבר מאפיין נגיפים נוספים דוגמת נגיף החצבת, שה-RNA שלו יכול להיות מושל עד 6-8 שבועות מהזיהום, זאת על אף שאינו מדבק [3]. אם כן יתכן ומדובר בתוצאה חיובית שנובעת מ-RNA ויראלי שנתר אך אינו מדבק. [3]

○ **False negative** – ישנו אחוז גבוה יחסית של תוצאות שליליות כוזבות ב-RT-PCR אשר מבוצע כיום – כלומר מצב בו אנשים חולים מקבלים תשובה שלילית

¹ <https://edition.cnn.com/2020/04/17/health/south-korea-coronavirus-retesting-positive-intl-hnk/index.html>



על אף שהם חולים לפי בדיקות אחרות, דוגמת CT. [4-5] שיעור השלילי הכוזב דווח להיות בחלק מהמחקרים סביב 20-30%, ואף יותר. [4-6] הסיבה לכך נובעת ככל הנראה מכך שהוירוס מתיישב בדרכי האוויר העליונות רק לאחר מספר ימים מההדבקה, וככל שהזמן עובר, כך הסיכון לתוצאה שלילית כוזבת עולה. [6] בשיעורי "שלילי-כוזב" גבוהים שכאלה, שהולכים ועולים מזמן הופעת התסמינים לראשונה, לא מופרך כי הפציינטים נבדקים פעמיים ואז משוחררים על אף שעודם חולים.

- **לדוגמא:** במידה ומדובר בשיעור False negative של כ-20% לאחר שהתסמינים חולפים, אז הסיכוי לקבל שתי תוצאות עוקבות הוא $20\% * 20\% = 4\%$ - כלומר! אלו מספרים שאכן הולמים את המצב בדרום קוריאה.
- המחקר של Xie ועמיתיו שבוצע בסין הראה שהזמן החציוני להופעת תשובה חיובית חוזרת הוא כ-7.5 ימים לאחר השחרור, עם טווח של 1-14 ימים, ולכן זמן בידוד של כשבועיים הוא הכרחי. [7]

2. **Reinfection** – זהו מצב בו אדם נדבק מחדש בנגיף בשל תגובה חיסונית לא מספקת. הודגם בקופי מקוק כי תופעה זו **אפשרית** לאחר הדבקות ב-SARS-CoV-2, וזאת על אף סרום עם נוגדנים חיוביים כנגד אותו נגיף. עם זאת, בניסוי נראה כי הקופים לא פיתחו תסמינים בהדבקה חוזרת. על כן ההנחה היא כי על אף היכולת להידבק מחדש, סביר כי כן קיימת הגנה תאית והומורלית בעת ההידבקות מחדש. [8]

○ נוסף על כך, יתכן והתגובה ההומורלית מתפתחת בקורלציה לחומרת המחלה. כך במחקר של Yongchen ועמיתיו נמצא כי תגובה סרולוגית התפתחה רק ב-1 מתוך 5 נשאי SARS-CoV-2 אסימפטומטיים. [9] יתכן כי נשאים אסימפטומטיים אינם מוגנים לאורך זמן, לפי כן.

סייג לכך הוא שיתכן והתגובה ההומורלית מתפתחת בחולים קלים אלו לאחר זמן רב, כפי שהודגם ב-Coronaviruses אחרים. [10] כמו כן, תגובת IgG בנגיפי SARS-CoV-1 ו-MERS-CoV היא ממושכת (משנה והלאה). [10]

3. **Reactivation** – זהו מצב בו הוירוס נותר רדום בגוף הנדבק ואז מתפרץ מחדש. רעיון זה אינו סביר כיוון ש-Coronaviruses אחרים, וכך מוערך גם עבור Coronavirus זה, אינם עוברים אינטגרציה ל-DNA של המאכסן ולכן לא סביר שנותרים רדומים. [11] אופציה זו, אם כן, היא תאורטית כהסבר אך לא סבירה.

סוגית הזיהום מחדש בדרום קוריאה כעת נחקרת על ידי ה-WHO.²

² <https://www.sciencealert.com/who-investigates-reports-of-recovered-covid-19-patients-testing-positive-again>



- [1]. Zhou, L., Liu, K., & Liu, H. G. (2020). Cause analysis and treatment strategies of "recurrence" with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients after discharge from hospital. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43, E028.
- [2]. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.
- [3]. Atkinson, B., & Petersen, E. (2020). SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *The Lancet*.
- [4]. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... & Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 200642.
- [5]. Li, Y., & Xia, L. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *American Journal of Roentgenology*, 1-7.
- [6]. Wikramaratna, P., Paton, R. S., Ghafari, M., & Lourenco, J. (2020). Estimating false-negative detection rate of SARS-CoV-2 by RT-PCR. *medRxiv*.
- [7]. Xie, C., Lu, J., Di Wu, L. Z., Zhao, H., Rao, B., & Yang, Z. (2020). False negative rate of COVID-19 is eliminated by using nasal swab test. *Travel Medicine and Infectious Disease*.
- [8]. Ota, M. (2020). Will we see protection or reinfection in COVID-19?. *Nature reviews. Immunology*.
- [9]. Yongchen, Z., Shen, H., Wang, X., Shi, X., Li, Y., Yan, J., ... & Gu, B. (2020). Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, (just-accepted), 1-14.
- [10]. Huang, A. T., Garcia-Carreras, B., Hitchings, M. D., Yang, B., Katzelnick, L., Rattigan, S. M., ... & Lessler, J. (2020). A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv*.
- [11]. Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.



חלק 2 :
דרכי
התפשטות,
מיגון ומניעה



קורונה ובעלי חיים

מאיה פישמן תאריך עדכון: 14.4.20

עטלפים או פנגולינים? על המקור הזואולוגי של הקורונה

מקרי הקורונה המאומתים הכפילו את עצמם תוך שבוע ברחבי העולם ונראה שאנחנו עדיין בעיצומו של המשבר. השמועות על מקורו של הנגיף החדש והמסתורי הופיעו כבר עם התיאורים הראשונים של המחלה ממוקד ההתפרצות בוואן, סין. אז מי האשם האמיתי?

נגיפים משתמשים בבעלי חיים כ"מאחסנים". הם יכולים להתרבות בקרבם מבלי לגרום למחלה אצלם וכך להבטיח שיוכלו להדביק עוד ועוד בעלי חיים. נגיף הקורונה לא היה הראשון לעשות זאת – לדוגמה גם נגיף האבולה הקטלני משתמש בעטלפים כ"מאחסנים" שנושאים אותו.³

כדי להדביק את בני האדם צריכים להתקיים שני תנאים עבור הנגיף: הראשון הוא לעבור מוטציה שתאפשר לו לגרום למחלה בבני אדם; והשני הוא להגיע פיזית לבני האדם, למשל דרך חשיפה לדם או למערכת העיכול.

לפני קצת פחות משני עשורים התגלה הקשר בין משפחת נגיפי הקורונה לבין העטלפים. ב-2003 התפרצה במזרח אסיה מגפת ה-SARS עליה היה אחראי נגיף קורונה אחר (SARS-CoV). זני עטלפים שנשאו את הנגיף נמכרו בשווקים בסין באזורים בהם נצפו התפרצויות של המגפה.

מחקרים גנומיים מקיפים הראו שבקרב מאות זנים שונים של עטלפים קיימים סוגים רבים של נגיפי קורונה שעברו התפתחות אבולוציונית בקרב אותם מארחים. [1]

עם התפרצות "דלקת הריאות המסתורית" בסין בדצמבר 2019 החשודים העיקריים היו השווקים הרטובים באזורי המחלה. נגיף קורונה שנמצא בקרב עטלפים שנמכרו בשווקים אלו היה דומה ב-96% למבנה הגנטי של ה-SARS-CoV-2 אולם דווקא אתרי השוני מרמזים על כך שיתכן והנגיף עבר דרך "מאחסן ביניים" לפני שהגיע לבני האדם. לדוגמה בנגיף העטלפי קיים שוני גנטי באתר הקשירה של הנגיף ל-ACE2, אשר ידוע שאחראי על יכולת ההדבקה של נגיף הקורונה החדש בבני אדם. [2]

אחת הבעיות בזיהוי החיה "האחראית" היא העובדה שבשווקים אלו החיות נערמות זו על זו בצפיפות רבה ולכן לא ניתן לדעת בודאות אם אכן העטלף העביר את הנגיף לחיה אחרת, ודרכה הוא הגיע לבני האדם – ומהי אותה חיה.⁴

אחת החיות בהן זוהה הנגיף הייתה הפנגולין. הפנגולין, יונק אוכל נמלים מכוסה שריון קשקשי, נמצא בסכנת הכחדה אך מוברח באופן לא חוקי ברחבי אסיה שם הוא משמש למאכל וקשקשיו

³<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/summaries.html>

⁴<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32218527>



כתרופה. מדענים הצליחו לזהות את נגיף הקורונה החדש, אותו SARS-CoV-2, בדגימות שנלקחו מפנגולינים שהוברחו ונתפסו.

למרות הממצא הזה – אין עדות לכך שאכן היו פנגולינים באותו שוק רטוב בוואן. השווקים נסגרו זמן קצר לאחר תחילת הדיווחים והמידע היחיד שהתקבל היה דרך המרכז למניעת מחלות ולבקריתן (ה-CDC) הסיני. בהעדר מידע קשה יהיה להתחקות בודאות אחר המקור הזואונוטי של הנגיף.⁵

ומה לגבי בעלי החיים שלנו? ה-CDC האמריקאי מדגיש שאין כל דיווח על כך שחיות המחמד שלנו יכולות להדבק או לחלות ב-COVID-19. כמו כן אין עדות שמראה סכנה מוגברת בחיות משק או בתוצריהן.^[4]

מחקר שבוצע בסין [5] בדק את יכולתן של חיות בית וחיות מעבדה שונות להדבק בנגיף. משמעות ההדבקה חשובה לא רק למניעת הדבקה בקהילה אלא גם לניסויי מעבדה אפשריים לפיתוח חיסון או תרופה.

המחקר הוכיח שה-SARS-CoV-2 עובר רפליקציה בחמוסים, יונקים ממשפחת הסמורים, ונמצא בדרכי הנשימה העליונות שלהם אך לא באיברים אחרים, לרבות המוח ומערכת העיכול. הרפליקציה נמשכה כ-8 ימים מבלי לגרום למחלה קשה או למוות בחמוסים. העברה של הנגיף דרך החמוסים כמאחסני ביניים הודגמה במחקר נוסף מסין שיצא ב-5 באפריל אך טרם עבר הערכת עמיתים.^[6]

הנגיף זוהה גם בחתולים בדרכי הנשימה העליונות, במעי הדק ובצואה. החתולים הדביקו אחד את השני מה שמרמז על יכולת העברה טיפתית ויתכן שאף אווירית בין היונקים המבויתים. העומס הנגיפי הלך וגדל מה שהעיד על יכולת רפליקציה גבוהה של הנגיף בקרב החתולים, בפרט בקרב חתולים צעירים.

יתכן שתוצאות אלה אינן מפתיעות שכן נגיפי קורונה שאינם אנושיים רבים גורמים למחלות אצל חתולים. אולם עד כה מרביתן המוחלט של בדיקות ה-PCR שנערכו לחתולי בית עבור נשאות ל-SARS-CoV-2 חזרו שליליות.

מנגנון הרפליקציה הן בחמוסים והן בחתולים נקשר גם כן לאותו ACE2 שאחראי על יכולת ההדבקה שלו גם אצלנו. השוני בין האנושי האנושי לאנושי החתולי הוא בשתי חומצות אמינו בלבד ועל כן מדובר בדרך הדבקה אפשרית החלט.

⁵<https://www.newyorker.com/science/elements/from-bats-to-human-lungs-the-evolution-of-a-coronavirus>



בכלבים, לעומת זאת, נמצא עומס נגיפי נמוך בלבד לאחר חשיפה ל-SARS-CoV-2, מה שמעיד על יכולת רפליקציה נמוכה בבעל חיים זה. נוסף על כך נבדקו חיות משק – חזירים, תרנגולות וברווזים – אולם נראה שאצלם הנגיף אינו מדבק כלל ולא הופיע בבדיקות המעבדה.

לצד תהיה על המשמעות של חתולים כמאחסנים פוטנציאליים לנגיף הקורונה החדש, שתי המסקנות החשובות שניתן לקחת מהתפניות החדשות הן: הראשונה היא ששמירה על היגיינה, מרחק אישי והתמגנות ראוייה חשובה מאי פעם; השנייה היא שנותר לנו ללמוד עוד דברים רבים על COVID-19 במהלך המגיפה הנוכחית.

מקורות

1. Wertheim JO, Chu DK, Peiris JS, Pond SL, Poon LL. A case for the ancient origin of coronaviruses. *Journal of Virology*. 2013 Jun 15; 87(12): 7039-45.
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020 Mar 17: 1-3.
3. Lam, T.T., Shum, M.H., Zhu, H. et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020 March 26.
4. ובעלי חיים. (מתוך: COVID-19 בנושא CDC הנחיות ה- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html>)
5. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, Liu R, He X, Shuai L, Sun Z, Zhao Y. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science*. 2020 Apr 8.
6. Chu P, Zhou Z, Gao Z, Cai R, Wu S, Sun Z, Chen S, Yang Y. Computational analysis suggests putative intermediate animal hosts of the SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020 Apr 5.



מגפת הקורונה והשלכותיה על צוות מטפל: היקף התופעה, מיגון ומניעה

חלק א'

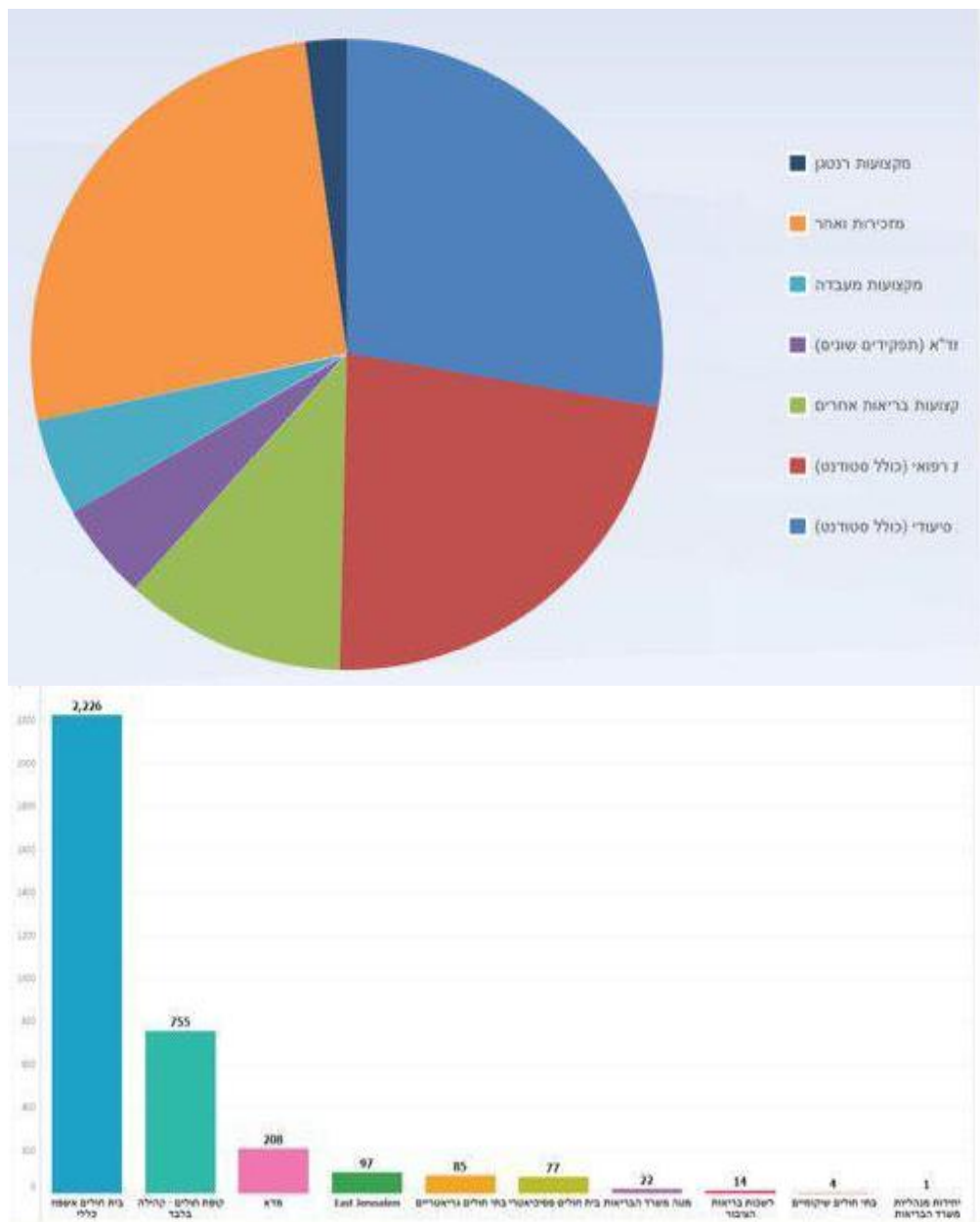
צוות רפואי כגורם סיכון להדבקה – נתונים בארץ ובעולם

עדי חורש, תמיר זלטר, ירון כהן, מאיה שמחוני תאריך עדכון: 2.4.2020

מגפת הקורונה הנוכחית מציבה במרכז הסכנה את הצוות הרפואי על כלל מרכיביו העובדים הן בבתי החולים והן ברפואה הציבורית. בהיעדר מאגרים בלתי נדלים של ציוד מיגון ובהתחשב בכך שהצוותים הרפואיים עומדים בחזית המאבק בתחלואה ב-COVID-19 בארץ ובעולם, בטיחותם של המטפלים צריכה להיות נושא מרכזי.

מחקר שבוצע על 138 מטופלים שחלו ב-COVID-19 בסין מצא כי לצוות רפואי סכנה גבוהה להדבקה. כ-29% מכלל החולים היו צוות רפואי – אמנם מדובר בקוהורט קטן והמחקר בוצע יחסית בתחילת המגיפה, אך נתון זה מדגיש את מידת החשיפה של הצוות לצד הצורך במיגון מספק שלו על מנת לאפשר את עבודתו התקינה.

הנתונים בארץ המעודכנים ל-31.3: סך הצוות בבידוד עומד על 3489 ומספר החולים המאומתים 183. התפלגות לפי מקצועות עובדי מערכת הבריאות ולפי מתאר:



במגיפת ה-SARS שהתרחשה ב-2003, כ-21% מהחולים היו אנשי צוות רפואי¹.
 הטבלה הבאה מציגה את מספר הנדבקים והמתים כפי שידוע עד כה בקרב הצוות הרפואי (מעודכן
 ל-31.3)²:

מדינה	מס' נדבקים	אחוז מכלל החולים במדינה	מס' מתים
ישראל	183	3.8%	0
סין	3,300	4.0%	13
איטליה	10000 (משוער)	8-10%	14
ספרד	8,500 (משוער)	10-14%	?

חלק ב'

מיגון צוות רפואי – הנחיות מקובלות בארץ ובעולם

מאפיינים של מסכות מסוגים שונים

מסכות מנתחים אינן אוטמות את הפנים ומשמשות בעיקר כמחסום פיזי בין אפו ופיו של הלובש לסביבתו הקרובה ומסננות טיפות נוזלים גדולות. מסכות מגן נשימתיות, כאשר חובשים אותן כראוי, מספקות איטום וסינון יעיל של תרסיסים. מסכות מגן נשימתיות בעלות שסתום נשיפה מקלות על הנשימה ומורידות לחות וחום בתוך המסכה, אך מאפשרות לאוויר בלתי מסונן לצאת דרך השסתום - לכן יגנו יותר על החובש ופחות על הסביבה.

עבודה שפורסמה ב-*Lancet* הדגישה את חשיבות המיגון (כולל מסיכה, מיגון עיניים, חלוק וכפפות) בעת חשיפה למטופלים חשודים שטרם אובחנו¹. בתיאור מקרה בו נבדקו 40 רופאים שבאו במגע עם חולה במצב קשה בעת פרוצדורות הכוללות חשיפה לאירוסול (אינטובציה, אקסטובציה, הנשמה וכו') והתמגנו על ידי מסיכה כירורגית או מסיכת N95 התברר כי אף אחד מהרופאים לא חלה או פיתח סימפטומים - דבר התומך בנאמר לעיל⁴.

צעדי מניעה

מתוך הבנה שהצוות הרפואי חשוף במיוחד לסכנת ההדבקה וכי תפקודו חיוני לטיפול בחולים ב-COVID-19, אספקה מספקת של PPE בדגש על מתן עדיפות לצוות רפואי חשובה מאוד¹⁰.

על פי ה-CDC - ההמלצות כיום ע"פ ה-CDC כוללות: בעת חשיפה לחולה קורונה שלא עטה מסיכה, על הצוות הרפואי שנחשף אליו ולא עטה מסיכת פנים או מגן עיניים להיכנס לבידוד של שבועיים. במידה והחולה כן עטה מסיכה, בידוד הצוות הרפואי נדרש רק במידה והוא אינו עטה



מסיכה (אך מגן עיניים לא מחייב)¹⁴. בנוסף, הודגשה חשיבות החינוך וההדרכה של הצוותים הרפואיים להתמגנות נכונה ומניעת הפצת הנגיף, הדגשת חשיבות היגיינת ידיים והגבלת מספר המטפלים הבאים במגע עם חולים¹⁵.

ה-WHO – ב-WHO מצוין כי מגע קרוב ו-Droplets הם דרכי ההעברה של הנגיף, לא העברה הנישאת באוויר. המרכיבים למניעה מתחלקים לאיזורים שונים -

1. קהילה –

- a. הגיינת ידיים - אלכוהול במידה והידיים נקיות למראה, מים וסבון במידה והידיים מלוכלכות.
- b. להימנע ממגע בעיניים, אף ופה
- c. הגיינה נשימתית - שיעול/עיטוש לכיוון המרפק או לממחטה שלאחר מכן נפטרים ממנה.
- d. לשים מסיכה במידה ויש תסמינים נשימתיים והגיינת ידיים לאחר שמורידים את המסיכה.
- e. שמירה על ריחוק חברתי (מרחק מינימלי של מטר אחד) מאנשים עם תסמינים נשימתיים

2. בנוסף להגדרות בקהילה, יש להשתמש בציוד ממגן עצמאי (PPE) המתאים לסיטואציה הרפואית בה נמצאים) אין צורך בציוד הדומה לציוד הממגן ב (Ebola virus disease - השימוש ב-PPE צריך להיות רציונלי על פי קריטריונים מרובים שמפורטים במסמך. ככלל – יש להשתמש ב-PPE כתלות בפעילות האדם הנחשף לחולה -

- a. במגע ישיר עם חולה - יש ללבוש חלוק מגן, כפפות מסיכה כירורגית והגנת עיניים.
- b. בפרוצדורות יוצרות-אירוסול (דוגמת אינטובציה, הנשמה לא פולשנית, טרכיאוסטומיה, החייאה, הנשמה ידנית טרם אינטובציה, ברונכוסקופיה) יש להשתמש במסיכות בסטנדרט N95 או FFP2, הגנת עיניים, כפפות וחלוק מגן .
 - i. במסיכות N95 אפשר להשתמש לתקופה ממושכת והן עדיין יעילות, עם זאת יש להימנע משימוש מעל 4 שעות בשל חוסר נוחות שמתפתחת.
- c. יש לספק מסיכה כירורגית לחולה עם תסמינים נשימתיים טרם האבחנה במידת האפשר.

3. ממליצים שלא להשתמש במסיכה במידה ואדם הוא אסימפטומטי - בשל יצירת תחושת ביטחון מוטעית, וכן ניצול משאבים לא יעיל. **יש לציין כי משה"ב הוציא הנחיה שונה** מזו ב-31.3.2020

מחקר המתבסס על ניהול המשבר בסינגפור והונג קונג מציע כי נקיטה באמצעי זהירות יוצאי דופן, למשל סגירת מחלקות שלמות והכנסת כלל הצוות לבידוד, אינם נדרשים¹¹. במחלקת טיפול נמרץ בהונג קונג צעדי המניעה שנקטו כדי להפחית את הדבקת הצוות המטפל כללו הימנעות מהנשמה בלתי פולשנית ושימוש במסיכה, נטייה לאינטובציה כאשר צפויה התדרדרות מאוחרת יותר וביצועה על ידי בכיר בלבד¹².



בדרום קוריאאה, הודות לשימוש במיגון ראוי באופן נכון והקפדה על הנהלים, דווחו לראשונה הדבקות בקרב צוות רפואי רק ב-20 למרץ, כאשר המגפה היתה בקוריאאה למעלה מחודש.

יש לציין שבקוריאאה ובסינגפור השימוש במיגון לצוות רפואי, כללי הבידוד הנדרשים והסגרים על השוק במדינות אינם נרחבים כפי שאנו רואים בישראל. המניעה במדינות אלו נעשית דרך בדיקות רחביות של האוכלוסיה לנשאות לנגיף, לצד חקירות אפידמיולוגיות מעמיקות באמצעים שונים שמאפשרות איתור מגעים קרובים והמנעות מהשבתה של אנשים רבים. הגדרה של מגע קרוב בקוריאאה היא 2 מטר לרבע שעה (דומה לישראל), ובסינגפור – חצי שעה. בכל זאת, ה"מתירנות" היחסית הזו מלווה בחינוך אודות ריחוק חברתי, מעקב ממשלתי על הנמצאים בבידוד (באמצעות שיחות וידאו ומדידות טמפרטורה) וענישה על הפרת חוקי בידוד.

שיטה נוספת להקטנת סיכון ההדבקה של צוות רפואי שהוכחה כיעילה במגפת הסארס נקראת TCB- traffic control bundling, ועל פיה יש לבצע טריאז' למטופלים באזור חיצוני לבית החולים, להגדיר אזור מעבר ואזור מבודד בו המטופלים הנמצאים כחולים יאושפזו. כמו כן, בין כל אזור צריכה להיות הפרדה ברורה ואכיפה שתצמצם את מעבר האנשים (מבקרים וצוות) בין המתחמים¹³.

הנחיות בתי החולים בארץ:

1. הדסה

מדברים על 2 סוגי הדבקות (50% לכל אחת מתוך כלל ההדבקות של צוות רפואי בהדסה):

1. בתוך בית החולים – מקולגות, חולים או משפחות חולים.

a. המניעה:

i. מניעת מגע צמוד בין אחיות במשמרת

ii. רופאים - עבודה בצוותים קטנים ללא מגע

iii. **עבודה עם חולים ומשפחות עם חלוק, כפפות ומסכות חדר ניתוח**

iv. חדר אוכל – הוקטנו מספרי השולחנות, כסאות בכל שולחן, אפשרות

לקחת חמגשיות. חובת חיטוי ידיים בכניסה.

2. הדבקות מחוץ לבית החולים

a. המניעה:

i. הקפדה על בידוד חברתי

מחלקות הקורונה בבית החולים

1. נעולות, מבודדות (בבניין שאינו מרכז הפעילות הרפואית), לא מאפשרות כניסה (גם לא בטעות) פרט לצוות מורשה.
2. המתחם מאויש על ידי 2 צוותי אחיות נפרדים ורופא.
3. **פרט למתחם זה אין חולי קורונה בבית החולים, חשודים במיון מקבלים יחס כחיוביים – בבידוד וצוות במיגון מלא (בהמשך).**

כניסה לבית החולים

1. **עבור כל המבקרים בהדסה – תשאול בכניסה ע"י בטחון, מדידת חום. מי שלא עובר תשאול/פברילי – לא נכנס.**



- a. **התשאל כולל** - חזרה מחו"ל, מגע עם חולים או מבודדים, מקום מגורים כמו קרית יערים או שכונת בת חן במודיעין ומחלה לאחרונה.
2. לא לבוא לעבודה אם סובלים מתסמינים נשימתיים – שיעול או קושי בנשימה, או חום מעל 38 מעלות. לדווח ולהכנס לבידוד.

התמגנות בבית החולים

1. חובת התמגנות לכל איש צוות רפואי/סיעודי/טכנאי הבא במגע עם חולים.
 2. **אין לטפל בחולים בבגדי בית**
 3. **החלפת הביגוד מדי יום**
 4. **שמירה על הגיינה – הדסול, שטיפת ידיים**
 5. **יש להתמגן בכל מקרה של חולה חשוד**
- a. שימוש במסיכה כירורגית בכל אינטראקציה בין צוות רפואי למטופל
- b. שימוש במסיכה כירורגית בכל ישיבת עבודה מעל 15 דקות (חשוב לא רק בישיבות אלו)

בדיקות מטוש לקורונה

1. כל בכיר בבית החולים רשאי ואף חייב לבצע בדיקת מטוש על פי שיקולו הקליני
2. עובדים עם מדענים מ"רפאל" להכפלת מספר הבדיקות בשיטות חדשניות
3. איסור כניסת צוות שלא שייך למעבדות למתחם המעבדות

מיגון צוות רפואי

1. דרכי ההדבקה – העברה עיקרית **טיפתית** שיכולה לזהם ידיים ומשטחים.
 - a. פעולה כמו אינטובציה/שאיבת הפרשות – יכולה לייצר ארוסול ולפיכך הדבקה **אווירנית**.
2. קיימת הדבקה מחולים סימפטומטיים בעלי סימפטומים קלים וקשים ואף אסימפטומטיים!
3. המנעות מהדבקה –
 - a. הגיינת ידיים – הדסול, מים וסבון. בנוסף לנהלים רגילים סביב מגע עם חולה, בכל הזדמנות וכמה שיותר
 - b. ציוד מגן –
 - i. מסכה כירורגית – הגנה נגד טיפות נשימתיות – מומלצת בשימוש בכל המתארים! חוץ מחשיפה לארוסול
 - ii. מסכת N95 – הגנה מפני ארוסול, לטיפול בעת פרוצדורות יוצרות ארוסול. להקפיד על התאמה טובה לפני **וללא זקן**. (בפועל – נמצאת בשימוש בקרב הצוות במחלקת קורונה בכל עת)
 - iii. מגן פנים – בכל המתארים.
 - iv. חלוק
 - v. כפפות
4. דגשים לגבי ציוד –
 - a. מסכות חד פעמיות – אם הורדנו, לזרוק לפח. לא צריך להחליף בין מטופלים.
 - b. להקפיד על שימוש עקבי במסכה



2. **המרכז הרפואי שיבא** - בבדיקה של חולה מאומת ההנחייה היא להתמגן על ידי מסיכת N95 + משקפי מגן + חלוק בידוד חד פעמי + 2 זוגות כפפות (ללא ערדליים). בנוסף, התבצעה חלוקה של הצוותים הרפואיים לשלושה צוותים והחלה עבודה במתכונת חירום המבוססת של משמרות של 12 שעות לסירוגין על ידי שלושת הצוותים, על מנת למנוע ערבוב שלהם וחשיפה מינימלית של צוות מטפל במקרה שעובד אחד יתגלה כחולה.

3. **איכילוב** - הצוות הרפואי הונחה לעטות מסיכה כירורגית בכל עת בה הם נמצאים בתחומי בית החולים. בנוסף, צוות המטפל בחולה קורונה במצב קשה או בעת פרוצדורות המייצרות אירוסול- יש להשתמש במסיכת N95 ומיגון מלא. חשוב לציין כי למרות מקדם החשד הגבוה וההתייחסות הראשונית לחולים חשודים בתור חיוביים, כיום בדיקת הסקר המקובלת לזיהוי חולים היא RT-PCR אשר רגישותה מוערכת בכ-75% בלבד. לכן, קיימת אפשרות לא מבוטלת בה תתקבל תשובה שלילית כוזבת. על מנת להתמודד עם אפשרות זו קיימות הנחיות במקומות מסוימים לבצע CT חזה לחולים בחשד גבוה אשר התקבלה עבורם תשובת מטוש שלילית. למרות זאת, לא ברור האם הנחיות אלה באמת מתבצעות בבתי חולים בארץ, כיצד נקבע חשד גבוה ועל ידי מי, והאם מגיעים למחלקות שאינן מיועדות לטיפול בחולי קורונה חולים שייתכן והתפססו עקב מגבלות הבדיקה.

חלק ג'

התמודדות עם המחסור העולמי בציוד מיגון – Personal Protective Equipment (PPE)

עם התפשטות המגיפה, נולד החשש מפני מחסור בציוד למיגון אישי של הצוותים, שדווח במרבית מהמוסדות המטפלים ברחבי העולם.³

ישנן מגוון המלצות לגבי השימוש במסיכות, ביניהן שימוש חוזר לאחר 72 שעות (זמן שרידות ממוצע של הווירוס על משטחים) או שימוש לאחר פגות התוקף שנקבעה על ידי היצרן^{5,6}, אך הנחיות אלה שנויות במחלוקת.

ה-CDC פרסם מסמך שמציע מספר אסטרטגיות לעשות אופטימיזציה של ציוד המיגון הרפואי במקומות בהם קיים מחסור בו. כך, ניתן לחסוך או למקסם את השימוש במיגון על מנת לאפשר למוסדות רפואיים זמן לחדש את אספקתו.

מתוך כלל ההמלצות, מצורפות ההנחיות העיקריות להתייחסות:

1. על מרכזים רפואיים לדעת את כמות ציוד המגן שנמצא ברשותם (במחלקות ובמחסנים) ולאמוד באופן מדויק ככל הניתן את קצב השימוש בו. כמו כן, עליהם להיות בקשר רציף עם ספקים/מדינה שמספקת להם ציוד.
2. הפחתת מספר המטופלים שמגיעים לבית החולים במסגרת מרפאות קהילה ואשפוז – לבטל באופן סלקטיבי את הפרוצדורות הלא דחופות/מפגשים בהם נעשה שימוש במסכה על ידי המטפל
3. הקצאת צוות ייעודי מצומצם שייחשף למטופלים בסביבה שמצריכה מיגון.



4. הפחתת מפגש פנים אל פנים בין מטפל למטופל – למשל איחוד מפגשים לביקורות או טיפולים שונים (למשל במעקב הריון)
5. למטב את השימוש ב-telemedicine – רפואה מרחוק, שלא מצריכה שימוש באמצעי מיגון.
6. העברת השתלמות והסברה לצוות לצורך רענון הנהלים לשימוש במיגון.
7. מסיכות פנים – אם נהרסו, לזרוק. אם המסיכה עם קשירה, סביר שיהיה קשה להתירה. אם יש סביב האזניים, סביר שיהיה יותר קל להשתמש שוב.
8. מסיכות עיניים – לחטא לאחר השימוש ולמחזר.

Telemedicine כאמצעי לחסכון בשימוש במיגון

במגוון מערכות רפואה מנצלים משאבי Telemedicine על מנת למנוע חשיפה מיותרת של צוות רפואי ומטופלים לחולי COVID-19. האסטרטגיה המרכזית היא "טריאז' מרוחק" (Forward triage) שמשמעותו מיון הפציינטים עוד טרם הגעתם לבתי החולים. [מס' ציטוט] כמו כן, אפשרויות ה-Telemedicine מאפשרות ניטור ומעקב אחר החולים ללא מגע ממשי (וללא סיכון המטופלים) ועל כן מצמצמים חשיפה לנגיף של אנשי צוות רפואי.

חלק ד'

פרופילקסיס פרמקולוגי עבור צוות רפואי

מעבר למיגון ראוי בעת מגע עם חולים באופן כללי ועם חולים מאומתים לנגיף, קיימות שיטות פרמקולוגיות שנבדקות בימים אלו על מנת לאפשר מניעת תחלואה בקרב צוותים רפואיים.

1. טיפול מניעתי בכלורוקווין- לצוותי רפואה בפרט ולאוכלוסייה הנמצאת בסיכון גבוה להידבק בכלל¹⁶. כלורוקווין נמצאה כיעילה הן מבחינה טיפולית והן מבחינה מניעתית במגפת ה- SARS-Cov הקודמת¹⁷. התרופה הינה זולה, זמינה ומבחינת תופעות לוואי היא מסווגת כבעלת פרופיל בטיחות גבוה ונסבלת היטב אצל רוב הנוטלים אותה, כאשר הסכנה העיקרית היא תסמונת QT מוארך. בימים אלו נערך ניסוי קליני הבוחן את היכולת המניעתית של התרופה לפני ואחרי חשיפה.

2. חיסון BCG- נועד במקור למניעת תחלואה בשחפת וניתן לילודים במרבית מדינות העולם עד היום (לא ניתן בארץ בשגרה מפאת אחוז יעילות נמוך יחסית של כ- 60% ותפוצת שחפת נמוכה). נמצא (Peter Aaby and Christine Stabell Benn) כי לחיסון ישנה השפעה לעורר את מערכת החיסון ולהגביר את יכולתה להילחם במזהמים נוספים מלבד TB כך שהוא מפחית הדבקה ב- 30% בפתוגנים אחרים בשנה הראשונה לאחר המתן¹⁸. השערה זו מבוססת על פעילות מערכת החיסון המולדת (innate immunity) שאינה ספציפית לפתוגן מסוים, ופעולתה ממשיכה גם לאחר התגברות על הזיהום שגרם להפעלתה^{19,20}. במחקר קליני שבוצע בשנת 2018 הוכח שאותה השיטה עובדת גם נגד yellow fever²¹. החיסון הינו זול, בטוח ותופעות לוואי של החיסון כוללות תגובה עורית במקום ההזרקה שהופכת לצלקת, הגדלת קשריות לימפה, חום, בחילות, הקאות ותופעת לוואי נדירה הגורמת לזיהום ממושט (disseminated BCGitis) בעיקר במדוכאי חיסון. מחקר שבדק את יעילות החיסון למניעה של תחלואה ב-COVID-19 בקרב צוותים רפואיים (כ- 1000 רופאים) נערך בהולנד ובאוסטרליה בימים אלו.



חלק ה'

היבטים פסיכולוגיים של התמודדות עם המגפה בקרב צוות רפואי

כאמור, מטרת המיגון של צוות הרפואי היא לשמור על הצוות מתחלואה ולאפשר את תפקודו השגרתי. כמו כן, נכון וראוי להתייחס להיבטים פסיכולוגיים של התמודדות בחזית מגיפה המשפיעה על כל תחומי החיים בכל העולם, בה לצוות הרפואי תפקיד מפתח בטיפול ומניעה שעשוי להיות בעל השלכות נפשיות ורגשיות על המטפל.

צוות אשר טיפל בחולי קורונה נמצא כסובל יותר מחרדה, לחץ, טראומה ואיכות שינה ירודה^{7,8}. כמו כן, במאמר שסקר בית חולים בסין בו הוצעה תמיכה פסיכולוגית במגוון תחומים לצוות הרפואי המתמודד עם המגיפה, ההיענות הייתה נמוכה. הצוות הרפואי העדיף על פני כך שיפור בתנאים הפיזיים, אספקת תנאי מגורים כדי להימנע ממגע עם משפחותיהם ורכישת ציוד מיגון נוסף⁹. אין זו תופעה חדשה או ייחודית למקום מסוים שצוות רפואי לא פונה לעזרה פסיכולוגית או אף רפואית בעת צורך. יש לתת את הדעת על כיצד פירמידת הצרכים ששמה בראש את הצרכים הפיזיים ובתחתית את הנפשיים מועצמת בימים אלו של מצב חירום. בכל זאת, יש להתייחס בכובד ראש לצורך בסיוע נפשי ורגשי לצוות רפואי המתמודד עם שעה קשה זו.

מקורות:

1. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Mar 1; 8(3): e13.
2. WHO Coronavirus disease situation reports.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
3. COVID-19: protecting health-care workers. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10228, 21–27 March 2020, Page 922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9).
4. Ng K, Poon BH, Puar TH, Quah JL, Loh WJ, Wong YJ, Tan TY, Raghuram J. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Mar 16.
5. Mason DJ, Friese CR. Protecting Health Care Workers against COVID-19—and Being Prepared for Future Pandemics. In *JAMA Health Forum* 2020 Mar 2 (Vol. 1, No. 3, pp. e200353–e200353). American Medical Association.
6. Livingston E, Desai A, Berkwits M. Sourcing Personal Protective Equipment during the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. Published online March 28, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.5317.
7. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease



- 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Medical Science Monitor*. 2020 Mar 5; 26.
8. Li Z, Ge J, Yang M, Feng J, Qiao M, Jiang R, Bi J, Zhan G, Xu X, Wang L, Zhou Q. Vicarious traumatization in the general public, members, and non-members of medical teams aiding in COVID-19 control. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020 Mar 10.
 9. Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, He L, Sheng C, Cai Y, Li X, Wang J. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*. 2020 Feb 19.
 10. Emanuel et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020 March 23.
 11. Atul Gawande. Keeping the coronavirus from infecting health-care workers. *Newyorker*, 2020 March 21.
 12. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EY, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Feb 24.
 13. Schwartz J, King CC, Yen MY. Protecting Health Care Workers during the COVID-19 Coronavirus Outbreak—Lessons from Taiwan's SARS response. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Mar 12.
 14. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assesment-hcp.html#table1>.
 15. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html#monitor_manage.
 16. Chang, R.; Sun, W. Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 - Time is now. Preprints 2020, 2020030279 (doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1).
 17. Vincent, M.J., Bergeron, E., Benjannet, S. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2, 69 (2005). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>.
 18. <https://www.bandim.org/research>
 19. Madura Larsen J, Stabell Benn C, Fillie Y, Van Der Kleij D, Aaby P, Yazdanbakhsh M. BCG stimulated dendritic cells induce an interleukin-10 producing T-cell population with no T helper 1 or T helper 2 bias in vitro. *Immunology*. 2007 Jun; 121(2): 276-82.
 20. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LA, Xavier RJ. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016 Apr 22; 352(6284): aaf1098.
 21. Arts RJ, Moorlag SJ, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M, Kumar V, Xavier RJ, Wijmenga C, Joosten LA, Reusken CB. BCG vaccination protects



against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell host & microbe*. 2018 Jan 10; 23(1): 89-100.



רפואה מרחוק - Telemedicine

ירון כהן תאריך עדכון: 24.3.20

רקע: בארה"ב קיימות מספר מערכות בריאות שמקיימות יכולות Telemedicine וניתן ליישמן להתמודדות עם מחלת ה-COVID-19. **האסטרטגיה המרכזית היא "טריאז' מרוחק" (forward triage) - מיון הפציינטים עוד טרם הגעתם למיון בבתי החולים. המיון לטריאז' מרוחק מתבצע בעזרת גישת Direct-to-consumer telemedicine (או on-demand) אשר מגנה על החולים, הרופאים והקהילה מחשיפה למחלות.**

שיטת הטריאז' המרוחק מאפשרת לחולים ולרופאים לשוחח 24/7 בעזרת שימוש בטלפונים חכמים או מצלמות אינטרנט. השיטה מתבססת על אפיון מהיר של התסמינים של המטופל כדי להעריך את האבחנות המבדלות האפשריות של מחלתו. תסמינים נשימתיים – שהם גם התסמינים המוקדמים של COVID-19 ואופייני לפי משרד הבריאות הישראלי כהגדרת המחלה - הם התסמינים הכי שכיחים גם בגישה זו.

- מעל 50 מערכות בריאות בארצות הברית מכילות תכניות טלמדיסין בשיטות דומות, לרבות Jefferson Health, Mount Sinai, Kaiser Permanente, Cleveland Clinic ו-Providence. מערכות אלו משתמשות בטכנולוגיות של Telehealth ומאפשרות לקלינאים לראות פציינטים בבתיהם.
- מערכות נוספות שמאפשרות גישה רפואית וירטואלית הן Teladoc Health או American Well. ראוי לציין כי American Well גם הקימו תוכנית יעודית ל-COVID-19.

שימוש ברפואה מרחוק לאבחנה

בימים אלו האתגר החדש של Telemedicine הוא סיוע בביצוע בדיקות סקר ל-SARS-CoV-2, הוירוס שגורם למחלת COVID-19, ובעיקר **תיאום הבדיקות לוירוס**. הרעיונות שעלו כדי להתגבר על כך הן מרחב משרדי מתאים, אוחלים או אפילו בדיקות שיתבצעו בתוך מכונת פרטית. בדיקות בשיטות אלו יצטרכו לעבור אינטגרציה למערכת ה-Telemedicine.

חלק ממערכות הבריאות פיתחו **בינה מלאכותית (בוטים) שיוזעת להפנות מטופלים בסכנה בינונית-גבוהה לטריאז' אחיות**. בצורה זו ניתן לאפשר גם גישה לחולים תוך כדי הימנעות מאתרי טיפול של אדם לאדם – כלומר ללא מגע ישיר בין המטפל למטופל.

- **מערכות ה-Telemedicine של Jefferson Health שימשו בהצלחה להערכה וטיפול במטופלים ללא הפנייתם לטיפול אדם-אדם. כשעולה הצורך לבדיקות מתקיים תיאום בין אנשי רפואה כמו גם סוכנויות בדיקה מקומיות ופדרליות.**
- Aurora Health ביצעו שיתוף פעולה עם חברה מסחרית של Telemedicine. בצורה זו כאשר מגיע אדם חשוד למיון קבלתו תתבצע ב-Telemedicine כדי להמנע מחשיפה פוטנציאלית. במצב חירום ישנו קו פתוח מחדר הטריאז' לרופא.
- **ניקוי הטאבלטים בין פציינטים:** במתארים אמבולטוריים מטופלים חיוביים בהתייצגותם הקלינית **יכולים לקבל טאבלט ולעבור בידוד בחדר הבדיקה**, בכך למתן את החשיפה לנגיף.

שימושים אחרים לרפואה מרחוק

- **ניטור- יחידות אלקטרוניות לטיפול נמרץ (e-ICU) מאפשרות ניטור על ידי רופאים ואחיות של 60-100 מטופלים במספר בתי חולים. שירותים כאלה מוצעים ב- Mercy Virtual Care Center, Sutter Health ו-Sentara Healthcare.**



- **טיפול ביתי** - פרויקט יוסטון (Emergency Telehealth and Navigation) ETHAN משתמש ברופאים במטרה לשפר את הטיפול שמוצע על ידי מענה בטלפון 911 בארה"ב. שיטה זו מסייעת בהפחתת הצורך בנסיעה למיון.
 - Avera Health מתכוננים כדי לשלוח יחידות בריאות ישירות למטופלים לביתם והם מתאמים בדיקות בבית. עבור מטופלים חולים יותר, תוכניות כאלה יכולות לזרז הערכה לפני העברה לבית החולים כך שיאפשרו במקרים מסוימים לדלג על המעבר במיון והגעה ישירות לאשפוז בבית החולים. בכך מצמצמים עוד יותר את החשיפה של הצוות רפואי במלר"ד לנגיף.
 - **העברת מידע ממומחים** - ניתן להשתמש במערכות ה-Telemedicine כדי לספק מידע ממומחים. כך למשל המערכת ב-Mount Sinai משתמשת במומחים מלמעלה מ-8 בתי חולים שמספקים יעוצי חירום בכ-300 אתרים. צורת עבודה זו מאפשרת "חלוקת משאבים" בין עובדי תת-התמחויות. הקושי ביישום התוכניות הללו הוא בעיקר סביב התשלום, מציאת הצוות הרלוונטי והסמכתו.
 - במקרה בהם רופאים נמצאים בבידוד, בתי חולים עם יכולות Telemedicine יוכלו להמשיך להיעזר ביכולותיהם - בין אם להערכת COVID-19 ובין אם כדי להמשיך ולקיים יעוץ רפואי שוטף בנושאים רפואיים שאינם הנגיף (**כפי שנעשה ב-Jefferson Health**).
- ראיות להצלחת הטיפול ב-Telemedicine: כרגע לא קיימות עדויות להצלחתו של Telemedicine בטיפול הספציפי ב-COVID-19 כדי לתמוך בעובדה שהטיפול ב-Telemedicine יהיה טוב כמו בבית החולים, וימנע את הדבקת הצוות.

עם זאת, קיים מידע שנאסף מפנדמיות אחרות (לדוגמה Ebola virus בין השנים 2014-2016) ומטופלים חולים חריפים אחרים כאופציית טיפול. **נספח א' מסכם מספר מחקרים שמדדו את הצלחת הטלמדיסין באופן בלתי אמצעי.** נוסף לכך, כ-58 סקירות, המכסות 965 מחקרים בין השנים 2007-2015, מראות ש-Telemedicine הוא כלי יעיל בניטור מרחוק של חולים, ייעוץ לחולים עם מצבים כרוניים, וטיפול פסיכותרפי להתערבויות התנהגותיות. בייעוץ לחולים עם מצבים כרוניים, דוגמת מחלות נשימתיות וקרדיוסקולריות, נמצא כי יש שיפור בתמותה, איכות החיים וירידה באשפוזים בבתי החולים. [2] יתכן, אם כן, כי ל-Telemedicine תפקיד בשיפור הפרוגנוזה, מניעת הדבקה ואיכות החיים במחלת ה-COVID-19. בנוסף, בעוד לפחות 15% מהרופאים בארה"ב עובדים במרפאות המשתמשות ב-Telemedicine, ישנם חוקרים המאמינים כי חלק מהפוטנציאל והיכולת של Telemedicine לטיפול מיטבי הוא בהנגשתו. [3] יתכן כי לצה"ל ישנה היכולת לממש את השימוש ב-Telemedicine מרמת הגדוד והלאה.

המשך ניהול רפואת שגרה בזמן בידודם של רופאים שנחשפו ל-COVID-19

נכון לתאריך 15.3, מעל ל-2,000 אנשי צוות רפואי (מתוכם 892 רופאים) נמצאים בבידוד בשל חשיפה לוירוס ה-SARS-CoV-2, על פי נתוני משרד הבריאות. בעת הזו, רופאים שאינם מפתחים תסמינים יוכלו להמשיך לספק רצף טיפולי למטופליהם ברמת הגדוד ואף ברמת ייעוצים בתתי נושאים (דוגמת עור – ישנם אמצעי עזר המשמשים כדרמוסקופים המתחברים לטלפונים), זאת בעזרת Teleconsultation ושימוש באמצעים נוספים לבדיקה פיסיקלית כאמור לעיל. כך יוכל הצוות הרפואי לעמוד בעומס שנוצר אל מול הצורך לבודד את האנשים שנמצאים במגע עם החולים.

כיצד הדברים נעשים במרכזים מובילים בארה"ב? Jefferson Health כמודל

בעוד שהמידע לגבי יכולת ה-Telemedicine של Jefferson Health בספרות הוא מוגבל, סקירה ב - New England Journal of Medicine [2] ציינה כי-



“Jefferson Health’s telemedical systems have been successfully deployed to evaluate and treat patients without referring them to in-person care.” (New England Journal of Medicine, 377(16), 1585-1592.)

עיקרי הדברים הנוגעים לתוכנית זו כוללים את המרכיבים הבאים :

- **שלב ראשון** : תסמינים של COVID-19 ← פניה לגיפרסון ל-Telehealth דרך JeffConnect (אפליקציה).
- **שלב שני** : **תיאום בדיקה** לחולים חשודים דרך הרשויות המקומיות ו/או הפדרליות.
- **שלב שלישי** : ניהול המקרה בהתאם לתוצאת הבדיקות.
- בנוסף, ל-Jefferson Health ישנה היכולת לספק ייעוץ מורכב על ידי מומחים עם תתי-התמחויות (דוגמת מצב חריף בנוירולוגיה כמו שבץ).
- **במקביל** – ב-Jefferson Health מאפשרים לרופאים להמשיך להתעסק ברפואה שאינה רלוונטית ל-COVID-19 ע"י סיפוק שירותי Telemedicine למטופלים הרלוונטיים. **הביקורים יכולים להיעשות בבית המטופל – מבית הרופא!**

– מקורות

- [1]. Hollander, J. E., & Carr, B. G. (2020). Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMp2003539. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>
- [2]. Tuckson, R. V., Edmunds, M., & Hodgkins, M. L. (2017). Telehealth. *New England Journal of Medicine*, 377(16), 1585-1592.
- [3]. Dorsey, E. R., & Topol, E. J. (2020). Telemedicine 2020 and the next decade. *The Lancet*, 395(10227), 859.
- [4]. Levine DM, Ouchi K, Blanchfield B, Diamond K, Licurse A, Pu CT, Schnipper JL. Hospital-level care at home for acutely ill adults: A pilot randomized controlled trial. *Journal of general internal medicine* 2018, 33(5), 729-736
- [5]. Ohannessian, R. (2015). Telemedicine: Potential applications in epidemic situations. *European Research in Telemedicine/La Recherche Européenne en Télémédecine*, 4(3), 95-98.
- [6]. Wang, C. J., Ng, C. Y., & Brook, R. H. (2020). Response to COVID-19 in Taiwan: Big Data Analytics, New Technology, and Proactive Testing. *JAMA*.



ההבדלים בין מסכות הפנים השונות והשימוש בהן להתמגנות מפני מגיפה הקורונה

תמיר זלטר תאריך עדכון: 27.3.20

הדבקה על ידי גורמי מחלה מסוימים, כדוגמת נגיף השפעת ונגיפים אחרים, יכולה להתבצע במספר אופנים, ביניהם מגע ישיר ובטיפות נוזלים המכילות את הנגיף. טיפות הנוזלים מתחלקות לשני סוגים. הסוג הראשון הוא טיפות נוזלים הגדולות מחמישה מיקרומטר, שמקורן בדרכי הנשימה ויכולות לנוע באוויר עד למרחק קצר (Droplets). הסוג השני הוא טיפות של חלקיקים הקטנים יותר מחמישה מיקרומטר, אשר נקראות תרסיס (אירוסול - Aerosol) יכולות לנוע באוויר למרחקים גדולים יותר [1].

מסכת מנתחים מספקת הגנה טובה בחסימת טיפות נוזלים גדולות, אך אינן יעילות בחסימת תרסיס המכיל חלקיקים קטנים מאחד מיקרומטר. הצורך בשמירה על פועלי כרייה מפני אבק וגזים מסוכנים, על חיילים מפני נשקים כימיים ועל כבאים מפני עשן בתחילת המאה העשרים - הוביל להאצה בפיתוח מגן נשימתי מוצלח יותר ממסיכת המנתחים - מסכות מגן נשימתיות (Respirator, כדוגמת N-95) יכולת הסינון של מסכות אלו גדולה מזאת של מסכות המנתחים.

בין אם מטרת חבישת המסכה היא הגנה על החובש מפני מחולל מחלה, או הגנה על הסביבה מפני החובש עצמו, מספר משתנים קובעים את יעילותה: יכולת המסננים לחסום מעבר של חלקיקים בגדלים שונים, ויכולת המסכה לאטום את הפנים ולמנוע דליפה מהשוליים. כך למשל שיער פנים (זקן, ואפילו זיפים) פוגע ביכולת מסיכת המגן הנשימתית לאטום את הפנים ומוריד מיעילותה [2-4].

מסנן המסכות בנוי כרשת סבוכה של סיבים - הסיבים מפוזרים בצפיפות ובאקראיות ובעלי גודל משתנה וכך יוצרים הנקבים אקראיים במסנן. חלקיקים גדולים יותר, יטו לנוע בקו ישר - ומסנן המסכה ילכוד אותם בתהליך הנקרא "נעיצה" ו"לכידה". ככל שהחלקיק גדול יותר, כך הסיכוי שלו להינעץ ולהילכד גדול יותר. מצד שני, חלקיקים קטנים מאוד ינועו באיטיות ובאופן אקראי ובלתי צפוי בתהליך הנקרא פעפוע, בתנועה הנקראת "תנועה בראונית" (Brownian Motion). ככל שהחלקיק קטן יותר, כך התנועה שלו תהיה פחות יציבה, והסיכוי שלו להיתקל בשולי הנקבים ולהילכד במסנן עולה [5]. כמו כן, חלק מהלכידה במסנן נעשית באמצעות כוחות אלקטרוסטטיים, בין חלקיק בעל מטען, לסיב במסנן בעל המטען הנגדי, ללא תלות בגודל החלקיק [3].

יעילות המסננים נמדדת לכן ביכולת לסנן חלקיקים בגודל בינוניים - בין 0.1 ל-0.8 מיקרומטר. חלקיקים אלו קטנים מדי על מנת להינעץ או להילכד, וגדולים מדי בכדי לנוע באופן בראוני, ולכן יוכלו לעבור דרך המסנן [6]. באופן מפתיע, חלקיקים מסוימים כדוגמת תרסיסים המכילים נגיפים יהיו בעייתיים לסינון לא בגלל שהם קטנים מדי, אלא בגלל שהם בינוניים מדי. מדד היעילות נקרא MPPS – Most Penetrating Particle Size. מסנן בעל ערך MPPS מוצלח יהיה יעיל יותר בלכידת חלקיקים גדולים, בינוניים וקטנים כאחד.

מסכות מגן נשימתיות הנפוצות בשוק מדורגות לפי ערך MPPS. לפי התקן האמריקאי, בהינתן שערך ה-MPPS שלהן עומד על 0.3 מיקרומטר, אם הן מסננות לפחות 95% מהתרסיסים בגודל 0.3 מיקרומטר הן יכונן "95". כך מסיכות המסננות 99% או 99.97% יכונן בהתאמה "99" או "100". בנוסף, מסכות מגן נשימתיות מדורגות גם לפי יכולת ההגנה מפני חלקיקים שומניים, כאשר מסכות שאינן מגינות (None) עמידות (Resistant) או חסינות (Proof) יכונן בהתאמה N,R,P. לכן מסיכת המגן הנשימתית הנפוצה קיבלה את השם "N95". המסכה המקבילה ל-N95 בתקן האירופאי נקראת "FFP2".

נקודה חשובה נוספת היא האופן בו נבדקות מסיכות אילו - מסיכות מסוג מסיכת המגן הנשימתי (דוגמת N95) נבחנות בתנאי "המקרה הגרוע ביותר" בהם בוחנים את יעילותן של המסכות תחת התנאים הקשים ביותר האפשריים בהם מצופה מהן לעבוד. מסיכות המנתחים, לעומת זאת, נבדקות באופן כזה שבו על היצרן להראות יעילות הדומה לזו של המסכות הקיימות בשוק, במבחן מסוים מתוך שורת אפשרויות מהן יכול היצרן לבחור [2].



מכיוון שגודלו של נגיף ה-SARS-CoV-2 נמדד כ-200-50 ננומטר (0.2-0.05 מיקרומטר) [7] הוא נמצא בטווח הביניים הבעייתי לסינון ע"י מסיכות המיגון.

לאור חוסר הודאות לגבי יעילות המסכות בהגנה מפני הנגיף, נערכה עבודה שניסתה לבחון את יעילותן בעת שימוש ע"י צוות רפואי [8]. העבודה בחנה את שיעורי ההידבקות בקרב צוות רפואי בעיר ווהאן שבסין והשוותה בין שתי קבוצות – הראשונה, "קבוצת המסכות", הייתה קבוצת צוות רפואי ממחלקות ריאה, טיפול נמרץ ומחלות זיהומיות בבית החולים. מחלקות אלה הוגדרו כמחלקות בסיכון גבוה והרופאים בהן השתמשו במסכות N95 והקפידו על היגיינה אישית גבוהה. הקבוצה השנייה, "קבוצה ללא מסכות", הייתה קבוצת צוות רפואי מאותו בית החולים, אך הפעם ממחלקות כירורגיה, טראומה ומיקרו-כירורגיה ואורולוגיה. מחלקות אלה הוגדרו כמחלקות בסיכון נמוך לחשיפה לחולי COVID19 ובהן הצוות הרפואי לא השתמש במסכות וההקפדה על היגיינה אישית הייתה מופחתת. מתוך 278 אנשי צוות רפואי ב"קבוצת המסכות" לא תועדו הדבקות כלל. לעומת זאת, ב"קבוצה ללא מסכות" תועדו 10 הדבקות מתוך 213 אנשי צוות רפואי. תוצאות אלה תומכות ביעילותן של מסכות N95 במניעת הידבקות ע"י הנגיף החדש.

מדינות רבות, הוציאו הנחיות לציבור ולצוותים הרפואיים בנוגע לשימוש נכון ומושכל בציוד המיגון. הנחיות אלה מפרטות מצבים שונים בהם יש להתמגן באמצעות מסיכות ומדגישות את חשיבות ציוד המיגון **בעיקר לצוותים רפואיים הנחשפים רבות לחולים מאומתים** [9]. מדינות כמו סין, הונג קונג וסינגפור ממליצות על שימוש במסכות כירורגיות לאנשים סימפטומטיים ובעת שהייה ומעבר במקומות הומי אדם, כגון תחבורה ציבורית או בתי חולים. פרט למקרים אלה ההמלצות הן לשמור את הציוד הקיים לצוותים הרפואיים [10]. משרד הבריאות הישראלי פרסם הנחיות מפורטות בנוגע לשימוש במסכות מגן וייעד אותן בעיקר לצוותים רפואיים הבאים במגע עם חולים או עם מספר רב של אנשים (כגון רוקחים).

לסיכום, מסכות מנתחים אינן אוטומות את הפנים ומשמשות בעיקר כמחסום פיזי בין אפו ופיו של הלוש לסביבתו הקרובה, ומסננות טיפות נוזלים גדולות. מסכות מגן נשימתיות, כאשר חובשים אותן כראוי מספקות איטום וסינון יעיל של תרסיסים, לפי דירוגן. שתייהן נועדו, לרוב, לשימוש חד פעמי. מסכות מגן נשימתיות בעלות שסתום נשיפה מקלות על הנשימה ומורידות לחות וחום בתוך המסכה, אך מאפשרות לאוויר בלתי מסונן לצאת דרך השסתום - לכן יגנו יותר על החובש ופחות על הסביבה. טרם קיימת הסכמה גורפת בנוגע לשימוש המסכות במניעת העברת נגיף ה-SARS-CoV-2 החדש, אך עבודה שבוצעה בעיר ווהאן בה דווח כי צוות רפואי אשר השתמש במסכות N95 במחלקות בסיכון גבוה לא נדבק כלל בנגיף, בעוד צוותים שלא השתמשו במסכות נמצאו חולים, למרות שהייה במחלקות בסיכון נמוך להדבקה.



מסיכת מגן נשימתי (N95)	מסיכה כירורגית	
אטום	אינה אטומה, נלבשת באופן רפואי	אטימה
חלקיקים קטנים, בינוניים וגדולים, הגנה מפני תרסיס	נוזלים וחלקיקים גדולים כגון טיפות	מגנה מפני
צוותים רפואיים המטפלים בחולים מאומתים או בבידוד ומבצעים פעולות בעלות סיכון גבוה*	צוותים רפואיים ומלווים בסיכון נמוך*	מיועדת ל
לא מומלץ	מדינות מסוימות המליצו על שימוש בעבר שהייה או מעבר באזורי התקהלות, כגון תחבורה ציבורית או בתי חולים	שימוש עבור האוכלוסייה הכללית

*פירוט ניתן למצוא בהנחיות משרד הבריאות מתאריך 19.3.20

מקורות:

- 1 Zhou, Jie, et al. "Defining the sizes of airborne particles that mediate influenza transmission in ferrets." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115.10 (2018): E2386-E2392.
- 2 <https://www.fda.gov/medical-devices/personal-protective-equipment-infection-control/n95-respirators-and-surgical-masks-face-masks>
- 3 <https://blogs.cdc.gov/niosh-science-blog/2009/10/14/n95/> - CDC
- 4 Stobbe, Terrence J., ROBERT A. daROZA, and MARGO A. WATKINS. "Facial hair and respirator fit: a review of the literature." *American Industrial Hygiene Association Journal* 49.4 (1988): 199-204.
- 5 https://www.osh.org.il/uploadfiles/nl_0912_kanovich_masihot.htm
- 6 Lee, K. W., and B. Y. H. Liu. "On the minimum efficiency and the most penetrating particle size for fibrous filters." *Journal of the Air Pollution Control Association* 30.4 (1980): 377-381.
- 7 Chen, Nanshan, et al. "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study." *The Lancet* 395.10223 (2020): 507-513.
- 8 Wang, X., Z. Pan, et al. "Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use." *Journal of Hospital Infection*
- 9 Mahase Elisabeth. Covid-19: hoarding and misuse of protective gear is jeopardising the response, WHO warns *BMJ*2020; 368 : m869
- 10 Shuo Feng et al. "Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic". *The Lancet Respiratory Medicine*



הימצאות הנגיף SARS-COV-2 באוויר ובסביבה

תמיר זלטר תאריך עדכון: 27.3.20

- הדרכים בהן מועבר הנגיף עדיין נחקרות, אך נכון לעת עתה ידוע כי הדבקה בין אדם לאדם נעשית לרוב דרך טיפות רוק מזעריות שעוברות באוויר כאשר נשא של הוירוס מדבר, משתעל או מתעטש. קיימת ככל הנראה גם הדבקה דרך מגע עם משטחים ומעבר צואה-פה.
 - על מנת לבחון את אפשרות העברת הנגיף באוויר ומהסביבה בוצעו עד כה מספר עבודות:
 - 2 עבודות סקרו חדרים של חולים מאומתים אשר שהו בחדר בידוד טיפתי (תנאי לחץ שלילי, החלפת אוויר החדר 12 פעמים בשעה) – עבודות אלה דגמו את אוויר החדר ומשטחים שונים עימם בא החולה במגע^{1,2}.
- תוצאותיהן של 2 העבודות מסוכמות בטבלה הבאה:

2	1	
סינגפור ²	הונג קונג ¹	המדינה בה בוצע המחקר
3 חולים מאומתים	החולה המאומת הראשון	המטופלים שנבדקו
כן, חולה 3 היה עם VIRAL LOAD גבוה יותר (פי ~64) מהשניים האחרים	כן	אימות מעבדתי
כן, בידוד טיפתי עם 12 החלפות אוויר חדר בשעה	כן, בידוד טיפתי עם 12 החלפות אוויר חדר בשעה	חדר מבודד
אוויר ומשטחים רבים בחדר, בשירותים וצנרת הובלת האוויר אשר מחוברת לחדר. <ul style="list-style-type: none"> • חולים 1+2 - לאחר ניקיון החדר • חולה 3 - לפני ניקיון החדר*. • ציוד מיגון של צוות רפואי שנכנסו לחדרים *לא נמצא פירוט על תהליך הניקיון, אך צוין כי מדובר בניקיון סטנדרטי על פי נהלי בית החולים	<ul style="list-style-type: none"> • אוויר חדר בזמן: נשימה רגילה, נשימה עמוקה, שיעול ודיבור עם ובלי מסיכה. • דגימות ממשטחים שונים בחדר החולה לפני ואחרי דגימת האוויר. 	אזורים שנדגמו
RT-PCR	RT-PCR	אופן זיהוי הנגיף
<ul style="list-style-type: none"> • חולים 1+2 - כלל הדגימות חזרו שליליות. • חולה 3 – <ul style="list-style-type: none"> ○ דגימות האוויר חזרו שליליות. ○ דגימות ממשטחים רבים בחדר, בשירותים ובדרכי הובלת האוויר של החדר חזרו חיוביות. 	<ul style="list-style-type: none"> • דגימה חיובית בודדת ממדף החלון בחדר לפני דגימת האוויר. • שאר הדגימות חזרו שליליות כולן (שאר המשטחים ודגימות האוויר) 	תוצאות

<ul style="list-style-type: none"> מתוך דגימות ציוד המגן של צוות הרפואי חזרה דגימה אחת חיובית בלבד ממשטח מנועל (דגימות ממסיכות 95N, למשל, חזרו שליליות) 		
<ul style="list-style-type: none"> דגימות מחדרי בידוד טיפתי בהם מתרחש דילול מהיר של אוויר החדר זיהוי הנגיף באמצעות RT-PCR ולא ע"י תרבית, כך שלא מתקבל מידע על יכולת ההדבקה האמיתית של הנגיף בדגימה 	מגבלות במחקרים	

- עבודה נוספת אשר פורסמה ב-NEJM בדקה את שרידות **ויכולת ההדבקה** של הנגיף החדש SARS-CoV-2 באוויר ועל פני משטחים שונים בתנאי מעבדה מבוקרים, תוך השוואתו לנגיף SARS-CoV-1³. המחקר התבצע באופן הבא:
 - ייצור דגימות המכילות כמות נגיף הזוהה לעומס הנגיפי הקיים בדרכי הנשימה העליונות של חולים, על הדיווחים הקיימים (כמות שוות ערך ל-20-22 Ct) בבדיקת (RT-PCR)
 - פיזור הדגימות על פני משטחים שונים ובאוויר תחת תנאי טמפ' ולחות מבוקרים (21-23 מעלות צלזיוס, 65% לחות עבור אירוסול, 40% לחות עבור משטחים)
 - דגימת האוויר/משטחים לאחר פרקי זמן שונים
 - בחינת יכולת ההדבקה של הדגימה בתרבית תאים
- מחקר זה מצא כי שני הנגיפים מסוגלים לשרוד באירוסול ועל פני משטחים שונים **בצורה דומה**. למרות שרידות דומה בסביבה, המאפיינים האפידמיולוגיים וגודל ההתפרצות בין שני הנגיפים שונה באופן ניכר ומוסברת ככל הנראה ע"י משתנים אחרים כגון עומס נגיפי גבוה בדרכי נשימה עליונות אצל חולים⁴ ויכולת העברה מחולים אסימפטומטיים^{5,6}.
- תוצאות המחקר מסוכמות בטבלה 1.
- הערכות של חציון זמני מחצית החיים של הנגיפים מופיעות בטבלה 2.

SARS-CoV-1	SARS-CoV-2 (HCoV-19)	אירוסול
שורד לפחות 3 שעות (לא נבדק מעבר)	שורד לפחות 3 שעות (לא נבדק מעבר)	
72 שעות	72 שעות	פלסטיק
48-72 שעות	48-72 שעות	פלדת אל-חלד
8-24 שעות	4-8 שעות	נחושת
24 שעות	24-48 שעות	קרטון

טבלה 1 - משך הזמן עד אובדן יכולת הדבקה של הנגיפים על פני משטחים שונים



Material	HCoV-19			SARS-CoV-1			HCoV-19 – SARS-CoV-1		
	median	2.5%	97.5%	median	2.5%	97.5%	median	2.5%	97.5%
Aerosols	1.09	0.64	2.64	1.18	0.778	2.43	-0.0913	-1.35	1.39
Copper	0.774	0.427	1.19	1.5	0.929	2.66	-0.735	-1.91	-0.0339
Cardboard	3.46	2.34	5	0.587	0.317	1.21	2.85	1.58	4.41
Steel	5.63	4.59	6.86	4.16	3.3	5.22	1.46	0.00127	2.96
Plastic	6.81	5.62	8.17	7.55	6.29	9.04	-0.722	-2.64	1.16

טבלה 2 – הערכות של זמן מחצית חיים חציוני ורווח סמך של 95% של הנגיפים באירוסול ועל פני משטחים שונים וההפרש בין שני הנגיפים.

○ סקירת ספרות איגדה נתונים אודות נגיפי קורונה המוכרים לאנושות מהעבר ובחנה 2 דברים עיקריים⁷:

○ משך הזמן שהנגיפים מסוגלים לשרוד על פני משטחים שונים

○ יעילותם של חומרי חיטוי שונים בסילוק נגיפים אלו

תוצאות הסקירה מסוכמים כאן בקצרה:

- נגיפי קורונה אשר מדביקים בני אדם מסוגלים לשרוד על פני משטחים שונים עד 9 ימים.
- המשטחים העיקריים עליהם שרדו הנגיפים פרק זמן ממושך היו מתכת, פלסטיק, עץ, זכוכית וסיליקון.
- קיימת שונות ניכרת במשך שרידות הנגיף כתלות בזן הספציפי, סוג המשטח וטמפרטורת הסביבה.
- חומרי חיטוי שהראו סילוק ניכר של הנגיף והומלצו לשימוש הינם אתנול 70% ותמיסת נתרן תת-כלורי 0.1%
- *נתונים גולמיים מפורטים אודות משך שרידות הנגיפים ויעילות חומרי החיטוי ניתן למצוא בטבלת האקסל המצורפת או במאמר המקורי.

לסיכום, עבודות שבחנו את הימצאות הנגיף באוויר ובסביבה זיהו בחדרים של חולים מאומתים עדויות לנוכחות הנגיף על פני משטחים שונים. עבודות אלו לא מצאו עדות לנוכחות הנגיף בדגימות מאוויר החדר של החולים, אך דגימות אלה בוצעו בחדרי בידוד טיפתי עם תחלופת אוויר גבוה.

עבודה שבחנה את שרידות הנגיף באוויר ועל פני משטחים שונים בתנאי מעבדה מבוקרים מצאה כי הוא שורד לפחות 3 שעות באירוסול ויותר מכך על פני משטחים כגון פלדת אל חלד ופלסטיק. שני הנגיפים, SARS-CoV-1 ו-SARS-CoV-2 הראו יכולת שרידות דומה בסביבה, עובדה המעלה את ההשערה כי השוני באופי האפידמיולוגי בין הנגיפים נובע ממשתנים אחרים, כגון עומס נגיפי גבוה והעברה מחולים אסימפטומטיים. חשוב להזכיר בנקודה זו כי התפשטות בתוך בתי חולים (Nosocomial) ומקבצי הדבקה



גדולים בעבר של נגיף ה-SARS-CoV-1 קושרו בעיקר ליכולותיו לשרוד ולהדביק בסביבה⁸ ולכן קיימת חשיבות רבה לחיטוי משטחים.

בסקירה שבוצעה בנושא, נמצא כי נגיפי קורונה שונים מסוגלים לשרוד בסביבה שעות ואפילו ימים רבים, כתלות בזן הנגיף, בסוג המשטח ובתנאים הסביבתיים. עוד נמצא כי, בדומה להנחיות איגוד הבריאות העולמי⁹, חיטוי באמצעות אתנול 70% ותמיסת נתרן-תת-כלורי 0.1% נמצא יעיל בסילוק הנגיף.

מקורות:

- Cheng, V., Wong, S., Chen, J., Yip, C., Chuang, V., Tsang, O., . . . Yuen, K. (n.d.). Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-24. doi:10.1017/ice.2020.58 (1)
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. Published online March 04, 2020. 2) doi: 10.1001/jama.2020.3227
- van Doremalen, N., T. Bushmaker, et al. (2020). "Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1." *New England Journal of Medicine* (3)
- Zou, Lirong, et al. "SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients." *New England Journal of Medicine* (2020). (4)
- Li, R., Pei, S., Chen, B., Song, Y., Zhang, T., Yang, W. and Shaman, J., 2020. Substantial Undocumented Infection Facilitates The Rapid Dissemination Of Novel Coronavirus (SARS Cov2). *Science* (5)
- Bai, Yan, et al. "Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19." *Jama* (2020). (6)
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. (7)
- Chen, Yee-Chun, et al. "SARS in hospital emergency room." *Emerging infectious diseases* 10.5 (2004): 782. (8)
- World Health Organization. (2020). Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, January 2020 (No. WHO/2019-nCoV/IPC/v2020. 1). World Health Organization. (9)



עקרונות במדיניות בריאות להתמודדות עם COVID-19 – לקחים מרכזיים מדרום מזרח

אסיה

תמיר זלטר תאריך עדכון: 27.3.20

בדצמבר 2019 זוהה נגיף חדש ממשפחה הקורונה (SARS-CoV-2) המסוגל להדביק בני אדם במחוז ווהאן שבסין. הנגיף החדש התפשט במהירות רבה ברחבי סין ובהמשך בעולם כולו וחייב את הקהילה הבין לאומית להגיב באופן מהיר על מנת להאט את התפשטותו. על פי ההערכות, מדינות דרום מזרח אסיה ובעיקרן סינגפור, טאיוואן ודרום קוריאה, היו מדינות בעלות פוטנציאל הפגיעה קשה בשל קרבתן הגיאוגרפית למקור ההתפרצות, התנועה הענפה המתקיימת בין מדינות אלה לסין וצפיפות האוכלוסייה הגבוהה שבהן. סקירה זו עוסקת בצעדים שנקטו מדינות דרום מזרח אסיה בהתמודדות עם הנגיף, אשר עיקריהן מובא כסיכום בטבלה מספר 1.

בידוד חברתי, מעקב אחר חשיפות ואכיפה

על מנת להכיל את התפרצות הנגיף ולהאט ככל הניתן את התקדמותו הבינו מדינות רבות בעולם כי יש לעבוד על פי עיקרית "שיטוח העקומה", לפיו יש לנקוט בצעדים לבידוד חולים ומי שנחשף אליהן. עיקרון זה נועד להקנות זמן יקר, על ידי האטת התפשטות הנגיף, כך שתתאפשר התארגנות נאותה של מערכת הבריאות והיא לא תקרוס מעומס החולים הרב.

מדינות דרום מזרח אסיה אימצו שיטה זו במהירות והפעילו אמצעים שונים לזיהוי ובידוד החולים, זיהוי חשיפות ומעקב אדוק. סינגפור הנהיגה תכנית הכלה בה חולים מאומתים הוכנסו לבידוד, בוצע זיהוי פעיל ומהיר של מגעים שהיו לחולים אלה ע"י משרד הבריאות. חשיפה לחולה הוגדרה בצורה ברורה וכללה קריטריונים של מרחק וזמן החשיפה. אנשים שנחשפו לחולים הוכנסו ל4 ימי בידוד, עברו הערכה טלפונית ע"י נציגי בריאות הציבור והתבקשו לדווח על חום או תסמינים נשימתיים 3 פעמים ביום [2,7]. בטאיוואן, בוצע איחוד בין מאגרי הנתונים של רשות ההגירה לאלה של משרד הבריאות וקופות החולים המקומיות, כך שצוותים רפואיים יכולים לצפות בהיסטוריית הנסיעות של מטופל ב14 הימים האחרונים ולהעריך את מידת הסיכון להדבקה. כמו כן, בוצע מעקב אחר השוהים בבידוד ע"י מכשירים סלולריים שחולקו מטעם הממשלה המקומית. קנסות כבדים בגובה עשרות אלפי דולרים הוטלו על מפרי בידוד או הנחיות הממשלה ועל מפגיצי חדשות כוזבות הזורעות פחד מיותר. במהלך הדרך בוצעו הערכות מצב תכופות וניסיונות לשמר את שגרת החיים בעינה, ע"י נקיטת צעדים הדרגתית ומסודרת. כך לדוגמא, כיתות לימוד נסגרו כאשר נמצא בהן מקרה מאומת אחד, בתי ספר הונחו להיסגר לאחר זיהוי של שני מקרים ובמידה וברשות מסויימת נסגרו שליש מבתי הספר על שאר בתי הספר ברשות היה להיסגר גם כן [3]. דרום קוריאה הטילה הגבלות רבות על אנשים ששבו למדינה מאירופה, כולל מעקב פעיל אחר זרים השוהים בה זמן קצר [4]. יש להדגיש כי קבלת החלטות בנושאים אלו הסתמכה על מדיניות בדיקות סקירה לנגיף בהיקף רחב כמצוין בהמשך.

בנוסף, מודלים שבחנו את אופן התפשטות הנגיף מצביעים על חשיבות עליונה לצעדים אלה של בידוד, מעקב אחר חולים ואכיפה. מודלים אלו מדגימים כיצד מספר המקרים החדשים באזור מסוים קשור באופן ישיר לסיכון להתפרצות גדולה ומשמעותית [5] וכי מעקב אחר חולים מוביל להשתלטות מוצלחת על המגיפה [6].

תגבור מערך הבדיקות וחידוש פעיל אחר מודבקים

כבר בשלבים מוקדמים הבינו מדינות רבות כי על מנת להשתלט באופן מוצלח על התפרצות הנגיף יש עליהן להגביר משמעותית את מערך זיהוי החולים ולהעלות את מספר הבדיקות המבוצעות מידי יום. לצורך כך הוחלט על קריטריונים מקיפים ביותר לביצוע בדיקות לחולים. כך למשל, דרום קוריאה הנהיגה חובת בדיקה לנוכחות הנגיף לכל אדם אשר חזר למדינה ושהה באירופה ולכל אדם ששהה במוסד בעל סיכון גבוה להדבקה [4]. בנוסף, כל אדם עם תסמיני מחלה או חשד להידבקות התבקש לפנות למוסד ייעודי לסקירה לנוכחות הנגיף. עד כה בוצעו בדרום קוריאה כ330,000 בדיקות והיא מובילה במספר הבדיקות ביחס לאוכלוסייה (כ63000 בדיקות למיליון איש). סינגפור וטאיוואן הנהיגו גם הן מדיניות להגדלת מספר הנבדקים ובדקו חולים



עם תסמינים נשימתיים או מחלה דמוית-שפעת, כל חולה עם דלקת ריאות, חולי טיפול נמרץ עם חשד-קליני למחלה זיהומית. כמו כן, ניתן לצוות הרפואי חופש מלא בהחלטה על הצורך בבדיקה גם כאשר מטופלים לא עמדו בקריטריונים המלאים של המחלה (בדרך כלל תסמינים אופייניים בשילוב עם מאפיין אפידמיולוגי) [2,3].

התארגנות מוסדות בריאות, ציוד מיגון וצעדים נוספים

על מנת להתמודד עם העומס הרב שנוצר מוסדות ומתקנים שונים עברו הסבה ויועדו להכיל חולים במצב קל או אנשים הנדרשים לשהות בבידוד ונעשו מאמצים רבים לחלק את עומס הבדיקות הרב בין מוסדות רבים. דרום קוריאא יצרה עמדות בדיקה מהירה בשטחים פתוחים על מנת להקטין את מספר הפניות למוסדות רפואיים וחשיפת הצוותים והקצתה מתקנים ייעודיים לזרים חסרי דיור קבוע שנכנסו לגבולותיה ונדרשו לבידוד [4]. טאיוואן הקצתה מוסדות ממשלתיים כגון מעונות או בסיסים צבאיים פנויים לצורך בידוד. כמו כן, בוצעו צעדים שנועדו להבטיח אספקת ציוד תקינה במדינה. בנושא מסיכות המיגון, למשל, יצאו הנחיות רבות לציבור והוטלו הגבלות על קניית מסיכות. בזמן קצר הוכנסו לשימוש מספר רב של מכונות לייצור מסיכות מיגון, הוחל איסור על העלאת מחיר ציוד המיגון ובהמשך הוגדרו ימים קבועים בשבוע בהם יכלו אזרחים להצטייד במיגון בבתי מרקחת מורשים בלבד. באופן זה כמות ציוד המיגון הזמינה במדינה עלתה בצורה ניכרת עד כדי חלוקה יזומה של הממשלה המקומית של הציוד לאזרחים [3].

צעדים נוספים רבים ננקטו במהלך ההתמודדות עם המגיפה וביניהם חיטוי מקומות ציבוריים כגון בתי ספר, מכללות, אוניברסיטאות ותחבורה ציבורית. בוצעו תדריכים יומיים לתקשורת ע"י שר הבריאות והדרכות מקוונות בנוגע לחשיבות ההיגיינה האישית ואמצעי המיגון השונים, תוך דגש על חשיבותם לצוותים הרפואיים בעיקר. צעדים אלה נועדו לחנך את האוכלוסייה הכללית, להעביר את הנחיות הממשלה בצורה ברורה ומסודרת ולמנוע אי ודאות, חוסר סדר ובהלה מיותרת ככל הניתן.

סיכום

התפרצותו של נגיף ה-SARS-CoV-2 שהחלה בדצמבר 2019 מהווה אתגר משמעותי לאוכלוסייה הבין-לאומית. סקירה זו מציגה בקצרה את צעדיהן של מדינות דרום מזרח אסיה בהתמודדות עם הנגיף. מדינות אלה נאלצו לנקוט בשורת צעדים מורכבים ובעלי השלכות רבות כבר כשהופיעו הידיעות אודות הנגיף. בשל קרבתן הגיאוגרפית למוקד ההתפרצות הראשוני, צפיפות האוכלוסייה הגבוהה שבהן והתנועה הענפה ביניהן לבין סין, פוטנציאל הפגיעה במדינות אלה היה מוערך כגבוה ביותר. אולם, כאשר בוחנים את ההתפרצות במדינות אלה ניכר כי המדיניות שהנהיגו הובילה להאטה בהתפשטות הנגיף, מספר מקרים נמוך יחסית בסינגפור ובטאיוון וירידה במספר החולים החדשים בדרום קוריאא בשבועות האחרונים. בשל הרושם הצלחתן, למידה ויישום של צעדים אלה הם בעלי חשיבות רבה למדינות וצוותי רפואה ברחבי העולם המתמודדים עם הנגיף.

טבלה 1 – צעדים עיקריים שיושמו במדינות דרום מזרח אסיה לצורך התמודדות עם מגיפה הקורונה.

<ul style="list-style-type: none"> ● הכלת קריטריונים ברורים והנחיות לבידוד חולים ● הגדרת מאפיינים של חשיפה לחולה על פי זמן ומרחק ● בידוד אנשים בסיכון לחשיפה לחולים ומעקב פעיל אחריהם באמצעים טכנולוגיים ● מעקב רפואי טלפוני אחר מגעים בבידוד כולל חובת דיווח של חום והתפתחות סימפטומים 3 פעמים ביום ● מניעת התקהלות וסגירת מוסדות התקהלות, כגון בתי ספר ומכללות בעת איתור חולים בהם באופן הדרגתי על פי מספר המקרים. 	בידוד חברתי והאטת התפשטות הנגיף
---	--



<ul style="list-style-type: none"> ● ביצוע מספר רב ככל הניתן של בדיקות לזיהוי חולים ונשאים של הנגיף ● הרחבת האוכלוסייה הנבדקת כך שתכיל חולים נשימתיים רבים וגם אנשים א-תסמיניים ● חובת בדיקה לשבים אל המדינה מארצות בסיכון גבוה ● עידוד אנשים עם תסמיני מחלה להגיע לעמדות בדיקה ● הקמת מתקני בדיקה בשטחים פתוחים להפחתת חשיפת צוות רפואי ● מתן חופש פעולה לצוות רפואי לבצע בדיקות גם בחולים שאינם עונים על הגדרת המחלה במלואה (בדרך כלל מאפיין קליני ומאפיין אפידימיולוגי) 	<p>מערך הבדיקות ואיתור החולים</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● הקצאת מוסדות ממשלתיים כגון מעונות או בסיסים צבאיים לצורך בידוד של חולים או אנשים בסיכון גבוה ● הקצאת מוסדות בידוד לזרים חסרי דיור קבוע הנכנסים למדינה 	<p>מוסדות בידוד ייעודיים</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● העברת הוראות ותדרכים לתקשורת ע"י שר הבריאות ובכירים בממשלה ● הנגשת המידע אודות ההנחיות החדשות ומצב המגיפה באופן מקוון ● הדרכות מקוונות בנוגע לכללי התמגנות ובידוד לאוכלוסייה ע"י בכירים ממשלתיים ● איסור על העלאת מחירים של אמצעי מיגון ומוצרי בסיס תוך ניצול המגיפה ● הטלת קנסות ועונשים כבדים על הפרת חובת בידוד או על הפצת חדשות כוזבות הזורעות פחד. 	<p>העברת הנחיות, חינוך ואכיפה</p>

מבואות:

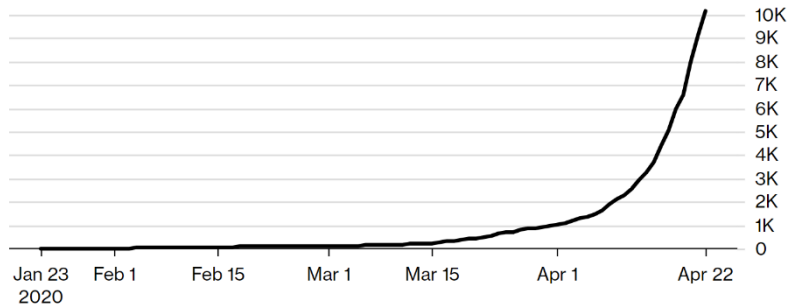
- 1) Andersen, Kristian G., et al. "The proximal origin of SARS-CoV-2." *Nature Medicine* (2020): 1-3.
- 2) Ng, Yixiang, et al. "Evaluation of the effectiveness of surveillance and containment measures for the first 100 patients with COVID-19 in Singapore--January 2–February 29, 2020." (2020).
- 3) Wang, C. Jason, Chun Y. Ng, and Robert H. Brook. "Response to COVID-19 in Taiwan: Big Data Analytics, New Technology, and Proactive Testing." *JAMA* (2020)..
- 4) https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&tag=&act=view&list_no=366611
- 5) Kucharski, Adam J., et al. "Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study." *The Lancet Infectious Diseases* (2020).
- 6) Hellewell, Joel, et al. "Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts." *The Lancet Global Health* (2020).
- 7) <https://www.gov.sg/article/covid-19-cases-in-singapore>



Covid-19 in Singapore

Total cases cross the 10,000 mark on April 22

✓ Cumulative Covid-19 cases



Source: Singapore Ministry of Health

"היה לנו הרבה רספקט לווירוס שהוריד את סין על הברכיים..."

"בעוד המערב חיכה לראות כמה זה חמור, סינגפור הייתה כבר במלחמה..."

-פרופ' דייל פישר, מומחה למחלות מדבקות בסינגפור.

בזמן שמדינות העולם התקשו להכיל את התפרצות נגיף ה-SARS-Cov-2, נראה היה לאורך זמן רב כי יש להן מה ללמוד מסינגפור. בשל הקרבה הגאוגרפית והקשרים העסקיים המרובים עם סין ובפרט ווהאן, סינגפור היתה מבין המדינות הראשונות בעולם שנאלצו להתמודד עם הנגיף. משרד הבריאות הסינגפורי עקב בזהירות רבה אחר ההתפתחויות בסין בדצמבר 2019 והגיב בהתאם, תוך מינוי מומחים בעלי שם עולמי למחלות מדבקות לדרג מקבלי החלטות והסברה לציבור. בתחילת חודש ינואר הוחלט על בידוד כל השבים מווהאן למשך 14 יום, רופאים נתבקשו לפקוח עין על מטופלים עם תלונות רספירטוריות ששבו מווהאן ואף החלה מדידת חום עבור כל השבים ממנה בשדה התעופה צ'אנגי.

מקרה ההדבקה הראשון בסינגפור היה אדם בן 66 שהגיע עם משפחתו מווהאן, סין לסינגפור ב-20 לינואר. בהגעתו לסינגפור היה ללא תסמינים, אך כעבור יום פיתח חום ושיעול ובודד בבית חולים בסינגפור בחשד להדבקה שאושש למחרת. מרגע זה, סינגפור הוציאה לפועל מערכת קפדנית ויעילה לאיתור מגעים קרובים תוך שמספר גדול של טיסות ממשיכות לנחות בה מדי יום ואט אט מצטמצם לאפס טיסות שנכנסות מסין. עד 7ל בפברואר, הצליחו לבצע איתור מגעים עבור 28 המקרים הראשונים וכאשר לא הצליחו למצוא את מקור ההדבקה של מספר 29 – רמת האזהרה למחלה מתפרצת עלתה מצהוב לכתום – (DORSCON – Disease Outbreak Response System Conditions). המשמעות: מחלה קשה ומאוד מדבקת שטרם התפשטה בסינגפור, הפרעה חמורה בשגרת החיים הכוללת סגירת בתי ספר, צווי עבודה מהבית ואפשרות למקרי תמותה



רבים. על כל תושב לגלות אחריות חברתית – להשאר בבית אם חולים, להקפיד על הגיינה אישית, לפנות לרופא במידת הצורך, לנהוג לפי החוקים והכי חשוב – לנהוג בריחוק חברתי.

במקביל, הוקמה רשת בשם PHPC שכללה 900 מרפאות לטיפול בחולים עם תסמינים החשודים ל-COVID-19. מרפאות אלו פוזרו בכל רחבי האי עם צוות המוכשר להתמודדות עם מחלות מדבקות וממוגן היטב. החולים לא נאלצו להשתמש בתחבורה ציבורית כי המרפאות היו בקרבת ביתם ולא ביקרו בבתי חולים תוך סיכון צוות רפואי. צעד זה מנע באופן ניכר את ההתפרצות וההדבקה המקומית בקהילה בסינגפור.

במסגרת הפקת הלקחים במגפת ה-SARS ב-2003, הוקם כח משימה בין-משרדי שמתווה מדיניות ומסתכל כללית על כל הנושא של הנגיף והשפעותיו על החיים בסינגפור. ממשלת סינגפור הקצתה מומחים לצד נציגים מכל משרד שניהלו את המשבר בראייה רוחבית תוך ששאר העובדים המשיכו לנהל את המדינה בהיבטים אחרים שלא הושמו בצד לאור המגפה על מנת שלא להפכה למשבר.

סינגפור ידועה כמדינה עם חוקים נוקשים וענישה בהתאם. מדיניות ה"תשאר בבית" לוותה בקנסות של אלפי דולרים ואף מאסר למפרי בידוד, ומנהלי בניין שהכריחו את פועליהם לחזור לעבודה בטרם 14 יום מצאו עצמם משוללי רשיונות להעסקת עובדים זרים. מנגד, כל אדם שהיה חייב בבידוד קיבל מהממשלה \$100 ליום אם עצמאי או למעסיק שלו אם שכיר. בהמשך, ממשלת סינגפור הקצתה 60 מיליארד דולר סינגפורי כתקציב סולידריות עם התושבים והעסקים שנפגעים במהלך הסגר, מתוך הבנה כי המשבר הכלכלי והבריאותי שזורים זה בתוך זה ומחייבים התייחסות שווה.

כך, תוך שהאוכלוסייה הממושמת בסינגפור מקפידה על הכללים ומשרד הבריאות עובד במרץ לאתר מגעים קרובים ולמנוע הדבקה, ב-13 למרץ היו מאתיים מקרים בכל האי בלבד. סינגפור התרגלה להאטה בקצב ההדבקה עד כדי שבזמן שבאירופה התחוללה סערה, בסינגפור נראו 5, 1, 0 מקרים ביום. ההדבקה הנרחבת באירופה הובילה להחלטת ממשלת סינגפור ב-17 למרץ לקרוא ל-200,000 סטודנטים וסטודנטיות סינגפורים או תושבים קבועים בסינגפור לשוב לביתם, וזו היתה נקודת מפנה. בסוף מרץ, כל יום דווח על 70-50 מקרים חדשים, מרביתם מיובאים. ילדיהם של הסינגפורים שבו הביתה עם COVID-19. מספר הנדבקים טיפס ל-730 ב-2 לאפריל, כחודשיים וחצי לאחר מקרה ההדבקה הראשון. העולם דיבר על הצלחתה של סינגפור, והיא הסתנוורה מההצלחה של עצמה.

לרגע היה נראה כי סינגפור חשבה שהשתלטה על קצב ההדבקה. אמנם הממשלה צפתה את העליה במקרים עם שיבתם של הסטודנטים מאירופה, אך ההתפרצות העיקרית והמשמעותית באמת שהובילה להכפלה באמת משמעותית במקרי ההדבקה הגיעה דווקא מהאוכלוסייה שדרך כלל שקופה יותר בסינגפור – העובדים הזרים והפועלים.

בסינגפור חיים כ-300,000 עובדים זרים שעובדים במפעלים ובבניה וחיים במעונות צפופים של 12-20 אנשים בחדר עם מקלחות משותפות – תנאים אידאליים להתפשטות נגיף. בתחילת חודש אפריל נצפו 2 קלאסטרים במעונות שכאלה, ולאט לאט המספרים נסקו: תוך 20 יום המספר הוכפל פי 11 ל-11,178 מקרים ב-23 לאפריל. בעצם, מהרגע שהחלו להופיע קלאסטרים של 10-15 אנשים בקרב הפועלים המתגוררים במעונות, משרד הבריאות ריכז מאמצים לבדוק את כולם. מדי יום בשבוע וחצי האחרונים מדווח על 700-1400 מקרים ליום – מספרים בלתי נתפסים עבור



הסינגפורים שבינתיים נאלצו להתרגל למציאות של סגר מוחלט לאחר שבמשך חודשיים וחצי היה נראה שמנצחים את הנגיף תוך פגיעה מינימלית במרקם החיים.

מתוך המקרים הרבים מדי יום, נראה בין 95-98% הדבקה בקרב אוכלוסיית הפועלים בלבד – כלומר, מקרי ההדבקה בקהילה היו בודדים, ורובם המוחלט היה בקרב עובדים זרים שנראה כי מתקיימים כמו ביקום מקביל לשאר המדינה. סינגפור משלמת מחיר כבד על אי מתן התייחסות מספקת בתחילת הדרך למניעה בקרב אוכלוסייה זו. הסגר, או בשמו הסינגפורי "Circuit Breaker" הוארך עד ליוני ומכביד על הכלכלה הרגילה לשגשג בסינגפור.

גם מערכת הבריאות נמתחת אל הקצה בכל עליה מהירה במקרים. למעשה, קבלת ההחלטה על הארכת הסגר נעשתה בראייה של השטחת העקומה תוך מתן זמן לשחרור העומס מבתי החולים. עד כה דווחו בסינגפור 12 מקרי מוות עקב COVID-19 בלבד הודות למערכת בריאות מודרנית ומתוקצבת היטב. ההיבט החיובי הכנראה יחיד בהתפרצות הגדולה – מדובר באוכלוסייה צעירה ובריאה שככל הנראה לא תסבול מתחלואה משמעותית ולא תעמיס על המערכת באופן קשה מנשוא.

נכון לעכשיו, נראה שהשקעת המאמצים של ממשלת סינגפור משתלמת – נראה כי קצב ההדבקה במהלך הסגר מתחיל לרדת וכי ריכוז הבדיקות באוכלוסיית הפועלים מאפשר בידוד ומניעת התפרצות.

"פרדוקס החופש" מתאר את התנהלותה של סינגפור כמדינה מאז ומעולם ובאופן אירוני גם את ניהול המשבר עקב הנגיף בשטחה. המשטר הסינגפור מאפשר חופש כלכלי, פוליטי וחברתי תוך שליטה מלאה של הממשלה כמעט בכל הנעשה. זכויות החברה בסינגפור כקולקטיב קודמות לזכויות הפרט, ולאזרחים בטחון רב בממשלה. העדר תקשורת חופשית תורם לכך ולמניעת היסטריה בקרב הציבור. במהלך המשבר סינגפור הנחתה קווים ברורים בכל הקשור להתנהגות ולחוקים ועשתה מאמצים חסרי תקדים לנטר ולמנוע התפרצות. בסופו של דבר, גם היא סבלה מהתפרצות אקספוננציאלית בנקודת התורפה שלה. ייאמר לזכותה של ממשלת סינגפור כי לאורך הדרך קבלת ההחלטות נעשתה באופן מחושב תוך שיקולי עלות תועלת עבור פרמטרים בריאותיים וכלכליים לצד שימור חוסן נפשי ולכידות לאומית החשובה מאוד בזמן התפרצות מגפה.

מקורות:

1. Updates on COVID-19 Local Situation. Ministry of Health, Singapore.
<https://www.moh.gov.sg/covid-19>
2. Coronavirus in Singapore: The Straits Times.
<https://www.straitstimes.com/multimedia/graphics/2020/02/spore-virus-cases/index.html>
3. Can Singapore's Coronavirus Success Last? Foreign Correspondent. ABC in depth Australia.
<https://www.youtube.com/watch?v=IdDpmAt3lxo&feature=youtu.be>
4. Mr. Lee Hsien Loong facebook page, live updates



חלק 3 :

נגיף הקורונה

באוכלוסיות

מיוחדות



תמיר זלטר, עדי חורש תאריך עדכון : 2.4.2020

בקרב צעירים התחלואה היא קלה יותר עד כדי אסימפטומטית [1-3]. עד כה, אחוזי התמותה מתחת לגיל 20 עומדים על פחות מ-1% [2,4] מדיווחים מאירופה ומדינות המזרח. עבודות רבות הראו כי התחלואה הקשה והתמותה הן בעלות קשר מובהק לגיל החולה, אך לא נעשו עבודות בהן בוצע ריבוד למחלות רקע בין קבוצה של מבוגרים לצעירים. לכן, לא לחלוטין ברור האם הגיל עצמו הוא פקטור פרוגנוסטי משמעותי או שהמצב נובע מעליה בשכיחות מחלות הרקע בקרב האוכלוסייה המבוגרת שהופכת אותה לפגיעה יותר בפני הנגיף.

בגילאים צעירים יותר, עיקר גורמי הסיכון הם עישון ומחלות ריאה כרוניות, אך גם למחלות רקע אחרות כגון יתר לחץ דם, סכרת, מחלות כליה וממאירויות יש חשיבות עקב שכיחות מסוימת, אם כי פחותה, בקרב אוכלוסייה זו [3]. לא נמצאה השפעה למחלות כבד כרוניות [3] וזאת למרות שנמצאו עדויות לפגיעה כבדת בחולים מסויימים ומחקרים אחרים מצאו קורלציה בין רמות אנזימי הכבד בדם לבין חומרת המחלה [5]. יש לציין שנית כי אף אחד מגורמי הסיכון הללו לא נמצא כמשמעותי בעיקר בצעירים ועולה מן המאמרים כי בכל גיל קיום מחלת הרקע עצמו הינו בעל החשיבות העיקרית.

חשוב לשים לב כי עיקר גורמי הסיכון לתחלואה הרלוונטיים בעיקר בקבוצות הגיל הנמוכות יותר קשורים בסביבה יותר מאשר במאכסן, לאור היעדר קומורבידיות משמעותית בגילאים אלו וכן תמימות דעים בספרות הגורסת כי הנטייה לפתח תחלואה משמעותית היא פחותה בקרב צעירים. מנקודת מבט זו, גורמים סביבתיים כגון צפיפות, היגיינה אישית וספיקה של מערכת הבריאות מהווים גורמי סיכון משמעותיים ביותר בקרב האוכלוסייה הצעירה [1].

לאחרונה הופיעו נתונים חדשים מהחולים בארצות הברית, שם ניכרת מגמה מעט שונה ממה שדווח עד כה מאירופה ומהמזרח. בארצות הברית ישנם אחוזים גבוהים יחסית של חולים צעירים הזקוקים לאשפוז בטיפול נמרץ (2-4% בגילאי 20-44, 5.4-10.4% בגילאי 44-54), אך לא נמצא פירוט נוסף בנוגע למחלות הרקע של מטופלים אלה או נתונים נוספים היכולים להסביר את מהלך המחלה הקשה בחולים צעירים [6].

נקודה חשובה נוספת היא אחוז הצעירים החיוביים לנגיף הגבוה יחסית במדינות כגון סין, סינגפור, דרום קוריאה וגם ישראל. במדינות אלה הצעירים מהווים את רוב האנשים החיוביים לנגיף [2,7,8,9]. מודלים שנבנו על מנת להעריך את כמות ההדבקה מאנשים אסימפטומטיים מעריכים כי כ-86% מהחולים באתר ההתפרצות הראשוני בוהאן היו לא מתועדים עקב היותם חסרי תסמינים [10]. כך הצעירים הרבים שבדרך כלל מתייצגים עם מחלה קלה בלבד או ללא תסמינים כלל וכך יכולים להוות וקטור חשוב ומשמעותי להעברת הנגיף.

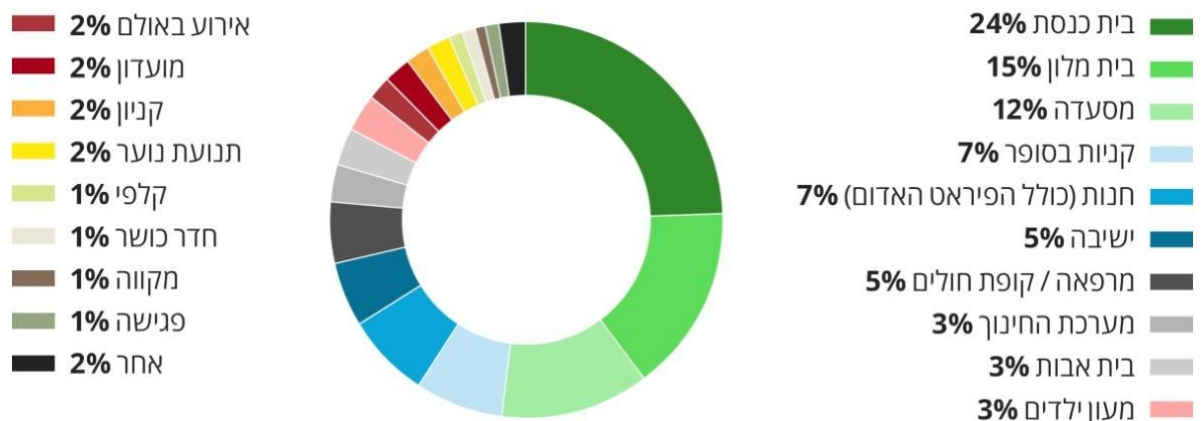
בנוסף, לפי ניתוח מרכז המידע והידע הלאומי למערכה בקורונה, שיעור החולים הצעירים בישראל גבוה באופן ניכר משיעורם באוכלוסייה וזאת לעומת (פי 2 בערך) וזאת לעומת איטליה שם המצב הוא הפוך ושיעור החולים המבוגרים (+80) הוא יותר מכפול משיעורם היחסי באוכלוסייה. עובדה זו יכולה להסביר את ההבדל בשיעורי התמותה ובעומס על מערכת הבריאות בין המדינות וככל הנראה רומזת גם כן על כך שצעירים נוטים לחוות מחלה קל יותר ממבוגרים.



מקומות הדבקה פוטנציאליים

כבר בשלבים מוקדמים של המגיפה, כאשר חלחלה ההבנה שהנגיף מתפשט בין בני אדם במהירות בדרכים שונות ובעיקר באופן טיפתי [11], נקטו מדינות רבות במדיניות של ריחוק חברתי, איסור התקהלויות והסגרים [12,13]. מודלים מתמטיים שבחנו את התפשטות הנגיף גורסים כי ריחוק חברתי, בידוד, מניעת התקהלויות ומעקב אחר חולים הכרחי להשתלטות מוצלחת על המגיפה [14,15].

צעדים אלה נועדו להאט את קצב התפשטותו של הנגיף ע"י הפחתת החשיפה של אנשים זה לזה. אכן, מדיווחים המתפרסמים ברחבי העולם, בעיקר בתקשורת החופשית, עולה כי מקבצי הדבקה רבים התרחשו במקומות ציבוריים בהם התאפשרה התקהלות של בני אדם, כגון בתי תפילה, בתי מלון, מסעדות, מוסדות רפואיים וכו'. בדרום קוריאה למשל, כ-5079 מקרים מקושרים למקבץ הדבקות בכנסיית Shincheonji [16]. בסינגפור, באופן דומה, מדווחים מקבצי מקרים המקושרים למקומות התקהלות שונים, כגון חדרי כושר, אתרי טיפוס אתגרי, כנסיות ומסגדים, בתי ספר וסניפי דואר [17]. נתונים אלה דומים לנתונים במדינת ישראל אשר פורסמו ע"י משרד הבריאות ומפרטים את אחוזי הנדבקים לפי מקום הדבקותם בגרף הבא [18]:



מקורות

1. Lai, Liu, Wang et al, 2020. Asymptomatic Carrier state, acute respiratory disease and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. Journal of Microbiology, Immunology and Infection.
2. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
3. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. S

- Lauer, K Grantz, Q Bi, F Jones, Q Zheng, H Meredith, A Azman, N Reich, J Lessler, 2020. *Annals of Internal Medicine*
4. Li, Guan et al, 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*.
 5. Zhang, Chao, Lei Shi, and Fu-Sheng Wang. "Liver injury in COVID-19: management and challenges." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* (2020).[
 6. COVID, CDC. "Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020."
 7. - משרד הבריאות הישראלי - <https://govextra.gov.il/ministry-of-health/corona/corona-virus/spokesman-messages-corona/>
 8. הדרום קוריאני אתר ה <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>
 9. אתר משרד הבריאות הסינגפורי <https://www.gov.sg/article/covid-19-cases-in-singapore>
 10. Li, Ruiyun, et al. "Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2)." *Science* (2020).
 11. Wu, Di et al. "The SARS-Cov-2 Outbreak: What We Know". *International Journal Of Infectious Diseases*, 2020. Elsevier BV, doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004. Accessed 29 Mar 2020.
 12. Ng, Yixiang, et al. "Evaluation of the effectiveness of surveillance and containment measures for the first 100 patients with COVID-19 in Singapore--January 2–February 29 2020 ,".(2020)
 13. Wang, C. Jason, Chun Y. Ng, and Robert H. Brook. "Response to COVID-19 in Taiwan: Big Data Analytics, New Technology, and Proactive Testing." *JAMA*.(2020)
 14. Hellewell, Joel, et al. "Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts." *The Lancet Global Health*.(2020)
 15. Koo, Joel R., et al. "Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study." *The Lancet Infectious Diseases* (2020).
 16. Cumulative number of coronavirus (COVID-19) cases related to Shincheonji Church in South Korea from February 18 to March 27, 2020 - <https://www.statista.com/statistics/1103080/south-korea-covid-19-cases-related-to-shincheonji-church/>
 17. - משרד הבריאות הסינגפורי - <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/15-more-cases-discharged-70-new-cases-of-covid-19-infection-confirmed>



18. אתר וערוץ הטלגרם של משרד הבריאות הישראלי -
<https://govextra.gov.il/ministry-of-health/corona/corona-virus/spokesman-messages-corona/>



אפידמיולוגיה

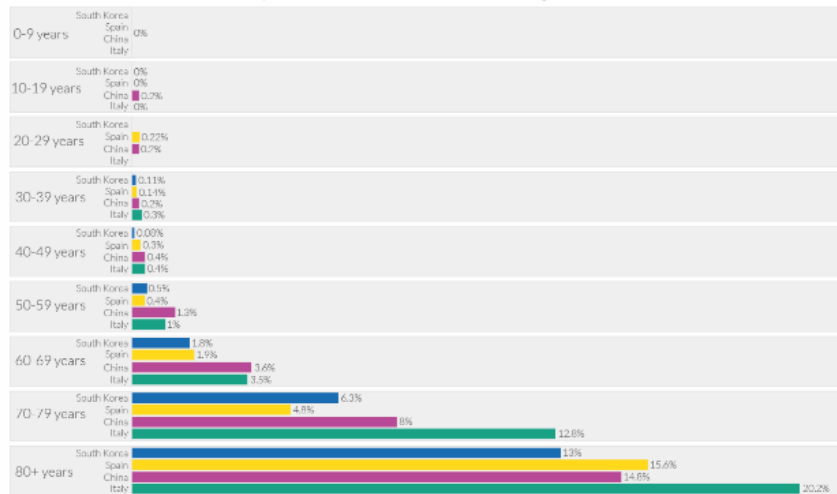
תחילת המגפה עקב הנגיף SARS-Cov-2, המרכז הסיני למניעת מחלות (China CDC) פרסם מחקר אפידמיולוגי^[1] על 72314 חולים שאובחנו כחולים בנגיף מבחינה קלינית ו/או ב-RT-PCR. תוצאותיו הראו כי מתוך כלל אוכלוסיית החולים ההתפלגות עבור גיל הראתה כי 0.9% מהחולים בגילאי 0-9 ו-1.2% מהחולים בגילאי 10-19. באופן דומה, מחקר שפורסם בתחילת המגפה אודות 425 החולים הראשונים שאובחנו הראה שאף אחד מהחולים לא היה מתחת לגיל 15^[2].

מחקרים אלו, לצד פרסומים שהתלוו אליהם הובילו לקונצנזוס כי מחלת ה-COVID-19 כמעט ואינה משפיעה על ילדים. עם זאת, ככל שהנגיף התפשט ברחבי העולם ונעשו יותר בדיקות, הצטברו הוכחות כי הנגיף אכן מדביק ילדים אך נוטה לגרום לתחלואה פחות חמורה עד כדי אסימפטומטית בהשוואה למבוגרים. בעוד ששיעור התמותה הכלל עולמי מהנגיף עומד על 6.72% נכון ל-16.4.2020 ובכל מדינה נראים שיעורי תמותה גבוהים מכך בגילאים המבוגרים, שיעור התמותה בקרב ילדים שואף לאפס^[3]. כך למשל, באיטליה, קוריאה, ספרד וסין – לא דווחו כלל מקרי מוות מתחת לגיל 9, ובגילאי 10-19 שיעורי התמותה במדינות אלו נותרים 0 למעט בסין עם 0.2% תמותה^[3].

Coronavirus: case fatality rates by age



Case fatality rate (CFR) is calculated by dividing the total number of confirmed deaths due to COVID-19 by the number of confirmed cases. Two of the main limitations to keep in mind when interpreting the CFR: (1) many cases within the population are unconfirmed due to a lack of testing; (2) some individuals who are infected will eventually die from the disease, but are still alive at time of recording.



Note: Case fatality rates are based on confirmed cases and deaths from COVID-19 as of: 17th February (China); 24th March (Spain); 24th March (South Korea); 17th March (Italy).
 Data sources: Chinese Center for Disease Control and Prevention (CCDC); Spanish Ministry of Health; Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC); Onder, G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA.
 OurWorldinData.org - Research and data to make progress against the world's largest problems. Licensed under CC-BY by the authors Hannah Ritchie and Max Roser.

גרף המראה את שיעור התמותה עקב תחלואה ב-COVID-19 על פי גיל במדינות שונות

קליניקה

מחקרים שבדקו תחלואה בנגיף ה-SARS-Cov-2 בקרב ילדים מצאו כי באופן כללי התסמינים שילדים התייצגו עמם היו יחסית דומים לאלו הרווחים בקרב מבוגרים, אם כי בשיעורים נמוכים יותר ועם פחות נטייה לסיבוכים^[4]. במחקר אחד שבדק 2143 ילדים מתחת לגיל 18 עם אבחנה קלינית ו/או מעבדתית של



SARS-Cov-2, כ-91% מהילדים סבלו מתחלואה אסימפטומטית, קלה או בינונית^[4]. מחקר שבו נמצאו 171 ילדים בגיל 1-15 שנים הראה כי 16% היו אסימפטומטיים, 20% סבלו ממחלה של דרכי האוויר העליונות ו-64% סבלו מדלקת ריאות. לכמעט מחצית מתוכם היה שיעור ואודם בלוע, 41% סבלו מחום שנמשך זמן חציוני של 3 ימים בלבד כאשר ל-60% מהילדים היה חום סובפיברילי מתחת ל-37.5 מעלות^[5]. בארצות הברית מצאו כי 73% מהילדים סבלו מתסמינים קלאסיים ל-COVID-19 כפי שנצפו במבוגרים – 56% מחום, 54% משיעור ו-13% מקוצר נשימה, זאת בהשוואה ל-93% תסמיניים בקרב מבוגרים. תסמינים אחרים פחות נפוצים של COVID-19 כגון כאב גרון וכאב ראש דווחו פחות בקרב ילדים^[6].

גם מתוך הילדים שאובחנו עם דלקת ריאות על פי הדמיה היו ילדים אסימפטומטיים לחלוטין. מתוך כלל הילדים בקבוצת המחקר, 3 בלבד הסתבכו עד כדי הנשמה מכנית ולשלושתם היו מחלות רקע – אחד עם לויקמיה תחת טיפול כימותרפי פעיל, אחד עם הידרונפרוזיס ואחד עם intussusception שנפטר כעבור אשפוז בן ארבעה שבועות. בארצות הברית דווח כי ל-23% מהילדים שחלו בנגיף היתה מחלת רקע כגון אסתמה, דיכוי חיסוני או מחלת לב^[6].

בארצות הברית, ילדים מתחת לגיל 18 היוו כ-1.7% מתוך 150,000 מקרים במדינה כאשר הגיל החציוני לתחלואה בנגיף היה 11 שנים^[6]. פרופורציית המקרים הקשים והקריטיים בקרב ילדים עולה ככל שהגיל צעיר יותר^[4]. באחד המחקרים הראו כי 11% מהמקרים הקשים היו מתחת לגיל שנה, כ-7% היו בין גיל 5-1 שנים וככל שקבוצת הגיל היתה מבוגרת יותר בקרב הילדים נראו פחות מקרים קשים^[4]. סך כל המקרים הקשים והקריטיים בילדים שנראו במחקר זה עמד על 6% בהשוואה ל-18.5% במבוגרים^[1]. שיעור האשפוז בקרב ילדים נמוך בהשוואה למבוגרים – 5.7% לעומת 10%. כמו כן שיעור האשפוז בטיפול נמרץ הינו קטן יותר^[6].

מעבדה והדמיות

באשר לשינויים הדמיתיים, פר CT השינויים האופייניים ל-COVID-19 היו דומים בקרב ילדים. 32% התייגו עם Ground Glass Opacities וכ-19% עם הצללות מקומיות או דו צדדיות (12% נוספים)^[5]. ממצאים אלו דומים לממצאים הנראים במבוגרים^[7]. עם זאת, החומרה של הממצאים באופן כללי היתה פחות חמורה בהשוואה למבוגרים עם מעורבות של פחות אונות ריאתיות ועם semi quantitative score של 1.86 בילדים בהשוואה ל-8.89 במבוגרים (ערך זה הוא קורלטיבי לחומרת המחלה הקלינית). מעורבות תת פלאורלית של ההצללות היתה דומה בקרב ילדים ומבוגרים אך פיזור ברונכיאל יתר נפוץ בקרב ילדים^[8]. בדומה למבוגרים, במעבדה רואים לויקופניה או ספירה תקינה, לימפופניה או ספירה תקינה ו-CRP תקין או מעט מוגבר^[8].

בריאות הנפש

בריאות הנפש הינה היבט חשוב נוסף בילדים אשר מושפע על ידי מגפת ה-SARS-Cov-2. ילדים ומתבגרים בדרך כלל פחות סובלים מתחלואה נלווית ולא נזקקים למערכת הרפואית מעבר לבדיקות שגרתיות וחיסונים. עם זאת, בריאות הנפש הינה נושא חשוב שיש לשים אליו לב בקרב צעירים משום שרוב המחלות הנפשיות מתפרצות בגילאים אלו. חוסר טיפול בבעיות הללו יכול להוביל להשפעה שלילית על היבטים סוציאליים ובריאותיים בקרב ילדים. מגפת ה-SARS-Cov2-2 עשויה להחמיר בעיות קיימות בבריאות הנפש של ילדים או ליצור מקרים חדשים עקב מצב ייחודי שמאחד משבר בריאות הציבור, ריחוק חברתי ומיתון כלכלי. ידוע כי מצב כלכלי ירוד נמצא בקורלציה לבעיות בבריאות הנפש בקרב ילדים, בין היתר בשל ההשפעה על מבוגרים והיחס שלהם כלפי ילדים. קטיעה של השגרה המוכרת לילדים ובין היתר



לשירותים הקולטריים שמסופקים בדרך כלל על ידי בתי ספר (אוכל, טיפול רפואי) עשויה להיות בעלת השפעה קשה על ילדים^[9].

יילודים

מחקרים הראו עדויות כי קיימת העברה ורטיקלית של הנגיף בין האם ליילוד. במחקר אחד שביצע בדיקת מטוש ל-33 יילודים שנולדו לאמהות חיוביות ל-SARS-Cov-2 מצא שלושה יילודים עם מטוש נאז-פרינגינאלי ואנאלי חיובי בימים 2-4 לאחר הלידה אך ללא תחלואה קלינית, מעבדתית או הדמייתית כלל^[10]. מחקר אחר הוכיח הדבקה דרך סרולוגיה שבוצעה מספר שעות לאחר לידתם של שישה עוברים לאמהות חיוביות לנגיף – נמצאו בקרב היילודים רמות IgG וגם IgM גבוהות. רמות IgM גבוהות ביילוד מצביעות על הדבקה תוך רחמית משום שנוגדנים אלו אינם חוצים את השליה ונוצרים בעובר עצמו^[11]. מבחינת הנקה, כלל הדגימות שנלקחו במחקרים השונים מחלב אם היו שליליות לנגיף ועל כן יש קונצנזוס כי הנקה הינה בטוחה ב-COVID-19^[12-15]. עם זאת, יש לנהוג בזהירות ולהמנע מקרבה בין האם ליילוד על מנת למנוע הדבקה. כמו כן, בהיעדר מחקרים אודות טרימסטר ראשון ושני ומיעוט מחקרים אודות הריון וינקות בכללי, יש לקחת את ההמלצות במשנה זהירות.

1. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly*. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
2. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K.S., Lau, E.H., Wong, J.Y. and Xing, X., 2020. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*.
3. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
4. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z. and Tong, S., 2020. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*.
5. Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y.Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y. and Wu, C., 2020. SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*.
6. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Apr 6; [e-pub]. (<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>)
7. Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z.A., Zhang, N., Diao, K., Lin, B., Zhu, X., Li, K. and Li, S., 2020. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*, p.200463.
8. Chen, A., Huang, J., Liao, Y., Liu, Z., Chen, D., Yang, C., Yang, R. and Wei, X., 2020. Differences in Clinical and Imaging Presentation of Pediatric Patients with COVID-19 in Comparison with Adults. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), p.e200117.



9. Golberstein E, Wen H, Miller BF. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Mental Health for Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. Published online April 14, 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1456
10. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. Published online March 26, 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
11. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4621
12. Liang, H., & Acharya, G. (2020). Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow?. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*.
13. Coronavirus (COVID19) infection in pregnancy: Information for the healthcare professionals. *Royal College of Obstetricians & Gynecologists*. 9 March 2020.
14. Dashraath, P., Jing Lin Jeslyn, W. and Mei Xian Karen, L., 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*
15. Q&A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. *World Health Organization*. 18 March 2020.



מחלות קרדיוסקולריות ופגיעות לבביות בקרב חולי COVID-19

26.4.20

תמיר זלטר, נעם פינק

תקציר

בדצמבר 2019 זוהה נגיף חדש ממשפחה הקורונה (SARS-CoV-2) המסוגל להדביק בני אדם במחוז ווהאן שבסין. הנגיף החדש התפשט במהירות רבה ברחבי סין ובהמשך בעולם כולו. המחלה אותה גורם הנגיף, המכונה COVID-19 משפיעה על מערכות שונות בגוף, ביניהן המערכת הלב וכלי הדם. סקירה זאת עוסקת בעלייה בתחלואה בחולים עם מחלות רקע במערכת הלב-כלי דם, ובנזק ותת תפקוד של שריר הלב הנלווים.

מחלות רקע של מערכת הלב וכלי הדם כגורם סיכון לתחלואה ב-COVID-19 -

דיווחים בעולם הראו קשר בין מחלות רקע שונות לבין מחלה חמורה ותמותה. מחלות רקע של הלב וכלי דם נמצאות בשכיחות לא מבוטלת באוכלוסייה הכללית, אך בקרב חולים בנגיף SARS-CoV-2 הן נמצאות בשכיחות מוגברת אף יותר ומהוות גורם סיכון משמעותי למחלה קשה ולתמותה.

באחד המחקרים יתר לחץ דם נמצא בקרב 31% מהחולים, מחלות לב וכלי דם ב-15% וסכרת ב-10%. אחוזים גבוהים אף יותר נרשמו בקרב חולים קשים ומחלות אלה מהוות כאמור גורם סיכון מובהק לתחלואה קשה [1-3]. במטא-אנליזה אשר סקרה את הנושא נמצאו נתונים דומים, כאשר מחלות לב וכלי דם נמצאו במקום השלישי בשכיחות מחלות רקע בקרב חולים COVID-19 אחרי יתר לחץ דם וסכרת. [4]

סקירה של 72,314 מקרים מסין מעלה כי שיעור התמותה הכללי עבור חולים ללא מחלות רקע עומד על 0.9%, לעומת 10.5% עם רקע של מחלות לב וכלי דם, 7.3% בסכרת, 6.3% במחלת ריאה חסימתית כרונית (COPD), ו-6% ביתר לחץ דם [5]. מטא-אנליזה בנושא מצאה כי בקרב חולים עם רקע של מחלות לב וכלי דם קיים סיכון מוגבר פי 3.4 לתחלואה קשה. [4]

דפוס דומה נמצא גם במגפות הנגרמו ע"י נגיפי קורונה אחרים, כגון ה-SARS-CoV-1 ו-MERS-לדוגמא, באפידמיה שנגרמה על ידי הנגיף SARS-CoV-1 סכרת או מחלת לב וכלי דם הגדילו את סיכויי התמותה של חולים פי 12 ובקרב חולים בנגיף ה-MERS כ-50% היו עם סכרת או יתר לחץ דם ו-30% עם מחלות לב וכלי דם. [6-7]

מחקר שבחן קבוצה של 187 חולים בעיר ווהאן בסין, מצא קשר בין מחלות רקע של הלב וכלי הדם לפגיעה לבבית וחומרת המחלה באופן הבא: [8]

מחלות רקע של הלב וכלי הדם	פגיעה בשריר הלב במהלך המחלה (טרופונין מוגבר)	אחוז תמותה
-	-	7.62%
+	-	13.33%
-	+	37.5%
+	+	69.44%

על פי המתואר, פגיעה בשריר הלב במהלך המחלה במטופלים ללא מחלות רקע של הלב וכלי הדם מהוות גורם סיכון משמעותי יותר מאשר קיום מחלת רקע כזאת, אך ללא פגיעה לבבית במהלך המחלה. חשוב לציין כי חולים עם מחלות רקע של הלב וכלי הדם נמצאו בסיכון מוגבר לפתח פגיעה בשריר הלב במהלך המחלה, לעומת חולים ללא מחלות רקע אלו. בנוסף, גילם הממוצע של החולים עם עלייה ברמות הטרופונין היה גבוה באופן משמעותי מזה שלא נמצאה אצלם עליה כזו (71.4, 53.53 בהתאמה). [8]



עד כה לא תוארו מחקרים אשר מצאו קשר בין חומרת מחלות הרקע השונות לבין חומרת מהלך המחלה ב-COVID-19 לדוגמא, ניתן לשער כי חולים הלוקים באי ספיקת לב כרונית חמורה (NYHA 3-4) יסבלו ממהלך מחלה קשה יותר מאלה אשר לוקים באי ספיקת לב כרונית קלה יותר, (NYHA 1-2) אך טרם קיימות הוכחות להשערות כאלה והנתונים הקיימים כיום מתייחסים למחלות לב וכלי דם כסל מחלות נרחב למדי.

פגיעה לבבית במהלך מחלת COVID-19

במקומות שונים בעולם מצטברות עדויות לפגיעה ברקמת שריר הלב במהלך המחלה. בנייתוח נתונים מ-138 חולים מהעיר ווהאן בסין, עולה כי בקרב 7.2% מכלל המטופלים ו-22% מהמטופלים בטיפול נמרץ נצפתה פגיעה לבבית ע"י רמות מוגברות של טרופונין או שינויים בתרשים אק"ג [2]. במחקר אחר תועדה פגיעה לבבית בקרב כ-12% מהחולים ללא מחלות לב וכלי דם ברקע. [9]

הפגיעות הלבביות שתוארו בקרב חולי COVID-19 מגוונות וכוללות הפרעות קצב, כשל לבבי, פגיעה לבבית חריפה ומיוקרדיטיס. פגיעות אלה ורמות טרופונין גבוהות נמצאו בשכיחות מוגברת בקרב חולים קשים לעומת חולים קלים והן מהוות גורם סיכון משמעותי למחלה קשה ולתמותה. [1-3, 10-11]

רמות טרופונין מוגברות נמצאו כבר 4 ימים לאחר הופעת תסמינים. בקרב חולים שמתו מהנגיף רמות טרופונין מוגברות ביותר (אחוזון 99 ומעלה) נצפו ב-46% מחולים שמתו בהשוואה ל-1% בלבד בקרב חולים ששרדו. בנוסף, בקרב חולים ששרדו לא נמצאו שינויים משמעותיים ברמות הטרופונין במהלך המחלה, בעוד בקרב מטופלים שמתו נמצאה עלייה מתמדת ברמות הטרופונין, אשר לוותה בעלייה בסמני דלקת-D-dimer, IL-6, LDH, CRP) [1,8].

כמו כן, מצטברים דיווחי מקרים של חולי COVID-19 שהציגו תסמינים לבביים בזמנים שונים במהלך המחלה. מתברר כי חולים עלולים להתייצג עם כאבים בחזה ודפיקות לב ולא עם תמונה טיפוסית של חום ושיעול [8]. בנוסף, חולים עלולים לפתח תסמינים אלה במהלך מחלתם.

דיווח מקרה אחד מתאר מטופל עם תסמינים של אוטם חריף בשריר הלב עם שינויים אופייניים באק"ג ורמות טרופונין CPK, וBNP מוגברות. בנוסף, בבדיקת אקו לב נמצא תפקוד ירוד של חדר שמאל וב CT התגלו הגדלה של צל הלב, תפליט פלאורלי וזיהום ריאתי. לא נמצאה עדות לחסימה קורונרית ב CT של כלי הדם הכליליים. בדיקת מטוש הדגימה הדבקה בנגיף SARS-CoV-2 והמקרה סוכם כמיוקרדיטיס על רקע נגיפי. החולה טופל ב, IVIG, סטרואידים וטיפול תומך עם הטבה ניכרת בתפקוד לבבי תוך 3 שבועות [10].

שני דיווחי מקרה אחרים מתארים מטופלים ללא מחלת רקע של הלב וכלי הדם שנמצא חיוביים ל-SARS-CoV-2. המטופלים התייצגו תחילה עם שיעול וחום, אך בהמשך הופיעו קוצר נשימה, כאבים בחזה ולחץ דם ירוד. בדמם נמצאו ערכי טרופונין וBNP גבוהים, ללא עדות לחסימת כלי דם כליליים. אקו לבבי הדגים תנועתיות ירודה של שריר הלב, תפקוד ירוד והרחבה של חדר שמאל וממצאים נוספים המעידים על פגיעה תפקודית בשריר הלב. לאור זאת, המטופלים אובחנו כסובלים ממיוקרדיטיס. אחד המטופלים נזקק להנשמה מלאכותית ול ECMO. בנוסף לטיפול התומך החולים טופלו בסטרואידים וטיפול אנטי-נגיפי (Lopinavir-ritonavir) עם שיפור ניכר והתייצבות מחלתם. [11-12]

חשוב לציין כי ה-CDC וה-WHO אינם ממליצים על טיפול בסטרואידים בחולי COVID-19 אלא אם קיימת אינדיקציה אחרת) כגון התקף אסתמה. [13-14] (COPD)/



מנגנון הפגיעה הלבבית

הקשר בין מערכת הלב וכלי הדם לנגיף מתאפשר, בין היתר, על ידי החלבון ACE-II אשר מתווך את חדירת הנגיף לתאים שונים. חלבון זה מתבטא ברקמות רבות בגוף – אפיתל המעי, אנדותל כלי דם, כליות, ריאות (בעיקר פנאומוציטים סוג 2) וגם בלב וזהו מנגנון אפשרי לפגיעה הרב מערכתית שנצפית לעתים במחלה ACE-II. [15] בלב נוגד את פעילותו של אנגיוטנסין II בהפעלת יתר של מערכת רנין-אנגיוטנסין כמו ביתר לחץ דם, כשל לבבי כרוני ומחלות כלי דם טרשתיות. [16]

טרם ברור ההסבר המנגנוני לקשר זה ולשכיחות מחלות של הלב וכלי הדם בקרב חולים בנגיף, אך הסברים משוערים הם שכיחות מוגברת של מחלות אלה בגיל המבוגר, רמות ACE-II מוגברות או נטייה קדומה לחלות ב-COVID-19 בחולים עם מחלות לב וכלי דם ברקע. [17]

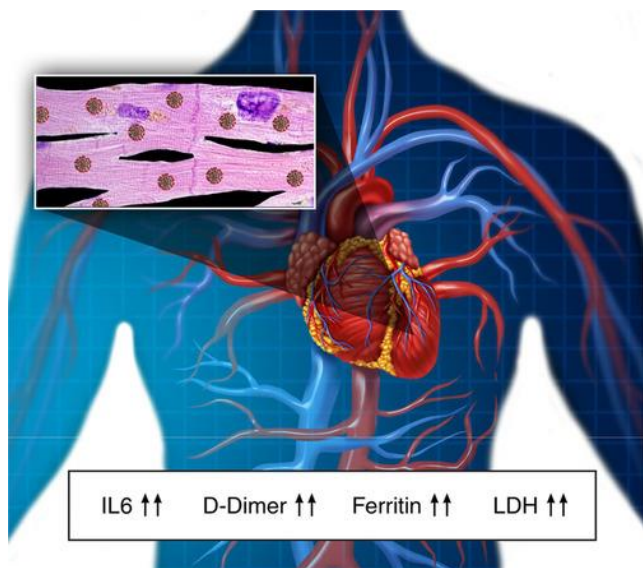
מנגנון המדויק בו מתרחשת הפגיעה הלבבית טרם זוהה, אולם הועלו מספר מנגנונים משוערים:

- מיוקרדיטיס ויראלית – פגיעה ישירה ע"י הנגיף המתווכת ע"י ACE-II במודל עכברי של הנגיף SARS-CoV-1 נראתה מעורבות לבבית באופן התלוי ב-ACE-II כאשר הדביקו עכברים חסרי ACE-II בנגיף נצפתה ירידה משמעותית בנוכחות הנגיף ברקמת הלב. כמו כן, הנגיף SARS-CoV-1 נמצא בדגימות לאחר המוות מרקמת שריר לב של חולים. חשוב לציין כי טרם בוצעו עבודות שבחנו את נוכחות הנגיף החדש SARS-CoV-2 בדגימות משריר הלב [18]. מיוקרדיטיס יכול להוביל למוות של מיוציטים, לכשל לבבי ולהפרעות קצב. [19]

- פעילות יתר של מערכת החיסון – למשל במנגנון של סערת ציטוקינים המתווך ע"י הפעלה לא מבוקרת של תאי T-helper או Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) שיוני [1,9]. פעילות זו מגבירה את הסיכון לקריעה של רובד טרשתי ונזק איסכמי, לכשל לבבי ולהפרעות קצב. [19]

- היפוקסיה – בשל גורמים שונים, כגון תפקוד ירוד של מערכת הנשימה (ARDS) או עלייה בצריכת החמצן של שריר הלב בשל הפעלה סימפטטית. היפוקסיה מובילה לעלייה בריכוז הסיידן התוך תאי וכך למוות תאי של קרדיומיוציטים, לנזק איסכמי, כשל לבבי והפרעות קצב. [9,19]

תמונה 1. נזק מיוקרדיאלי יכול להיות מוסבר ע"י סערת ציקוטינים בה חלה עליה ב-IL-6, D-Dimer, LDH ופריטין או על ידי נזק ישיר הנגרם מהנגיף [17]



השימוש בתרופות מסוג ACEi/ARBs בטיפול בחולי COVID-19

השימוש בתרופות אלה נפוץ מאוד בקרב מטופלים עם מחלות רקע של הלב וכלי הדם ACE-II. הוא הומולוג של ACE ותפקידו הוא פירוק אנגיוטנסין II והפחתת פעילות מערכת הרנין-אנגיוטנסין. העדויות באשר להשפעת תרופות אלו על רמות ACE-II חלוקות, כאשר חלקן מראות כי עלייה ברמתו וחלקן אינן מראות השפעה משמעותית. [17]

נכון לעכשיו, הידע הקיים אודות טיפולים אלה ונגיפי הקורונה מגיע מהמגפה של SARS-CoV-1 בלבד. במודלים של נגיף זה נראה כי לחלבון דווקא אפקט מגן מפני נזק ריאתי ומתן של ACE-II רקומביננטי יחד עם Losartan הפחית את הפגיעה הריאתית. [20-21]

על בסיס ראיות אלה מתוכננים מחקרים קליניים הבוחנים את יעילותו של Losartan בהפחתת נזק ריאתי [22-23].

לאור זאת, המלצת האגודה האמריקאית למחלות לב (AHA) ואגודות ברחבי העולם כעת היא לא לבצע שינויים במשטר הטיפולים בתרופות אלה בחולי COVID-19 אלא אם קיימת סיבה אחרת שאינה קשורה למחלה הויראלית. [17]

סיכום

מחלות לב וכלי דם שונות נמצאות בשכיחות לא מבוטלת באוכלוסייה הכללית, אך קיימות בקרב חולי COVID-19 בשכיחות גדולה אף יותר. מחלות רקע אלו מהוות גורם סיכון משמעותי לתחלואה קשה ואף לתמותה ממחלת COVID-19. פגיעה ברקמת שריר הלב עלולה להתרחש במהלך המחלה גם בחולים ללא מחלות רקע של הלב וכלי הדם או מחלות אחרות. תוארו מספר סיבוכים אפשריים ביניהן הפרעות קצב, כשל לבבי, נזק איסכמי ומיוקרדיטיס. בקרב חולים מסוימים ניתן לראות רמות טרופונין מוגברות והפרעות בתפקוד הלבבי בבדיקות ההדמיה השונות. מודגש כי פגיעות אלה עשויות אף להיות ההתייצגות הראשונה והעיקרית של חולים במחלה. מצטברות העדויות כי חולים מסוימים מפתחים תסמינים לבביים כגון כאבים בחזה, פלפיטציות וקוצר נשימה במאמץ, לעתים אף לפני הופעת סימנים אופייניים יותר כגון חום או שיעול. עובדה זאת מהווה אתגר אבחנתי להבדיל בין מחלת לב וכלי דם ראשונית ובין הסתמנות קלינית של COVID-19.

מקורות:

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 11.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020 Mar 17; 323(11): 1061-9.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS, Du B. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 28.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Mar 12.



5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020 Feb 24.
6. Chan JW, Ng CK, Chan YH, Mok TY, Lee S, Chu SY, Law WL, Lee MP, Li PC. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003 Aug 1; 58(8): 686-9.
7. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Ephtimios IE. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *Jama*. 2003 Jun 4; 289(21): 2801-9.
8. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020 Mar 27.
9. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020 May; 17(5): 259-60.
10. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European heart journal*. 2020.
11. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, Wang LF, Gao H, Wang Y, Dong CF, Li YJ. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights.
12. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020 Mar 27.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) 7 March 2020.
14. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected, Interim guidance, 13 March 2020.
15. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*. 2020 Mar 3: 1-5.
16. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International journal of peptides*. 2012; 2012.
17. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020 Mar 21.
18. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European journal of clinical investigation*. 2009 Jul; 39(7): 618-25.
19. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA cardiology*. 2020 Mar 27.



20. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul; 436(7047): 112-6.
21. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature medicine*. 2005 Aug; 11(8): 875-9.
22. ClinicalTrials.gov. Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID19 Not Requiring Hospitalization. Identifier: NCT04311177. March 17, 2020.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177>
23. ClinicalTrials.gov. Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID19 Requiring Hospitalization. Identifier: NCT04312009. March 17, 2020.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>.



בזמן מגיפה חדשה מנגיף לא מוכר, שליטה בגורמי סיכון ברי מניעה היא שאיפה הכרחית לצמצום התפרצות התחלואה. שליטה שכזו יכולה לאפשר הפחתה ניכרת בעומס המצטבר על מערכות הבריאות ולשנות מהלך קליני של חולים רבים. מחקרים אפידמיולוגיים ומעבדתיים הראו גם יחד כי עישון מדכא את התגובה החיסונית של המארח ומגביר את הנטייה המוקדמת (predisposition) לתחלואה נשימתית[1].

בעוד שהתרומה המדויקת של עישון להתפשטות COVID-19 ולחומרתה אינה ברורה, מספר סקירות שיטתיות ומחקרי מטא-אנליזה פורסמו בחודשיים מאז התפרצות הפנדמיה ברחבי העולם. מתוכם נראה כי אכן קיימים תימוכין לכך שעישון קשור להתקדמות המחלה, ועיקרם יובא במאמר זה.

השלכות העישון בעת התפרצויות נגיפיות קודמות

התמודדות עם מגיפת ה-COVID-19-הסתמכה במידה ניכרת על התפרצויות קודמות של נגיפי הקורונה ונגיפים נשימתיים ככלל. גם במקרה זה ניתן להסתמך במידת מה על המידע שנאסף אודות השלכות העישון במהלך התפרצויות אלו.

כך לדוגמה מספר מחקרים העריכו את הקשר בין עישון סיגריות לבין הסיכון להדבק (infectivity) בנגיף שפעת החזירים (H1N1 Influenza Virus) בקרב מבוגרים צעירים ובריאים. מחקר תצפיתי אחד הראה שחיילים ישראלים צעירים ומעשנים סבלו משיעורים גבוהים יותר של זיהומים (69% לעומת 47%), פתחו מחלה קשה יותר (50% מול 30%) והראו רמות נוגדנים נמוכות יותר משמעותית. [2] העליה בהארעות השפעת שיוחסה לעישון נאמדה ב-31% (41% במקרה של שפעת קשה). החוקרים דווחו שיתכן כי הערכות אלו אף נעשו בחסר, בהתחשב בגורמים נוספים כמו עישון פסיבי. ממצאים אלו אומתו גם בקרב חיילי צבא ארצות הברית[3] כמו גם בקרב אזרחים אמריקאיים צעירים ובריאים שנחשפו במתכוון לנגיפים נשימתיים, לרבות זנים שונים של נגיפי הקורונה, כחלק מניסוי מבוקר. [4] בניסוי זה דווח על יחס צולב (Odds Ratio) של 2.1 לפתח מחלה נשימתית בקרב מעשנים, לאחר תקנון של ערפלנים (confounders) שונים.

נתונים מחקריים מרמזים על קשר בין עישון לבין תחלואה קשה יותר

בעוד שחלק מהמחקרים האפידמיולוגיים על חולי נגיף הקורונה החדש (SARS-CoV-2) לא מציינים את מצב העישון של הנכללים במחקר, סקירה של נתונים מתוך 6 מאמרים מצאה קשר בין היסטורית עישון לבין חומרת התחלואה כמו גם לתוצאים שונים. [6] בפרט הם מציינים שאחוז המעשנים הנוכחיים והמעשנים בעבר היה גבוה יותר בקרב המקרים הקשים (17%-5%, בהתאמה) בהשוואה למקרים שאינם קשים (12%-1%, בהתאמה). כמו כן, יחס המעשנים היה גבוה יותר בקרב תוצאים קשים, לרבות אשפוז ביחידת טיפול נמרץ, צורך בהנשמה מלאכותית או תמותה (26% לעומת 12%).

מטא-אנליזה נוספת שפורסמה ב-15 באפריל, 2020 וסקרה 11 מחקרים שונים, התייחסה להשפעה של עישון ושל מחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD) על חומרת המחלה בקרב חולים מאומתים



בנגיף הקורונה החדש (SARS-CoV-2) תוצאותיהם הראו שהיחס הצולב (Odds Ratio) למחלה קשה בקרב אלו הסובלים ממחלת ריאות חסימתית כרונית עומד על 4.38 (95% CI: 2.34-8.20), ואילו בקרב מעשנים עומד על 1.98 [8] (95% CI: 1.29-3.05). המחקרים לרב תיאוריים וקשה להסיק מתוכם את ההשפעה הישירה של עישון על מהלך המחלה. זאת כיוון שבקרב החולים הקשים שכיחות בהרבה מחלות כמו מחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD), או מחלת לב כלילית – כולן קשורות גם לעישון אך בלתי אפשרי לקבוע האם הן, או העישון כשלעצמו, מהווים את גורם הסיכון.

עישון מגביר את ביטוי של הקולטן לנגיף הקורונה החדש

פרט לפגיעה החיסונית שנגרמת עקב העישון, מחקרים הציעו מנגנונים נוספים הקושרים בין עישון לבין COVID-19 ביניהם נכללים דיווחים על כך שעישון מגביר את ביטוי הגן ACE2 ברקמות ריאה תקינות שנלקחו מחולי אדנוקרצינומה ריאתית, גם לאחר תקנון לגיל, למין ולמוצא. ביטוי הגן היה גבוה יותר בקרב מעשנים בהווה בהשוואה לנבדקים שלא עשנו מעולם; מעשנים שהפסיקו ב-15 השנה האחרונות הראו גם כן ביטוי גבוה יותר, אך לא כשל מעשנים בהווה [6,7]. אותו גן נמצא בקשר ליכולת ההדבקה של נגיף הקורונה החדש ונחשב לאתר הכניסה שלו לתאי הגוף. על כן ביטוי יתר שלו עשוי לרמז על פגיעות מוגברת להדבקות בנגיף בקרב מעשנים ואף להוביל למחלה קשה יותר עם עומס נגיפי תוך-תאי גדול יותר.

סיכום

הפסקת עישון היא מטרה חשובה עם יתרונות רפואיים ידועים עבור תחלואות נלוות רבות. עם זאת, היותה אפשרות של ממש להפחית את עומס התחלואה של COVID-19 בקרב מערכת הבריאות הופכת אותה למאמץ ראוי במיוחד בזמנים אלו. ידוע כי להפסקת עישון יש השפעה מיטיבה על חלק מרכיבי מערכת החיסון, השפעה שעשויה להופיע כבר כ-4 שבועות לאחר הפסקתו ולהתגבר לאורך הזמן [5] על כן יתכן שהפסקת עישון יכולה לצמצם את הסיכוי להדבקה, להפחית את הסיכון למחלה קשה ובהתאם לקצר את זמן התחלואה – כולן תוצאות רצויות במיוחד בעת שאיפה עולמית להכיל את נגיף הקורונה החדש בצורה המהירה והיעילה ביותר.

מקורות

1. Feldman C, Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *Journal of Infection*. 2013 Sep 1; 67(3): 169-84.
2. Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a (h1n1) influenza in young men. *New England Journal of Medicine*. 1982; 307(17): 1042-6.



3. Blake GH, Abell TD, Stanley WG. Cigarette smoking and upper respiratory infection among recruits in basic combat training. *Annals of internal medicine*. 1988; 109(3): 198-202.
4. Cohen S, Tyrrell DA, Russell MA, Jarvis MJ, Smith AP. Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *American Journal of Public Health*. 1993; 83(9): 1277-83.
5. Sørensen LT. Wound Healing and Infection in Surgery: The Pathophysiological Impact of Smoking, Smoking Cessation, and Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review. *Annals of surgery*. 2012; 255(6): 1069-79.
6. Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020 Apr 3.
7. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19).
8. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, Deng Y, Lin S. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020 Apr 15.



COVID-19 השמנת יתר וסכרת

תאריך עדכון: 12.4.20

מאיה שמחוני

ע"פ ה-CDC וממשלת בריטניה אנשים בעלי מחלות רקע, במיוחד כאלה שאינן מאוזנות, נמצאים בסיכון גבוה לתחלואה בעלת מהלך קליני קשה. מצוינות בפרט סכרת והשמנת יתר חמורה עם BMI>40¹.

השמנה: עודף משקל מוגדר אצל אנשים בעלי BMI>25 Kg/m², השמנת יתר BMI>30 והשמנת יתר חולנית כ- BMI>35. ידוע כי השמנת יתר גורמת לתחלואה נלווית בכל מערכות הגוף וכעת נבחן הקשר שלה למחלת הקורונה בעקבות וירוס SARS-CoV-2.

על פי דיווח של משרד הבריאות האנגלי אלו הם נתוני ה-BMI של החולים המתאשפדים במחלקות טיפול נמרץ²:

BMI (Kg/m ²)	% (% in general British population at same ages ³)
<18.5	0.6
18.5-25	27.7 (27)
25-30	31.6 (39)
35-40	32.8 (34)
>40	7.3

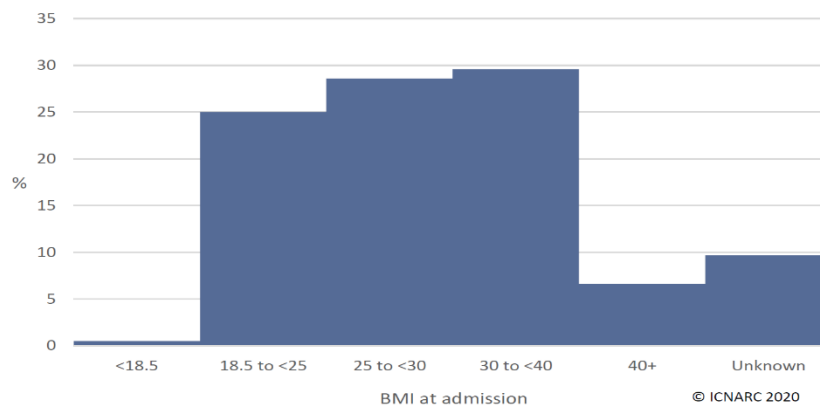


Figure 5 BMI distribution of critical care patients with confirmed COVID-19

באשר

לארצות הברית- ד"ר מיכאל אוסטרלהולם טוען כי אחוזי ההשמנה באמריקה עשויים להיות פקטור קטלני במגיפת הקורונה בארצות הברית. הבדל מרכזי בין סין לארצות הברית הוא שלהבדיל מארצות הברית, השמנת יתר הינה נדירה בקרב האוכלוסיה המבוגרת בסין. כשני שלישי



מאוכלוסיית אמריקה מעל גיל 50 סובלים מעודף משקל וכמחצית מהם מהשמנת יתר. ובעקבות כך צפויה עליה בשיעור הקטלניות של המחלה (case fatality rate) בארצות הברית בהשוואה לשאר מדינות העולם.⁴

במגיפת השפעת H1N1 ב-2008 נקבע כי השמנה מהווה גורם סיכון לתחלואה ותמותה. בנוסף לכך התגובה לחיסון הייתה מופחתת ונמצא בקרב אוכלוסייה זו סיכון פי 2-3 לחלות בשפעת בהשוואה לאוכלוסייה במשקל תקין שהתחסנה.¹³

במחקר שנערך בסין במגיפה הנוכחית נמצא כי אנשים בעלי משקל עודף והשמנת יתר היו בעלי סיכון מוגבר (1.96 ו- 5.7 בהתאמה) לפתח דלקת ריאות קשה בעקבות הדבקה בנגיף הקורונה לעומת החולים בעלי משקל תקין.¹⁴

הועלו מספר הסברים אפשריים לקשר בין השמנה ו-COVID-19: האחד הוא שהשמנה גורמת למצב דלקתי ומחלישה את המערכת החיסונית ובכך מקשה על הגוף להילחם בנגיף. הסבר נוסף הוא שמשקל עודף מוסיף לחץ על הריאות ומקשה על עבודת הנשימה ובכך מגביר את סיבוכי המחלה הנשימתיים.⁵

סכרת: במחקרי עבר נמצא כי רמות גלוקוז בדם ותחלואה בסכרת מגבירים את התחלואה והתמותה מנגיף ה-SARS.¹¹

במחקרים שנערכו כעת בסין בקרב חולי קורונה שהתאשפזו בטיפול נמרץ מצא כי בין מחלות הרקע הנפוצות ביותר הייתה סכרת עם שיעור של כ-22%-16%.^{6,7} מחקר נוסף שבוצע בסין וכלל כ-45,000 חולים מאומתים קבע כי ה-CFR=2.3% וכאשר נלקחו רק המטופלים שסבלו מסכרת טרם המחלה שיעור הקטלניות עלה ל-CFR=7.3%.⁸ בהתאם לזאת, שיעור מחלות הרקע ובפרט סכרת גבוה יותר בקרב הנפטרים מהמחלה מאשר השורדים- 31% בהשוואה ל-14% בהתאמה.⁹

ישנה השערה שלפיה התחלואה בסכרת בפני עצמה והטיפול הנפוץ בה ע"י ACEi ותרופות נוספות להורדת רמות הסוכר בדם מגבירים את ביטוי הרצפטור ACE2, הידוע כמתווך הדבקה וכניסה לתאים של הווירוס SARS-CoV-2 ובכך מעלים את אחוזי ההדבקה ושיעור הסיבוכים.¹⁰ הסברים נוספים המתווכים בין סכרת ל-COVID-19 כוללים פינוי מופחת של הנגיף, תפקוד מופחת של תאי T וסיבלות מופחתת לדלקת וסערת הציטוקינים (עלייה ב: IL6, CRP, D dimer, ferritin) שמתרחשת בעקבות ההדבקה בנגיף.^{11,12}

שיקול נוסף שיש לקחת בחשבון הוא הצורך המתמיד של חולי הסכרת בטיפול התרופתי שלהם. במצב החירום הנוכחי הנגישות לתרופות עלולה להיפגע ועל כן צפויה התדרדרות נוספת במצבם של חולים אלו, גם בהיעדר הדבקה בנגיף.

לסיכום, מהמידע הקיימים עד כה נראה כי ישנו קשר בין השמנת יתר וסכרת לבין תחלואה ב-COVID-19 וחומרתה, אך עדיין דרושים מחקרים ונתונים נוספים על מנת לקבוע את טיב הקשר וגורמים מתווכים שמשפיעים עליו (תחלואה קרדיווסקולרית למשל). בעוד שסכרת כבר מוגדרת כגורם סיכון לתחלואה ותמותה מנגיף הקורונה, השמנת יתר אינה מוגדרת ככזו ויש לשקול להוסיפה.



1. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>.
2. ICNARC report on COVID-19 in critical care. 20.3.2020.
3. <https://commonslibrary.parliament.uk/research-briefings/sn03336/>
4. <https://bringmethenews.com/minnesota-news/u-of-ms-osterholm-says-obesity-could-be-deadly-factor-in-u-s-covid-19-outbreak>
5. <https://metro.co.uk/2020/03/23/obese-people-higher-risk-coronavirus-12444395/>.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; published online Feb 24. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa200203.
8. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*. 2020 Mar 27.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020: S0140-6736(20)30566-3. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)305663.
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Mar 11.
11. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus.
12. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020 Mar 31.
13. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity—The Editors Speak Out. *Obesity*. 2020 Apr 1.



14. Qingxian C, Fengjuan C, Fang L, Xiaohui L, Tao W, Qikai W, Qing H, Zhaoqin W, Yingxia L, Jun C, Lei L. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. China (3/13/2020). 2020 Mar 13.



תחלואה ב-COVID19 בהריון

עדי חורש, וורד קלייטמן תאריך עדכון: 28.4.2020

רקע

נגיף ה-SARS-Cov-2 הינו סוג חדש של נגיף מסוג קורונה הגורם לתחלואה ב-Covid-19. הנגיף התגלה לראשונה בוהאן בסין בסוף 2019[1]. סוגים אחרים של נגיפים מסוג קורונה הם HCoV 229E, NL63, OC43 and HKU1 שגורמים להצטננות, SARS-Cov ו-MERS-Cov[2].

נגיף הקורונה SARS-Cov-2 מועבר בין בני אדם בעיקר בהעברה טיפית. מעריכים כי כל אדם הנדבק ב-SARS-CoV-2 מדביק 2-2.7 אנשים בתנאים טבעיים (ערך הידוע גם כ- basic reproduction number, R_0) [3]. לשם השוואה ערך של וירוס השפעת העונתית עומד על 1.28[4].

בשל האפידמיה שנגרמה עקב התפשטות נגיף ה-SARS-Cov-2, יש לתת את הדעת על ההשלכות של הנגיף על נשים בהריון – האישה, העובר והיילוד.

היסטוריה – משפחת נגיפי ה-SARS-Cov

ב-2003 פורסמה סדרת מקרים שבדקה 12 נשים בהריון שחלו בנגיף ה-SARS-Cov[5]. נגיף זה הוא עם דמיון גנטי רב לנגיף ה-SARS-Cov-2[2]. זו הייתה סדרה קטנה מאוד, אולם הגדולה ביותר שנעשתה על נשים בהריון שחלו בנגיף ממשפחה זאת. בקבוצה זאת שיעור התמותה היה 25% (3/12). מבחינה קלינית ומעבדתית, לא היה הבדל בין הנשים בהריון שחלו בנגיף ה-SARS-Cov לשאר האוכלוסייה החולה.

בהשוואה לנשים הריוניות בריאות, אלו שחלו ב-SARS-Cov סבלו מסיבוכי הריון בשיעור גבוה יותר ונזקקו יותר לאשפוזים בטיפול נמרץ, הפלות בשלבי הריון מוקדמים ולידות מוקדמות או בניתוח קיסרי בשלבים המאוחרים. כל היילודים היו עם משקל תקין לגיל אך פיתחו סיבוכים של פגות כגון NEC, BPD ועוד. לשניים היה IUGR מאוחר יותר. לא ראו עדות להעברה ורטיקלית של הנגיף בבדיקות קליניות, רדיולוגיות או מעבדתיות שנעשו על דגימות שונות.

חשוב להדגיש כאמור כי גודל המדגם היה קטן מאוד וכן כי בטרימסטר השלישי נגיף ה-SARS לא גרם לתחלואה פרינטלית בתינוקות שנולדו לאימהות עם זיהום פעיל.

הקשר בין SARS-Cov ו-SARS-Cov-2

כאמור, הנתונים לעיל רלוונטיים לנגיף SARS-Cov ולא לנגיף SARS-Cov-2. מחקר[2] מצא שלמרות שנגיף ה-SARS-Cov-2 דומה יותר מבחינה גנטית לשני וירוסים מסוג קורונה ממקור עטלף, מודלים להומולוגיה מצאו כי ל-SARS-Cov-2 אתר קישור דומה לזה של SARS-Cov, מה שמצביע על אפשרות לפתוגנזה דומה של הדבקה בין היתר דרך רצפטור ACE2[6].

בהתחשב בדמיון הגנטי בין שני הנגיפים ובידיעה כי נגיף ה-SARS-Cov גרם לסיבוכים הקשורים באישה ובעובר, קיים צורך אמיתי בנתונים אודות נשים בהריון בשלבים שונים שנדבקות וחולות בנגיף והמשמעות באבחון וטיפול הנגזרות מכך.



סקירה זאת תנסה לתת מענה לידוע בספרות בהקשר של האפידמיה הנוכחית.

ספרות בנושא SARS-Cov-2 והריון

נכון להיום, מעט מאוד ידוע על השפעתו של הנגיף SARS-Cov-2 על נשים בהריון. עד כה, כלל המחקרים שבוצעו התייחסו להריון בטרימסטר שלישי בלבד, על כן הלקחים שעולים מהן אינם תקפים להריון בשלב מוקדם יותר. כמו כן, בשל מיעוט מחקרים וידע מצומצם באופן כללי על הנגיף, יש להתייחס לתוצאות המחקרים בביקורתיות.

להלן סקירה של הספרות הקיימת בנושא נגיף הקורונה SARS-Cov-2 והריון:

1. סקירה של 9 נשים בהריון^[7] מסין שחלו בנגיף Covid-19 בטרימסטר שלישי, שבועות 4+39-36.

כל הנשים היו בנות 26-40 עם PCR חיובי ל-SARS-Cov-2. כולן היו ללא מחלות רקע.

כל המטופלות התייצגו עם דלקת ריאות, אך אף אחת לא התדרדרה לARDS או נזקקה להנשמה חודרנית. ל-7 מתוך 9 מהמטופלות היה חום, לאף אחת לא היה חום גבוה מ-39 מעלות. ל-4 היה שיעול, ל-3 היו כאבי שרירים, ל-2 כאב גרון. ל-1 היו תסמיני GI.

מבחינה מעבדתית- ל-5 נשים היתה לימפופניה, ל-6 הייתה עליה ב-CRP, ול-3 הייתה עליה באנזימי כבד לאלפים – קליניקה דומה לתיאורים במבוגרים שאינם בהריון אשר חלו בנגיף.

9 תינוקות נולדו בניחוח קיסרי עם ציוני אפגר טובים של 9-10 ב-5 דקות. לא דווח על אספיקציה או תמותה סביב הלידה. ארבעה תינוקות נולדו פגים, אך לאחר שבוע 36 (פגות מוגדרת עד שבוע 37). שניים מתוך הארבעה היו עם משקל לידה מתחת ל-2500 גרם, ולילוד אחד היה משקל לידה 1880 לאחר סיבוך של רעלת הריון באם.

בשאלה של העברה ורטיקלית של נגיף SARS-Cov-2, נוכחות הוירוס נבדקה בשיטת RT-PCR בנוזל אמניוטי, דם מחבל הטבור, משטח גרון של היילוד ודגימות חלב אם. לא נמצאה עדות לנגיף באף אחת מהדגימות הללו שנלקחו מהנשים.

לסיכום, 9 נשים בטרימסטר שלישי שחלו ב-Covid-19 חוו קליניקה דומה לשאר המטופלים המבוגרים שאינם בהריון. אף אחת מהמטופלות לא הסתבכה, כמו כן אף אחד מהיילודים לא הסתבך בזיהום ב-SARS-Cov-2. ארבעה נולדו פגים אך על פי הנתונים של הנשים היו לכך סיבות שאינן התחלואה בנגיף.

2. **תיאור מקרה^[8,9]** - אישה בת 28 בריאה ללא רקע רפואי בשבוע 30 התייצגה עם חום לסירוגין במשך שבוע לאחר שביקרה בוואהאן. בדיקת ה-RT-PCR מדגימת ליחה הייתה חיובית ל-SARS-Cov-2 וב-CT נראתה עדות לדלקת ריאות. אולטרסאונד עוברי שבוצע לעובר היה תקין. האישה קיבלה טיפול אנטי-ויראלי שכלל lopinavir, ritonavir לצד פרופילקסיס לעובר עם דקסמטזון ומגנזיום סולפט לקראת קיסרי חירום. כעבור שלושה ימי אשפוז חלה התדרדרות קלינית, מעבדתית ורדיולוגית במצבה עם הפסקת תנועות עובריות והיעדר דופק במוניטור. בהיעדר שיפור תחת הנשמה (maximal ventilatory support) בוצע ניתוח קיסרי חירום במהלך תקין. משקל הלידה של היילוד היה 1.83 ק"ג, אפגר 9 101 בדקות 1 ו-5 והוא הועבר לפגייה. התינוק קיבל הזנה מפורמולה מרגע הלידה.

דגימות שנלקחו מדם טבורי, שליה, נוזל אמניוטי, מיצי קיבה של היילוד ודגימה מהלוע של היילוד כולן היו שליליות ל-SARS-Cov-2.



המשך המהלך של האם והיילוד היו תקינים לאחר הלידה, עם המשך בדיקות RT-PCR שליליות בקרב העובר והחל משבוע לאחר הלידה גם מהאם.

3. **תיאור מקרה^[40]** - אישה בת 31 מ- שינגדאו בסין, שבוע 30 להריון, התייצגה עם שלשול קל (3-2 ביום) מזה כיום. ללא חום וללא קליניקה נשימתית, אך לאור קשר לאנשים מוהאן הוחלט לבצע בדיקת RT-PCR ל-SARS-Cov-2. דגימת הליחה והמטוש מהלוע היו חיוביים לנגיף. כעבור יומיים, המטופלת פיתחה דלקת ריאות שנראתה ב-CT חזה ואובחנה כחולה ב-Covid-19. הוחל טיפול אנטי ויראלי ב-ritonavir וב-lopinavir ולאחר כשלושה ימים נראתה רזולוציה משמעותית של הממצאים הריאתיים. כעבור יומיים דגימות הלוע של המטופלת היו שליליות אך דגימות הליחה של המטופלת היו חיוביות ל-SARS-Cov-2 ב-RT-PCR. כעבור יומיים נוספים (12 ימים לאחר הופעת המחלה) דגימות הלוע והליחה היו שליליות ל-SARS-Cov-2 ב-RT-PCR. היא השתפרה קלינית ושחררה לאחר אשפוז בן 16 ימים. למהלך לא היתה כלל השפעה על העובר במהלך האשפוז והוא נמצא במעקב. זהו תיאור מקרה של אישה שהתייצגה עם סימפטום לא קלאסי של Covid-19 – שלשול, וללא קליניקה נשימתית או חום. כאמור ללא השפעה על העובר במסגרת המעקב.

4. **סדרת מקרים^[41]** - נעשתה בוהאן בסין על **לידה בזמן מחלת אם**. הסדרה כללה 10 תינוקות שנולדו ל-9 נשים שחלו ב-Covid-19 בטרמיסטר שלישי. ממוצע הגילאים של הנשים היה 30. תחילת התסמינים הקליניים בקרב הנשים היו מספר ימים לפני הלידה ב-4/9, ביום הלידה ב-2/9 ולאחר הלידה ב-3/9. בקרב רוב הנשים, התסמינים הראשונים היו חום ושיעול, אישה אחת התלוננה על שלשול ואחרת פיתחה דלקת בכיס המרה. חלק מהנשים קיבלו טיפול ב-oseltamivir ו-nebulized inhaled interferon לאחר הלידה. אף אישה לא קיבלה טיפול אנטי-ויראלי לפני הלידה. טיפול זה הוביל לשיפור רדיולוגי ב-CT חזה של הנשים שטופלו.

האולטרסאונד העוברי היה תקין. 7/9 נשים ילדו בניתוח קיסרי 2/9 ילדו לידה וגנילית. הסיבוכים הפרה-נטאלים היו מצוקה עוברית ב-6 מקרים, קרע מוקדם של הקרוםים (5-7 שעות לפני תחילת labor) ב-3/9, חבל טבור אבנורמלי ב-2/9 ושליה אבנורמלית ב-1/9. מהיילודים - 4 נולדו במועד ו-6 היו פגים, 2 היו עם SGA ו-1 היה LGA. ל-6/10 היה PCIS >90. לשבעה מהיילודים בוצע מטוש מהלוע ב-72 שעות הראשונות לאחר הלידה ולשניים נוספים בין ימים 7-9 לאחר הלידה. כל בדיקות ה-NAT שבוצעו על הדגימות הללו היו שליליות ל-SARS-Cov-2.

התסמין העיקרי שנצפה בקרב היילודים היה קוצר נשימה (6/10) ובנוסף ל-2/10 היה חום, ל-1/10 טכיקרדיה ונראו גם הקאות והאכלה ירודה בקרב 4/10. בצילום חזה נראו פתולוגיות בקרב 7/10 מהיילודים – 4/10 עקב זיהום ריאתי, 2/10 עם NRDS ו-1/10 עם חזה-אוויר. 2/10 פיתחו תרומבוציטופניה עם עליה בתפקודי כבד, אחד מהם נולד בשבוע 34+5 ופיתח שוק עם DIC וכשל רב איברי שהוביל למוות בגיל 9 ימים. היילוד השני נולד בשבוע 34+6 וסבל מקוצר נשימה לאחר הלידה וסבל מסיבוכים שכללו בעיות בחמצון. בסיום המחקר, 5 יילודים החלימו ושחררו, 1 מת ו-4 נותרו באשפוז במצב יציב.

למרות שלא הייתה עדות להעברה ורטיקלית של הנגיף, החוקרים העלו השערה כי הזיהום ב-SARS-Cov-2 גורם להיפוקסמיה באם ועקב כך לאספיקציה בלידה ולידה מוקדמת. עם זאת, אין זה ברור עדיין אם מצוקה עוברית נגרמת עקב זיהום בנגיף.

5. **סדרת מקרים^[8]** שבוצעה בוהאן נעשתה על 3 נשים בהריון שאובחנו כחולות בנגיף. לכולן היה שיעול או חום עם עדות לדלקת ריאות ב-CT חזה. אף אחת מהנשים לא הסתבכה או מתה, ולכולן



- היה מהלך פרינטלי תקין ללא עדות להעברה ורטיקלית של SARS-Cov-2 בדגימות מחלב אם, דם, לוע, שתן וצואה בקרב היילודים.
6. **סדרת מקרים**^[8] אחרונה בוואהן ושאנגינג השוותה 19 נשים בהריון שחלו ב-Covid-19 בטרמיסטר שלישי ל-45 נשים בריאות בטרמיסטר שלישי. לא היו הבדלים משמעותיים בסיבוכי ההיריון בין שתי הקבוצות (רעלת הריון, סכרת הריונית, פקיעת קרומים מוקדמת, מצוקה עוברית, מים מקוניאליים, פגות, אספיקציה בלידה). כמו כן 10 מתוך 19 היילודים שנולדו לאמהות חולות נבדקו לנגיף – כולם נולדו עם PCR שלילי ל-SARS-Cov-2. לשלושה מהם היתה דלקת ריאות חיידיקית לאחר הלידה ומעבר לכך לא היו סיבוכים בקרב היילודים משתי הקבוצות.
7. **מחקר שבדק 33 יילודים**^[12] שנולדו לאמהות עם זיהום מאומת ב-SARS-Cov-2 מצא שמתוכם לשלושה יילודים היתה עדות להדבקה בנגיף. לשלושתם היו **מטושים אנאליים וזו-פרינגיאליים חיוביים בימים 2 ו-4** לאחר הלידה שלאחר מכן נעשו שליליים. מבחינה קלינית כלל היילודים במחקר הרגישו ונראו טוב מבחינה קלינית – **כלומר היו ללא תסמינים ל-COVID-19** - הדמיינית ומעבדתית, והיילוד האחד עם הזיהום המאומת בנגיף סבל מתחלואה שקשורה בפגות עקב לידה מוקדמת לאור מצב האם. לאחר הלידה, כל היילודים בודדו מאמהותיהם ועל כן הסיקו במחקר שמדובר בהעברה ורטיקלית. עם זאת, לא נלקחו דגימות ל-PCR לנגיף משליה, נוזל אמניוטי או מקומות אחרים.
8. **מחקר נוסף שביצע בדיקות סרולוגיות ליילודים**^[13] שנולדו ל-6 אמהות עם COVID-19. לכל היילודים היה PCR שלילי לנגיף מהדם ומהלוע. לכולם נבדקו נוגדנים מסוג IgG ו-IgM בסרום, כאשר בשני יילודים הן היו מעל הנורמה. גם לאמהות של השניים היו רמות גבוהות של נוגדנים אלו בסרום. לשלושה יילודים היו רמות IgG גבוהות עם רמות תקינות, כאשר לשתי אמהות היו רמות מוגברות של נוגדנים משני הסוגים ולאם אחת היו רק רמות IgG מוגברות. לכל היילודים נמדדו רמות IL-6 גבוהות בסרום. **לאף אחד מהיילודים לא היו תסמינים של COVID-19.**
9. **מחקר שבדק יילודה שנולדה לאם עם COVID-19 לנוגדנים**^[14] כשעתיים לאחר הלידה מצא רמות גבוהות של IgG ו-IgM. **רמות ה-IgM הגבוהות ביילוד מצביעות על הדבקה תוך רחמית** לאור העובדה שנוגדנים מסוג זה לא עוברים את השליה במעבר מהאם לעובר בשל הגודל והמבנה המרחבי שלהם. האם הייתה חולה מאומתת כ-23 ימים טרם הלידה, כך שכל תקופה זו הינה פוטנציאלית להעברה ורטיקלית של הנגיף. מבחינת היילוד, בדיקות המעבדה שלו הראו מדדי דלקת מוגברים ועליה בתפקודי כבד מה שעשוי להצביע על זיהום שהועבר ברחם. ההשערה של זיהום פרינטלי פחות סבירה לאור המצאות נוגדנים אלו בדם כשעתיים לאחר הלידה – זמן לא סביר לפתח נוגדנים מסוג IgM. יש לציין שבמחקר זה לא נעשו בדיקות PCR לשליה או לנוזל אמניוטי.
10. **מחקר שסקר נשים בהגעתן ללידה לנשאות לנגיף מצא כי 90% מהנשים שנמצאו חיוביות היו** אסימפטומטיות לחלוטין. כלומר, מתוך כלל הנשים שנבדקו נמצאו 33 נשים חיוביות ולארבע מהן בלבד היו תסמינים^[15].



מקור המחקר	אוכלוסיית המחקר	התבטאות קלינית אמהית	התבטאות עוברית	העברה ורטיקלית
סין [7]	9 נשים בהריון טרימסטר שלישי גילאי 26-40 ללא מחלות רקע חיוביות ל-SARS-CoV-2 ב-PCR	כל המטופלות התייצגו עם דלקת ריאות, אך אף אחת לא התדרדרה ל-ARDS או נזקקה להנשמה חודרנית.	9 תינוקות נולדו בניחוח קיסרי עם ציוני אפגר טובים של 9-10 ב-5 דקות. לא דווח על אספיקציה או תמותה סביב הלידה. ארבעה תינוקות נולדו פגים, לאחר שבוע 36 (על פי המדווח מסיבות שאינן קשורות בהדבקה).	נוכחות הוירוס נבדקה בנוזל אמניוטי, דם מחבל הטבור, משטח גרון של היילוד ודגימות חלב אם. לא נמצאה עדות לנגיף באף אחת מהדגימות הללו.
סין [8]	3 נשים בטרימסטר שלישי שאובחנו כחולות בנגיף	לכל הנשים היה שיעול או חום לצד עדות לדלקת ריאות ב-CT חזה. אף אחת מהנשים לא הסתבכה או מתה.	לכל היילודים היה מהלך פרינטלי תקין.	לא היתה עדות להעברה ורטיקלית של SARS-CoV-2 בדגימות מחלב אם, דם, לוע, שתן וצואה בקרב היילודים.
סין [9]	אישה בריאה בת 28 בשבוע 30 להריון	חום לסירוגין במשך שבוע ועדות ב-CT לדלקת ריאות. PCR חיובי ל-SARS-CoV-2. תחת טיפול אנטי-ויראלי התדרדרה קלינית, מעבדתית ורדיולוגית עד כדי הנשמה מכנית בלתי חודרנית ביום השלישי לאשפוז. לאחר קיסרי חירום בהרדמה ספינאלית ואפידורלית מהלך האם היה תקין וכשבוע לאחר הלידה בדיקת ה-RT-PCR נעשתה שלילית.	בתחילת האשפוז, אולטרסאונד עוברי היה תקין. עם התדרדרות האם ניתן טיפול מונע לעובר בדקסמטזון ומגנזיום סולפט בהכנה לקיסרי חירום. בהיעדר תנועות עובריות ושוניות במוניטור העוברי, בוצע ניתוח קיסרי חירום במהלך תקין. התינוק קיבל הזנה מפורמולה. המשך המהלך היה תקין.	דגימות שנלקחו מדם טבורי, שליה, נוזל אמניוטי, מיצי קיבה של היילוד ודגימה מהלוע של היילוד כולן היו שליליות ל-SARS-CoV-2.
סין [10]	אישה בריאה בת 31 בשבוע 30 להריון	שלשול קל מזה כיממה, ללא חום או קליניקה נשימתית. לאור סיפור אפידמיולוגי הוחלט לבצע בדיקת RT-PCR ל-SARS-CoV-2 מהליחה והלוע שחזרה חיובית. כעבור יומיים המטופלת פיתחה דלקת ריאות ולאחר טיפול אנטי ויראלי נראה שיפור משמעותי בממצאים הריאתיים. 12 ימים לאחר תחילת המחלה, דגימות הלוע והליחה היו שליליות לנגיף והמטופלת השתפרה קלינית ושחררה כעבור אשפוז בן 16 ימים.	לא היתה השפעה על העובר במהלך האשפוז.	
סין [11]	10 תינוקות שנולדו ל9 אמהות בזמן מחלת אס-ב-COVID-19	תחילת התסמינים הקליניים בקרב הנשים היו מספר ימים לפני הלידה (4/9), ביום הלידה (2/9) ולאחר הלידה (3/9). התסמינים הראשוניים ברוב הנשים היו חום ושיעול. חלק מהנשים טופלו לאחר הלידה בטיפול אנטי-ויראלי עם שיפור רדיולוגי ב-CT חזה.	7/9 לידות היו קיסריות ו2/9 היו וגינליות. הסיבוכים הפרה-נטאלים היו מצוקה עוברית ב6 מקרים, קרע מוקדם של הקרומים ב3, חבל טבור אבנורמלי ב2 ושליה אבנורמלית באחד. ארבעה יילודים נולדו במועד ושישה היו פגים. 6 לידות היו PCIS >90. התסמין העיקרי שנצפה היה קוצר	לשבעה יילודים בוצע מטוש מהלוע ב-72 שעות הראשונות לאחר הלידה ולשניים נוספים בין ימים 7-9 לאחר הלידה. כל בדיקות ה-NAT שבוצעו על הדגימות הללו היו שליליות ל-SARS-CoV-2. בהיעדר עדות להעברה ורטיקלית שוער במחקר כי הזיהום ב-SARS-CoV-2 גורם להיפוקסמיה באם ועקב כך לאספיקציה בלידה ולידה מוקדמת

	נשימה ב6/10, 2/10 ליה חום ול4/10 היתה האכלה ירודה. בצילום חזה ל4/10 היה זיהום ריאתי. שני תינוקות פיתחו תרומבוציטופניה ועליה בתפקודי כבד. אחד מת בגיל 9 ימים לאחר שפיתח DIC. 5 יילודים החלימו ושחררו, 4 נותרו במצב יציב אך באשפוז 11 מת.			
סינ[8]	19 נשים בהריון בטרימסטר שלישי שחלו ב-COVID-19 451 נשים בריאות בטרימסטר שלישי	לא היו הבדלים משמעותיים בסיבוכי ההריון - סכרת הריונית, רעלת הריון.	לא היו הבדלים משמעותיים בסיבוכי הריון - פקיעת קרומים מוקדמת, מצוקה עוברית, מים מקוניאליים, פגות, אספיקציה בלידה. לשלושה יילודים היתה דלקת ריאות חיידיקית ומעבר לכך לא נראו סיבוכים פרינטליים.	10 מתוך 19 היילודים נבדקו לנוכחות הנגיף לאחר הלידה ולכולם היה PCR שלילי ל-SARS-Cov-2.
סינ[12]	33 יילודים שנולדו לאמהות עם זיהום ב- SARS-Cov-2		מבחינה קלינית היילודים הרגישו טוב ולא היו להם שינויים מעבדתיים או הדמייתיים. יילוד אחד סבל מתחלואה שקשורה בפגות לאור מצב האם.	לשלושה יילודים היתה עדות להדבקה בנגיף – מטושים אנאלים ונאזו- פרינגיאליים חיוביים בימים 2 ו4 לאחר הלידה שלאחר מכן נעשו שליליים. לא נלקחו דגימות לנגיף משליה, נוזל אמניוטי או מקומות אחרים.
סינ[13]	יילודים שנולדו ל-6 אמהות שחלו ב- COVID-19 סמוך ללידה	ל-5 אמהות היו רמות גבוהות של IgM IgG, לאם אחת היו רמות IgG גבוהות בלבד.	לכל היילודים נמדדו רמות IL-6 גבוהות בסרום. לאף אחד מהיילודים לא היו תסמינים של COVID-19.	לכל היילודים היה PCR שלילי לנגיף מהדם ומהלוע. לכולם נבדקו נוגדנים מסוג IgM IgG בסרום, כאשר בשני יילודים הן היו מעל הנורמה. לשלושה יילודים היו רמות IgG גבוהות עם רמות IgM תקינות.
סינ[14]	יילודה שנולדה לאם שחולה ב- COVID- 19	האם הייתה חולה מאומתת כ-23 ימים טרם הלידה.	בדיקות המעבדה של היילודה הראו מדדי דלקת מוגברים ועליה בתפקודי כבד.	כשעתיים לאחר הלידה מצא רמות גבוהות של IgG וIgM ביילודה. לא נעשו בדיקות PCR לשליה או לנוזל אמניוטי.



סיכום

לאור התפרצותו המהירה והתפשטותו הנרחבת של נגיף ה-SARS-Cov-2 בעולם, עלה צורך להבין את משמעות התחלואה בקרב נשים בהריון. כידוע, הריון הוא מצב מדכא חיסון ונשים בהריון פגיעות יותר לזיהומים ויראליים^[16].

עד כה פורסמה ספרות מצומצמת יחסית בנושא – כלל המאמרים התמקדו בנשים בטרימסטר שלישי ולא בוצע מעקב ארוך טווח. כמו כן, הקבוצות הנבדקות במחקרים היו יחסית מצומצמות ועל כן קיים קושי בהסקת מסקנות משמעותיות.

עם זאת, רוב המחקרים מראים כי **מהלך המחלה בקרב נשים בהריון אינו שונה ממהלכה בקרב חולים מבוגרים שאינם בהריון**, ואף נשים בהריון נטו לסבול מתחלואה קלה עד אסימפטומטית^[15]. למעט אישה אחת שהזדקקה להנשמה חודרנית והתאוששה^[9], לא דווח סיבוך שקשור במחלה או מוות בקרב אף אחת מהנשים.

בבדיקות שנעשו מדגימות שונות מנוזל אמניוטי, שליה, דם טבורי ומהיילודים – במחקרים הראשוניים שבוצעו לא היתה עדות להעברה ורטיקלית של הנגיף^[7,8,9,11]. אולם במחקרים שפורסמו בשלב מאוחר יותר הודגמה **עדות חד משמעית להעברה ורטיקלית של הנגיף**^[12,13,14] מהאם ליילוד בהוכחות שכללו PCR חיובי לנגיף ממטושים שנלקחו מיילודים שבודדו מאמהותיהם לאחר הלידה וכן נוגדנים מסוג IgM כשעתיים לאחר הלידה שלא יכלו להיות מועברים מהאם בשל גודלם – כלומר, נוצרו בעובר.

אם כי קיימת עדות חד משמעית להעברה של הנגיף דרך הרחם בטרימסטר שלישי, לא ידועה המשמעות הקלינית של הדבר – חלק מהיילודים סבלו מתחלואה קלינית מסוימת, חלקם סבלו מתחלואה מעבדתית בלבד, וחלקם היו ללא תסמינים. כמו כן, לא ניתן להסיק מכך על השפעת הנגיף על הריון בשלב מוקדם יותר – אם קיימת העברה ורטיקלית ובמידה שכן, מהי השפעתה על האם ועל העובר. כמו גם השאלה החשובה האם רק במקרים בהם קיימת וירמיה משמעותית לאם תהיה העברה שלילית וכמובן ההשלכות של זה לטרימסטר ראשון ושני מבחינת הסיכון להדבקה עוברית וטרטוגניות אפשרית.

כאמור, חלק מהמחקרים הראו שיעור סיבוכים גבוה יותר בקרב עוברים שנולדים לאימהות חולות – לידה מוקדמת, קוצר נשימה, תרומבוציטופניה ועוד^[11]. אין זה ברור אם סיבוכים אלו קשורים ישירות בתחלואה אמהית ב-Covid-19 ולשם כך יהיה צורך במחקרים נוספים.

מבחינת הנקה – דווחו שני מקרי תחלואה ב-Covid-19 בקרב יילודים בני 36 שעות ו-17 יום שנדבקו עקב קרבה לאם חולה^[17], אך לא דווחו דגימות חיוביות לנגיף ה-SARS-Cov-2 מאף דגימה שנלקחה מחלב אם, כך שקרוב לוודאי שההדבקה היא בעקבות קרבה לדרכי הנשימה ולא מחלב האם^[7,8,9,11]. לפיכך, קיימת המלצה להפריד את היילוד מהאם למשך שבועיים על מנת למנוע העברה עקב מגע קרוב^[17]. על כן הנקה ישירה אינה מומלצת. עם זאת, אין מניעה מהזנה מחלב אם שאוב שינתן ליילוד על ידי מטפל בריא. המלצות ה-RCOG^[17] הן יותר ליברליות, וממליצות על הקפדה על היגיינה - שטיפת ידיים וחבישת מסיכת פנים לצד המלצה על שאיבת חלב שינתן ליילוד על ידי אדם אחר שאינו חולה. המלצות ה-AJOG^[18] דומות ומתייחסות להעברת נוגדנים לנגיף דרך חלב האם כתלות בזמן ההדבקה ושימוש בסטרואידים שעשוי להשפיע על התפתחות תגובה נאימונית. ארגון הבריאות העולמי^[19] גם הוא פרסם המלצה להנקה תוך שימוש במסיכת פנים על ידי האם החולה והקפדה על היגיינת ידיים.

כל עוד קיימות עדויות להעברה ורטיקלית של נגיף ה-SARS-Cov-2 מהאם לעובר בנוכחות ספרות מצומצמת על הנגיף בהקשר של הריון ובאופן כללי, יש לנהוג בזהירות בקרב נשים בהריון. מומלץ להימנע מחשיפות מיותרות, בין היתר מביקורים תכופים במרפאה לצורך ביקורות. אפשרות קיימת היא לאחד

מספר ביקורים ולערוך בדיקות במהלך פגישה אחת. כמו כן, יש לנטר את האם והעובר בצורה מיטבית במהלך ההיריון על מנת למנוע ולטפל בסיבוכים אפשריים.

לצורך קבלת מסקנות מובהקות על השפעת התחלואה בנגיף ה-SARS-Cov-2 על מהלך ההיריון, האם והעובר במהלך טרימסטר ראשון ושני ידרשו זמן ומחקרים נוספים.

מקורות:

1. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Niu, P. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; published online Jan 30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
3. Guan, Ni, Yu Hu et al, Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, February 28 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C. *et al*. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 14, 480 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480>
5. Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednicky, J. A., Wen, T. S., & Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *American journal of obstetrics and gynecology*.
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–37.
7. Chen et al, 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*.
8. Schwartz, D. A. (2020). An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*.
9. Wang1a, X., Zhou2a, Z., Zhang, J., Zhu, F., Tang, Y., Shen, X., & Shen, X. (2020). A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery.
10. Wen, R., Sun, P., & Xing, Q. S. (2020). A Patient with SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy in Qingdao, China. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*.
11. Zhu, H., Wang, L., Fang, C., Peng, S., Zhang, L., Chang, G., ... & Zhou, W. (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics*, 1(1), 51.
12. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. Published online March 26, 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878



13. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4861
14. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4621
15. Sutton, D., Fuchs, K., D'Alton, M. and Goffman, D., 2020. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *New England Journal of Medicine*.
16. Liang, H., & Acharya, G. (2020). Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow?. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*.
17. Coronavirus (COVID19) infection in pregnancy: Information for the healthcare professionals. *Royal College of Obstetricians & Gynecologists*. 9 March 2020.
18. Dashraath, P., Jing Lin Jeslyn, W. and Mei Xian Karen, L., 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*
19. Q&A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. *World Health Organization*. 18 March 2020.



הפרעות קרישה ב-COVID-19

קואגולופתיה ואירועים תסחיפיים עורקיים וורידיים ב-COVID-19

רקע

ישנה סברה מתפתחת באשר להתפתחות אירועים תרומבואמבוליים מרובים ב-COVID-19, שמתרחשים על רקע מצב דלקתי חריף, היפוקסיה, חוסר תנועה וקרישה תוך כלית ממושטת (Disseminated Intravascular Coagulation – DIC). ידוע גם כי הרצפטור המתווך את כניסת הנגיף לגוף, ACE-2, נמצא גם על אנדוהל וסקולרי. [1]

במאמר זה נסקור את האירועים התרומבואמבוליים המתוארים ב-COVID-19 והמנגנונים המתוארים שלהם.

נוסף על הדברים דלקמן, מומלץ לפנות לסקירת תוצאות המעבדה שנעשתה בחוברת זו.

מאפייני מעבדה הקשורים בקרישות

במחקר שניתח נתונים מ-113 חולים שנפטרו בוהאן, סין, נמצא כי פרט למחלות רקע (לדוג' יתר לחץ דם, מחלות קרדיווסקולריות ומחלות צרברוסקולריות) שהיו נפוצות ביותר בקבוצת הנפטרים, גם זמן ה-Prothrombin החציוני היה ארוך יותר בקרב פצינטיים שנפטרו, ואילו ה-Activated partial thromboplastin time (aPTT) היה שווה ערך לבין שתי הקבוצות. ערכי ה-D-Dimer היו גבוהים יותר בפצינטיים שנפטרו (4.6 $\mu\text{g/mL}$) מאשר בקבוצת המחלימים (0.6 $\mu\text{g/mL}$). נוסף לכך, 35% מהחולים שנפטרו היו בעלי ריכוז D-dimer הגבוהים מ-21 $\mu\text{g/mL}$, אל מול 2% בקבוצת המחלימים. נוסף לכך, רמות הציטוקינים IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α היו גבוהות יותר בקבוצת הנפטרים מאשר במתאוששים. במחקר תועד ש-17% מהנפטרים עברו אירוע של DIC אל מול 1% מהמחלימים. [2]

במחקר גדול שתיאר 1099 חולים בסין, ערכי ה-D-dimer היו מוגברים ב-43.2% מהחולים שהתאשפזו במצב שאינו קשה, ואילו ב-59.6% מאלו שהתאשפזו במצב קשה. [3]

במחקר נוסף שעסק ב-138 חולים שנוקקו לאשפוז, מתוכם 26% נזקקו לאשפוז בטיפול נמרץ, נמצא הבדל משמעותי סטטיסטית בין ערכי ה-D-dimer בקרב המאושפזים בטיפול נמרץ (D-dimer - 414 mg/L) בערכו החציוני, טווח (191-1324) לאלו שלא אושפזו בטיפול נמרץ (D-dimer - 166 mg/L) בערכו החציוני, טווח (101-285). עם זאת במחקר זה לא נמצא הבדל משמעותי בין ה-Prothrombin time בקרב מאושפזים רגילים לאלו שאינם בטיפול נמרץ, על אף שבשני המקרים הערך החציוני היה Prothrombin time מוארך. [4] ה-D-dimer נמצא מוגבר בחולים שפיתחו לאחר מכן ARDS [5] במחקר על 94 פצינטיים, נמצא כי ערכי ה-D-Dimer (ב-מ"ג/ליטר) של פצינטיים קשים וקריטיים היו 19.11 ו-20.04 בממוצע בהתאמה, אל מול 2.14 בחולים רגילים. [6].

מחקר נוסף מצא שהסיכון לתמותה מהמחלה עולה כאשר ערכי ה-D-dimer הם גבוהים מ-1 $\mu\text{g/mL}$, כאשר ב-81% מהחולים שנפטרו היו ערכים גבוהים מערך זה, אך רק ב-24% מאלו ששרדו לא היו. גם Prothrombin time של מעל ל-16 שניות נמצא בקורלציה חיובית לתמותה, וכן גם רמות IL-6 גבוהות. [7]



ערכי טסיות נמוכים יותר בחולים קשים (לאו דווקא תרומבוציטופניה כהגדרתה) תועדה במחקרים למכביר, אם כי בחלק מהמחקרים תועדה עם הפרש סטטיסטי משמעותי בין חולים שנזקקו לטיפול נמרץ לאלו שלא [2-3] ובחלק מהמחקרים לא [4].

Terpos ועמיתיו סיכמו את השינויים ההמטולוגיים שקיימים במחלה. בנספח א' צורפו טבלאות מטא-אנליזה מהמחקר שלהם אשר מסכמים את השינויים ב-D-dimer ובטסיות. [24]

אירועים תרומבואמבוליים (Venous & Arterial thromboembolism) בחולי COVID-19

במחקר שבוצע ב-184 פציינטים בטיפול נמרץ עם COVID-19 pneumonia, למרות קבלת טיפול נוגד קרישה פרופילקטי סטנדרטי (nadroparin), כ-31% סבלו מאירועים תרומבואמבוליים, כאשר 27% סבלו מאירועים ורידיים (תסחיף ריאתי, פקקת בורידים עמוקים) ו-3.7% מאירועים עורקיים (שבץ איסכמי, אוטם שריר הלב או תסחיף סיסטמי עורקי). עם זאת, אף אחד מהפציינטים לא פיתח DIC. [8] מחקר נוסף מצא כי 25% מהמאושפזים בטיפול נמרץ מפתחים אירועי תסחיפים ורידיים. [22] ראוי לציין שאלו אחוזים משמעותיים: מהספרות ידוע שבחולים חריפים מאושפזים, כמות ה-VTE הסימפטומטי מגיע עד ל-10%. [23] מחקר קטן שכלל 25 מטופלי COVID-19 חשודים לתסחיף ריאתי בדק בעזרת CT בפרוטוקול PE שהמטופלים עם תסחיף ריאתי מאובחן (כ-10 מטופלים) היו עם רמות D-dimer גבוהות מ-7000ng/ml בהשוואה לאלו ללא תסחיף ריאתי עם רמות D-dimer נמוכות יותר משמעותית. [25]

ה-American Society of Hematology הגדירו את המונח "COVID-19-associated coagulopathy" (CAC) והשוו אותו ל-DIC. בדפוס זה ה-D-dimer מוגבר, ה-Prothrombin time מוגבר אך ה-aPTT אינו מוגבר, וישנה עלייה במדדי דלקת (דוגמת CRP ופיברינוגן), לצד תרומבוציטופניה קלה (סביב 100,000) ומיקרואנגיופטיה אינה ניכרת. [9]

עם זאת, במחקר מוהאן של 183 חולים, שבדק את אחוזי ה-DIC בחולים עם COVID-19 על פי הקריטריונים של ה-International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) להגדרת DIC (ראה נספח ב'), כ-71.4% מהחולים שנפטרו ענו להגדרה של DIC אל מול 0.6% מהשורדים. הזמן החציוני עד לפיתוח DIC היה 4 ימים (טווח 1-12 ימים). גם בחולים אלו, הופיע D-dimer גבוה יותר (שעלה עד פי 3-4 בחולים שלא שרדו, וניבא מחלה קשה יותר [10]). לשם השוואה, בזרוע הפלצבו של ניסוי ה-PROWESS (שעסק בחולי אלח דם – Sepsis), כ-39% מהפציינטים שלא שרדו ב-28 ימים היו עם התייצגות של DIC על פי הקריטריונים של ISTH, אל מול 24% עם התייצגות של DIC מהשורדים. [11] מחקר נוסף מדגים עלייה של פיברינוגן ו-D-Dimer בחולים קשים. [18] על כן, ה-American Society of Hematology ממליצים לנטר Prothrombin time, aPTT, D-dimer ופיברינוגן, בדגש על D-dimer, כיוון שמרמז על הידרדרות וצורך בטיפול קריטי מוקדם. [9]

במחקר בסין שכימת את הסיכון לתרומבואמבוליום ב-1026 מטופלי COVID-19 מ-31 אזורים שונים של המדינה, הסיכון ל-Venous thromboembolism חושב על ידי ה-Padua prediction score. כ-40% מהחולים היו בעלי סיכון גבוה (Padua score של 4 ומעלה), השאר בסיכון נמוך. חולים עם Padua score גבוה נמצאו עם גיל ממוצע גבוה יותר, סיכון גבוה יותר לדמם (11% מול 1% ה-OR של 8.51), לאשפוז בטיפול נמרץ (12% מול 1%, ה-OR של 12.82), להנשמה מכאנית (14% מול 1%, ה-OR של 13.17), לתמותה (3% מול 0%). במחקר לא הושוותה ההיארעות של אירועים תרומבואמבוליים ורידיים כי אם רק את ה-Padua score. [21]



המלצות ה-American Society of Hematology וגופים נוספים לטיפול ב-CAC [9,12]

- לחולים ללא דימום פעיל – אין צורך לטפל על אף הפרעות מעבדתיות.
- לחולים עם דימום פעיל הסובלים מ-CAC –
 - מנת טסיות - במידה ורמת הטסיות היא פחותה מ-50,000
 - פלזמה (4 יחידות) אם ה-INR מעל 1.8
 - Fibrinogen concentrate (כ-4 גרמים) או cryoprecipitate (כ-10 יחידות) במידה ורמת הפיברינוגן נמוכה מ-1.5 ג'ליטר
 - לחולים עם קואגולופתיה חמורה ודמם בשל תת תפקוד של הכבד, יש לשקול 4F-PCC במקום פלזמה, כיוון שסטטוס הנוזלים הוא גורם משמעותי באשר לסיכון נשימתי.
- **אנטי-קואגולציה במינון טיפולי** – אינה מומלצת אלא אם יש לה אינדיקציה מתאימה (Venous thromboembolism או פרפור עליות)
 - בחולים תחת טיפול אנטי-קואגולציה קיים ל-Venous thromboembolism או פרפור עליות, מינון טיפולי צריך להימשך **אלא אם** כמות הטסיות היא פחות מ-30,000-50,000 או אם הפיברינוגן הוא פחות מ-1 ג'ליטר
- **אנטי-קואגולציה במינון מניעתי** – צריכה להינתן לכל החולים המאושפזים עם COVID-19.
 - יש להימנע ממתן רק כאשר כמות הטסיות היא פחות מ-25,000, כאשר ישנו דימום פעיל, או כאשר הפיברינוגן הוא מתחת ל-0.5 ג'ליטר.
 - Prothrombin time או aPTT מוארך אינם מהווים התווית נגד לתרומבופילקסיס פרמקולוגי.
 - כאשר ישנה התווית נגד לתרומבופילקסיס פרמקולוגי, יש להשתמש בתרומבופילקסיס מכאני.
 - לדברי ה-American Society of Hematology, ישנו מידע מוגבל שמציע על כך ש-COVID-19 קשה או רמות מוגברות בצורה קיצונית של D-dimer (פי 6 מהגבול העליון של הנורמה) מורידים תמותה עם מנות מניעתיות של Low-Molecular Weight Heparin (LMWH) או Unfractionated Heparin או Fondaparinux.
- **אינטראקציות תרופתיות** –
 - Rivaroxaban ו-Apixaban - אסור להשתמש בהם יחד עם Sarilumab.
 - Warfarin - צריך העלאת מינון במידה ויש שימוש ב-Sarilumab.
 - Atazanavir וכן Lopinavir/ritonavir (קלטר) - מעלות את רמות התרופה Apixaban ו-Rivaroxaban ומורידות את המטאבוליט הפעיל של Clopidogrel (פלאביקס) ו-Prasugrel.
 - לאינטראקציות נוספות ניתן להיעזר באתר [/https://covid19-druginteractions.org](https://covid19-druginteractions.org)

ההמלצות בבריטניה מתייחסות לבעיה זו גם כן: [13]

- שימוש ב-IMPROVE VTE risk score (ראה נספח ג') עם תוצאה של 4 ומעלה, או תוצאה של 2-3 בנוסף ל-D-dimer מוגבר (פי 2 מהגבול העליון) מזהה פציינטים בסיכון של פי 3 לפיתוח של תרומבואמבוליזם ורידי. [14]



- **המלצה 1:** תרומבופילקסיס צריך להינתן לכל החולים שאינם זזים או חולים קשה עם COVID-19 אלא אם ישנה התווית נגד. כל החולים שאינם זזים כלל ירוויחו מלחץ פנאומטי רגעי (תרומבופילקסיס מכאני) נוסף לתרומבופילקסיס פרמקולוגי.
 - יש להשתמש בתרומבופילקסיס מכאני במידה וכמות הטסיות היא פחות מ-30,000.
- **המלצה 2:** יש לשקול את האפשרות של **תסחיף ריאתי** בחולים עם הידרדרות במצב החמצון, מצוקה נשימתית או ירידה בלחץ הדם.
- **המלצה 3:** יש לשקול לעבור ל-LMWH בחולים הנוטלים Direct oral anticoagulants או אנטגוניסטים לויטמין K (דוגמת Warfarin) למניעת שבץ בפרפור עליות או Venous thromboembolism קודם.
- **המלצה 4:** הפרעה בקרישה לא דורשת תיקון במטופלים שאינם מדממים.
 - פרוטוקול הטיפול בדמם דומה לפרוטוקול האמריקאי אם כי ישנה המלצה להשתמש ב-Tranexamic acid (מינון 1 ג') בנוסף במידה **ואין** DIC.
 - השימוש בפקטור 7A רקומביננטי אינו מומלץ בחולי COVID-19.
 - השימוש ב-Prothrombin Complex Concentrate (PCC) לא מומלץ בחולי COVID-19 על פי הבריטים, בשל העובדה שהוא מקדם קרישיות.
- **המלצה 5:** למטופלים עם דימום משמעותי יש לתת FFP אמפירי ותאים אדומים, לאחריהם מוצרי דם הנקבעים על ידי בדיקות קרישיות חוזרות, בשימוש ב-PT/INR > 1.5 ו-APTT > 1.5 כהתוויה לתת FFP של 15-25 mg/kg. לפיברינוגן של מתחת ל-1.5 ג'/ליטר יש לתת cryoprecipitate או fibrinogen concentrate, אם הטסיות מתחת ל-50,000 יש לתת מנת טסיות. אם אין לחולה DIC יש לתת TXA כ-1 ג' במתן תוך ורידי.
- **טיפול ב-DIC ב-COVID-19:** נראה יותר סביר ש-DIC מתפתח בחולי COVID-19 אחרי שנהיים היפוקסיים, ו/או רוכשים זיהום חיידקי שניוני. הטיפול הטוב ביותר הוא טיפול במצב הגורם ל-DIC.
 - **אין לתת TXA ב-COVID-associated DIC**
- החוקרים מציינים כי הוכח בעבר כי תרומבוזיס בכלי הדם הריאתיים יכול להיגרם מהיפוקסיה **חמורה**. יתכן, אם כן, ותיקון ההיפוקסיה יכולה לטפל בבעיית התרומבוזיס. [15] החוקר Xu ועמיתיו לא מצאו תרומבוזיס עורקי מקומי בריאות בניתוח המתים שחלו ב-COVID-19, זאת בניגוד לחולים שחלו בעבר ב-SARS שכן הדגימו שינויים אלו. [16]

נייר העמדה של ה-Italian Society on Thrombosis and Haemostasis [19]:

- מחקר חדש הראה כי מתן טיפול מניעתי ב-LMWH או ב-UFH בחולי COVID-19 קשים הוביל לירידה בתמותת 28 ימים בחולים עם Sepsis-induced coagulopathy (SIC) score של מעל או שווה ל-4, או רמות D-dimer מעל פי 6 מהגבול העליון של הנורמה. [20] עם זאת, מציינים האיטלקים של-D-dimer ישנה קורלציה עם עלייה בגיל, והחולים בסין (שנבדקו במחקר זה) היו צעירים בהרבה מהחולים באיטליה, על כן הערכים שנבדקו בסין לאו דווקא רלוונטיים לאיטליה.
- נוסף לכך, כ-50% מהמטופלים שנפטרו מ-COVID-19 באיטליה היו בעלי 3 מחלות רקע או יותר לרבות פרפור עליות או מחלת לב איסכמית, ועל כן נדרשו מראש לטיפול בנוגדי קרישה או בנוגדי טסיות. נוסף לכך, מחלת כליות כרונית היא אחת המחלות השכיחות בחולים המאושפזים, ונזק



כלייתי חריף הוא ממצא שכיח בחולים שנפטרו. למרכיבים אלו יש השפעה על הפרמקולוגיה של הפארינים ושל DOACs.

- גם האיטלקים ממליצים על מתן LMWH, UFH או Fondaparinux לכל הפצייתים המאושפזים עם COVID-19.

מנגנון אפשרי

יתכן כי ACE-2, הנמצא גם על אנדותל וסקולרי, ומתווך את כניסת הנגיף לגוף, קשור בקואגולופתיה של COVID-19. [1]

Zhang ועמיתיו הציגו 3 פצייתים שפיתחו קואגולופתיה קשה, נוגדני Antiphospholipid (זוהו anticardiolipin IgA antibodies, וכן anti- β 2-glycoprotein I IgA and IgG antibodies אך לא Lupus anticoagulant) המזוהים עם מחלה אוטואימונית הגורמת לקרישתיות יתר, ואוטמים מרובים במוח. הנוגדנים הללו יכולים לעלות בתגובה למחלה קריטית ולמספר זיהומים, ולכן יכול להיות שתורמים לקרישתיות היתר במחלה. [17]

ישנו קשר אדוק בין סערת ציטוקינים לתרומבוזיס. השחרור של מתווכי דלקת יחד עם הורמונים ואימונוגלובולינים בחולים קשים או קריטיים עלול להוביל לעלייה בצמיגיות הדם. נוסף לכך, הנשמה מכאנית, קתטר מרכזי וניתוח עלולים לגרום לנזק באנדוהל של כלי הדם. [24]

טרם מובן מה המנגנון של COVID-19 induced thrombocytopenia. לא ידוע האם מדובר באינטראקציה של הוירוס עם תסיות, או שמא מדובר ב-DIC שנגרם כתוצאה מאלח דם (Sepsis).

מספר מנגנונים הוצעו עבור SARS-CoV, נגיף ממשפחת וירוסי הקורונה בעל קרבה גנומית משמעותית ל-SARS-COV-2 (אשר גורם ל-COVID-19). ביניהם נכללים התפתחות נוגדנים עצמיים או קומפלקסים אימוניים המתווכים פינוי מוגבר (clearance) של תסיות; זיהום ישיר של תאי מח עצם פרוגניטורים ומגה-קריוציטים דרך CD13 או CD66a, שגורם לירידה בייצור של תסיות; עליה ברמות thrombomodulin; ועליה הגורם להפעלה פתולוגית של מסלול הקרישה ולצריכה של תסיות (Consumption coagulopathy); ועליה ברמות tissue-plasminogen activator (tPA) המשקפות עליה בפיברינוליזה. [27]



- [1]. Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., ... & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 1-5.
- [2]. Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., ... & Wang, T. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, 368.
- [3]. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*.
- [4]. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Zhao, Y. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
- [5]. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, J. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*.
- [6]. Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K. L., Li, J., ... & Zhu, C. L. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 1(ahead-of-print).
- [7]. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.
- [8]. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*.
- [9]. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>
- [10]. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
- [11]. Dhainaut, J. F., Yan, S. B., Joyce, D. E., Pettilä, V., Basson, B., Brandt, J. T., ... & Levi, M. (2004). Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation 1. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(11), 1924-1933.
- [12]. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
- [13]. OBE, B. H., Retter, A., & McClintock, C. (2020). Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19.
- [14]. Spyropoulos, A. C., Lipardi, C., Xu, J., Peluso, C., Spiro, T. E., De Sanctis, Y., ... & Raskob, G. E. (2020). Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*, 4(01), e59-e65.



- [15]. Ten, V. S., & Pinsky, D. J. (2002). Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction. *Current opinion in critical care*, 8(3), 242-250.
- [16]. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., ... & Tai, Y. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 8(4), 420-422.
- [17]. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., ... & Wang, C. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
- [18]. Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K. L., Li, J., ... & Zhu, C. L. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 1(ahead-of-print).
- [19]. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET)
- [20]. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
- [21]. Wang, T., Chen, R., Liu, C., Liang, W., Guan, W., Tang, R., ... & Li, S. (2020). Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology*.
- [22]. Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., & Wang, F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
- [23]. Kahn, S. R., Lim, W., Dunn, A. S., Cushman, M., Dentali, F., Akl, E. A., ... & Schulman, S. (2012). Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2), e195S-e226S.
- [24]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25829>
- [25]. Chen, J., Wang, X., Zhang, S., Liu, B., Wu, X., Wang, Y., ... & Xie, Y. (2020). Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Available at SSRN 3548771*.
- [26]. Amgalan, A., & Othman, M. (2020). Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered Questions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.



First author (year)	Region	Study period	Sample size	Categorisation of haematological factors	Main findings
Guan (2020) ¹⁶	552 hospitals in 30 provinces, autonomous regions, and municipalities in mainland China	December 11, 2019 - January 31, 2020	1099	Thrombocytopenia was defined as a platelet count of less than 150,000/mm ³	Thrombocytopenia was present in 36.2% of patients on admission. 46.6% (27/58) of patients with the composite primary endpoint (admission to an intensive care unit, use of mechanical ventilation, or death) presented with thrombocytopenia vs. 35.5% (288/811) of patients without the primary endpoint (p=0.091 ^a). Severe cases presented thrombocytopenia more frequently (57.7%, 90/156) vs. non-severe cases (31.6%, 225/713); p<0.001 ^a
Huang (2020) ¹⁷	Jinyintan Hospital (Wuhan, China)	Dec 16, 2019, to Jan 2, 2020	41	Low platelet count of <100 x10 ⁹ platelets per litre	8% (1/13) of patients needing ICU care presented low platelet count vs. 4% (1/27) of patients that did not need ICU care (p=0.45).
Wang (2020) ¹⁹	Zhongnan Hospital, Wuhan, China	January 1 to February 3, 2020	138	Platelets treated as a continuous variable, x10 ⁹ per L	No significant difference (p=0.78) was noted in platelet count between ICU cases (median:142, IQR: 119-202) vs. non-ICU cases (median: 165, IQR: 125-188); p=0.78.
Wu (2020) ²⁰	Jinyintan Hospital, Wuhan, China	December 25, 2019, to February 13, 2020	201	Platelets treated as a continuous variable, x10 ⁹ /mL	Platelet counts did not differ between patients with ARDS vs. those without ARDS (difference: -4.00, 95%CI: -27.00 to +20.00, p=0.73). Accordingly, no significant difference was noted in dead vs. alive ARDS patients (p=0.10).
Young (2020) ²¹	4 hospitals in Singapore	January 23 to February 3, 2020	18	Platelets treated as a continuous variable, x10 ⁹ per L	Median platelet count was 156 (IQR: 116-217) in patients that required supplemental O ₂ and 159 (IQR: 128-213) in those that did not; no statistical comparison was undertaken.
Fan (2020) ²²	National Centre for Infectious Diseases, Singapore	January 23 to February 28, 2020	69	Low platelet count: platelet of <100 x10 ⁹ /L.	Low platelets were not associated with ICU care either at admission (p=0.67) or as a nadir during hospital stay (p=0.69)
Yang (2020) ²⁷	Jinyintan Hospital, Wuhan, China	December 24, 2019, to February 9, 2020	52 critically ill patients	Platelets treated as a continuous variable (x10 ⁷ /L)	Platelet count noted in non-survivors was 191 (63) and 164 (74) in survivors; no statistical tests were presented.
Arentz (2020) ²⁸	Evergreen Hospital, Washington State, USA	February 20, 2020, to March 5, 2020	21 ICU patients	Platelets presented as a continuous variable (x10 ⁹ /L)	Mean baseline platelet count was 235 (ranging between 52 and 395), whereas the reference range was 182-369 x 10 ⁹ /L
Bhatraju (2020) ²⁹	Seattle region, Washington State, USA	February 24, 2020, to March 9, 2020	24 ICU patients	Platelet counts presented as a continuous variable (cells per mm ³)	Median of lowest platelet count was 180,000 (IQR: 109,000-257,000)
Zhou (2020) ³¹	Jinyintan Hospital and Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan, China	December 25, 2019, to January 31, 2020	191	Platelets treated as a continuous variable (x10 ⁹ /L)	Median platelet count was lower in non-survivors (165.5, IQR: 107.0-229.0) vs. survivors (220.0, IQR: 168.0-271.0), p<0.0001
Lippi (2020) ³⁵	Meta-analysis of published studies	Studies published up to March 06, 2020	9 published studies	Platelets treated as a continuous variable	Platelet count was significantly lower in patients with more severe COVID-19 (WMD -31x10 ⁹ /L, 95% CI, -35 to -29x10 ⁹ /L), with very high heterogeneity (I ² =92%). A more substantial drop in platelets was observed in non-survivors
Qu (2020) ³⁶	Huizhou Municipal Central Hospital, China	January 2020 to February 2020	30	Platelet to lymphocyte ratio (PLR)	PLR at peak of platelets was associated with severe cases (mean±SD: 626.27±523.64 vs. 262.35±97.78 in non-severe cases, p=0.001). Higher PLR of patients during treatment was also associated with longer hospitalization, on average.

Table 2. Studies and main findings for platelet count (and platelet to lymphocyte ratio) in Covid-19 patients.

^a p-values calculated by Terpos et al., on the basis of contingency tables (Pearson's chi-squared test) in articles that did not present formal statistical comparisons; ARDS: acute respiratory distress syndrome; IQR: interquartile range.



First author (year)	Region	Study period	Sample size	Categorisation of haematological factors	Main findings
Guan (2020) ¹⁶	552 hospitals in 30 provinces, autonomous regions, and municipalities in mainland China	December 11, 2019 - January 31, 2020	1099	Elevated D-dimer: ≥ 0.5 mg/litre	Patients with the composite primary endpoint (admission to an intensive care unit, use of mechanical ventilation, or death) presented with elevated D-dimer more frequently: 69.4% (34/49) vs. 44.2% (226/511; $p=0.001^a$). Accordingly, severe cases presented elevated D-dimer more frequently (59.6%, 65/109) vs. non-severe cases (43.2%, 195/451); $p=0.002^a$
Huang (2020) ¹⁷	Jin Yintan Hospital (Wuhan, China)	Dec 16, 2019, to Jan 2, 2020	41	D-dimer treated as a continuous variable, in mg/L	Patients necessitating ICU care presented with higher D-dimer levels (median: 2.4; IQR: 0.6-14.4) vs. non-ICU patients (median: 0.5, IQR: 0.3-0.8), $p=0.0042$.
Wang (2020) ¹⁹	Zhongnan Hospital, Wuhan, China	January 1 to February 3, 2020	138	D-dimer treated as a continuous variable, in mg/L	ICU cases presented with higher D-dimer level (median: 414, IQR: 191-1324) vs. non-ICU cases (median: 166, IQR: 101-285); $p<0.001$. Longitudinal increase was noted in non-survivors.
Wu (2020) ²⁰	Jinyintan Hospital, Wuhan, China	December 25, 2019, to February 13, 2020	201	D-dimer treated as a continuous variable ($\mu\text{g/mL}$) in a bivariate Cox regression model	Higher D-dimer level was associated with ARDS development (HR=1.03, 95%CI: 1.01-1.04, $p<0.001$) and poor survival (HR=1.02, 95%CI: 1.01-1.04, $p=0.002$) in the incremental models.
Zhou (2020) ³¹	Jinyintan Hospital and Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan, China	December 25, 2019, to January 31, 2020	191	D-dimer greater than $1 \mu\text{g/mL}$ in a multivariate logistic regression model	Higher D-dimer was associated with higher odds of death (OR=18.42, 95%CI: 2.64-128.55; $p=0.0033$)
Lippi (2020) ⁴⁰	Meta-analysis of published studies	Studies published up to March 04, 2020	553 (4 published studies)	D-dimer treated as a continuous variable; the definition of COVID-19 disease severity was not provided during the synthesis of studies	D-dimer values were considerably higher in COVID-19 patients with severe disease than in those without (WMD= 2.97mg/L; 95% CI: 2.47-3.46 mg/L). However, heterogeneity across synthesized studies was very high ($I^2=94\%$).

Table 4. Studies and main findings for D-dimer in Covid-19 patients.

^a p-values calculated by Terpos et al., on the basis of contingency tables (Pearson's chi-squared test) i articles that did not present formal statistical comparisons; ARDS: acute respiratory distress syndrome; IQR: interquartile range; WMD: weighted mean difference.

נספח ב' – הקריטריונים של ISTH להגדרת DIC

Parameter	Score
Platelet Count	
>100 x 10 ⁹ /L	0
50-100 x 10 ⁹ /L	1
<50 x 10 ⁹ /L	2
D-dimer	
No increase	0
Moderate increase (1 – 10 times upper limit of normal)	2
Strong increase (> 10 times upper limit of normal)	3
Fibrinogen	
> 1.0 g/L	0
≤ 1.0 g/L	1
Prothrombin time prolongation	
< 3 s	0
3 – 6 s	1
> 6 s	2
Overt Disseminated Intravascular Coagulation	≥ 5

– IMPROVE VTE Risk score – נספח ג'



Modified IMPROVE VTE risk score ¹¹

VTE risk factor	VTE risk score
Previous VTE	3
Known thrombophilia ^a	2
Current lower limb paralysis or paresis ^b	2
History of cancer ^c	2
ICU/CCU stay	1
Complete immobilization ^d \geq 1 d	1
Age \geq 60 y	1



תיאורים חדשים בספרות אודות ביטוייה של COVID-19 מתפרסמים תדיר. המחלה, שתוארה תחילה כדלקת ריאות אינטרסטיציאלית חמורה שמובילה לכשל נשימתי, מגלה כי רב הנסתר על הגלוי באשר לפתופיזיולוגיה שמעורבת בה.

דיווחים חדשים, אנקדוטליים באופיים, מתארים הסתמנויות עוריות שונות בחולים מאומתים של הנגיף SARS-CoV-2 – חולים בדרגות חומרה שונות, תחת טיפול או בטיפול נמרץ. האם מדובר בהסתמנות ספציפית לנגיף, ביטוי של הפרעות הקרישה שמתוארות בו לאחרונה או שמא תופעות לוואי לטיפולים הניסיוניים?

בסקירות נרחבות של מטופלים פריחה תוארה ב-0.2% מהמקרים, אולם בעיתוני דרמטולוגיה מקצועיים עולה הטענה שבעינים המיומנת של רופאי העור יתכן ומדובר בשיעור גבוה בהרבה. [8]

בגופים רשמיים כמו ה-CDC אין דיווח על פריחה כתסמין של המחלה, אולם חשוב להכיר את ההסתמנויות האפשריות במחשבה על אפשרות לזיהוי מוקדם של חולים חשודים. [3]

כמו כן, בניגוד למחקרים אחרים אשר הסתמכו על דיווחים מהתפרצויות עבר של נגיפי קורונה אנושיים אחרים, במקרים של נגיפי קורונה קודמים (לרבות SARS-CoV ו-MERS-CoV) לא תוארו התפרצויות של פריחות עוריות (exanthems). [1] נגיפים אחרים מהמשפחה כמו coronavirus NL63 תוארו כגורמים ל-acute hemorrhagic edema of infancy (הסתמנות עורית הדומה ל-HSP בתינוקות). [8,12]

התבטאויות עוריות שתוארו בדיווחי מקרה⁶

הדיווח הראשון אודות ביטויים עוריים אפשריים של COVID-19 פורסמו במחקר שערכו דרמטולוגים בקרב 148 חולים מאומתים באיטליה. [9] מתוכם הוצאו 60 חולים עם טיפול תרופתי חדש ב-15 הימים האחרונים שעשוי להשפיע על המניפיסטציות העוריות. בקרב 88 החולים שנאספו, ביטויים עוריים תוארו ב-18 (20.4%) מהם. מתוכם ב-8 היה מדובר בתסמין ראשוני וב-10 תסמין שהופיע לאחר האשפוז. ההתבטאויות כללו פריחה אריתמתוטית (77.7%), סרפדת (אורטיקריה) מפושטת (16.7%) ושלפוחיות דמויות-וריצלה (0.06%). האזור המעורב היה הגו וגרד היה קל בלבד, אם הופיע. הסתמנויות אלו הן ביטויים דרמטולוגיים שכיחים בזיהומים נגיפיים אחרים.

עד כה תוארו בספרות בצורה אנקדוטלית מגוון פריחות בקרב חולי COVID-19 מאומתים. ביניהן ניתן למנות: [1]

• פריחה אריתמתוטית לא ספציפית (nondescript erythematous rash)

- דיווח מקרה מספרד. [8] אשה בת 28 פתחה פריחה פפולרית אריתמתוטית-צהבהבה בשני העקבים, ללא לזיות נוספות, כ-13 ימים לאחר אבחנתה והופעת התסמינים הראשוניים. נשללו גורמים אפשריים למופע עורי כזה. לא נלקחה ביופסיה מהפריחה. תמונות מתוך המאמר שנלקחו בהפרש של 3 ימים זו מזו:

⁶ כל התמונות לקוחות מתוך: Bolognia J, et al. *Dermatology*, 4th edition (2017), למעט במקרים שצוינו.



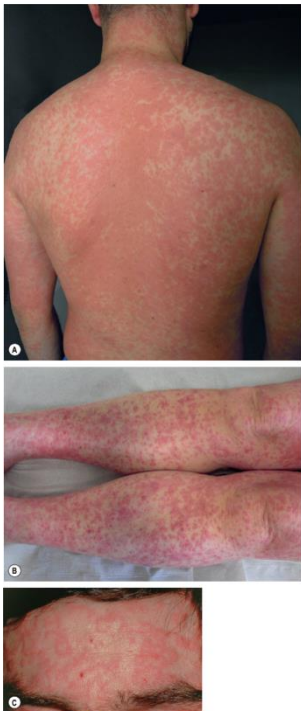


Fig. 21.3 Morbilliform (exanthematous) drug eruptions. A Erythematous papules and urticarial lesions with confluence on the midback induced by amoxicillin. B Due to dependency, lesions on the distal lower extremities can become petechial or purpuric. C Pink papules and annular lesions on the forehead due to phenobarbital.

○
● פריחה מורביליפורמית (morbilliform exanthem) [3]

- דיווח מקרה מניו ג'רזי, ארצות הברית.
- המקרה הופיע באיש בן 58 שלאחר הופעת תסמינים ראשוניים קבל בקהילה אזניל (azithromycin). פריחה מורביליפורמית מופיעה פעמים רבות כתגובת רגישות יתר לתרופות אולם כיוון שקבל תרופה זו מספר פעמים בעבר סברה זו נשללה.
- ההתייצגות הדרמטולוגית כללה מקולות אריתמטוטיות המסודרות בצורה מורביליפורמית (כלומר המזכירה את הפריחה בחצבת) על הרגליים, הירכיים, הזרועות, האמות, הכתפיים, הגב, החזה והבטן. חלקן יצרו טלאים אריתמטוטיים רציפים הגדולים מ-10 ס"מ. לא הייתה מעורבות פנים, כפות ידיים או רגליים.

● פריחה פטכיאלית (petechial rash)

- דיווח מקרה מתאילנד, [11] מדינה שבה קדחת דנגי היא מחלה אנדמית. מחלה זו בגרסתה הקשה נקראת גם hemorrhagic fever שכשמה כן היא, גורמת לפטכיות קשות בגוף.
 - בבדיקות המעבדה לחולה הייתה תרומבוציטופניה.
 - לא נלקחה ביופסיה או נערך תיעוד מצולם כיוון שהחשד הראשוני היה לדנגי. בהמשך אובחן כחיובי ל-COVID-19.
- במכתב תגובה מספרד תואר דיווח מקרה דומה. [13]
 - אשה בת 84 עם יתר לחץ דם ודיסליפידמיה ברקע, כעבור 3 ימים של טיפול תרופתי ב-hydroxychloroquine וב-HAART וכ-11 ימים לאחר התסמינים הראשוניים שלה, פתחה פריחה דומה בבתי השחי.



• **סרפדת (urticaria) [10]**

- דיווח מקרה מצרפת.
- אשה בת 27 התייצגה עם אודינופגיה (כאבי בליעה), ארתרלגיה ממושטת ופלאקים אריתמטוטיים ממושטים עם מעורבות פנים, כפות ידיים ורגליים; ללא חום או שיעול. היא אובחנה עם אורטיקריה על ידי דרמטולוג והתחילה טיפול אנטי-היסטמיני.
- רק כעבור 48 שעות פתחה חום של 39.2 מעלות ואובחנה ב-COVID-19.
- מדובר בדיווח יחודי של הסתמנות עורית כביטוי ראשון ומקדים ליתר ביטויי הנגיף.
- תמונות מתוך המאמר:



• **שלפוחיות (vesicles) [2]**

- 22 דיווחי מקרה מ-8 מרכזים רפואיים שונים באיטליה שתוארו כ-Varicella-like.
- משך הזמן הממוצע בין התסמינים הסיסטמיים להופעת הפריחה היה 3 ימים (הטווח בין 2- עד 12 יום).
- משך הזמן של הפריחה עצמה עמד על 8 ימים (4-15 ימים). הלזיות היו מפוזרות (72.7%) או ממושטות (27.3%) וערבה את הגו בכל המקרים; ב-18.2% הייתה גם מעורבות גפיים. לא תוארה מעורבות פנים או מוקוזות. גרד תואר ב-40.9% מהמקרים. לא הייתה הצטלקות לאחר חלוף השלפוחיות.
- בביופסית עור של 7 מהחולים התגלו ממצאים היסטולוגיים התואמים לזיהום נגיפי. עם זאת לא הצליחו לבצע RT-PCR על הדגימות כדי לדגום את הנגיף.



Fig. 80.13 Varicella. A-C Lesions in different stages of evolution, including vesicles, pustules, and hemorrhagic crusts. Vesicles often develop central umbilication. D Oral lesions can also occur (arrow). A-C: Courtesy, Robert Hartman, MD; C: Courtesy, Julie V'Schaffer, MD; D: Courtesy, Andr Stern, MD

• כחלון הקצוות (acrocyanosis) ונמק יבש (dry gangrene) - במתאר טיפול נמרץ

• ציור רשתי עורקי (livedo reticularis) חולף [1]

- 2 דיווחי מקרה מארצות הברית.
- הביטוי הופיע כ-10-7 ימים לאחר התסמינים הראשונים וחלף כעבור פחות מיממה. באחד מהמטופלים לווה בהמטוריה שחלפה יחד עם הביטוי.
- Livedo reticularis ידוע כביטוי של קרישיות תוך-כלית ממושטת (DIC), מצב של הפרעה בקרישה שנצפה בקרב חולי COVID-19. יתכן שגם בקרב החולים הקלים היה מדובר בהתייצגות של ארוע חולף של מיקרו-תסחיפים (שגרמו לדוגמה לגלומרולונפריטיס או ציסטיטיס ומכאן גם להמטוריה).

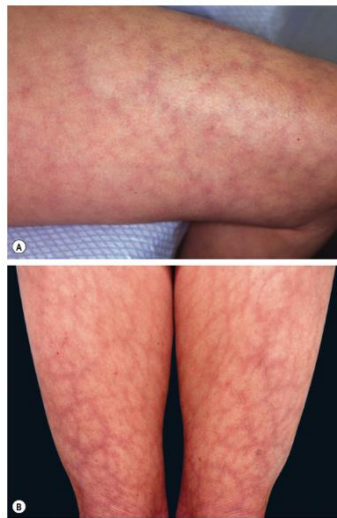


Fig. 106.4 Livedo reticularis. A An even, net-like pattern is seen on the thigh in physiologic livedo reticularis. B Livedo reticularis in a patient with systemic lupus erythematosus. B: Courtesy, Jeffrey P. Callen, MD.

תופעות לוואי עוריות של טיפולים ניסיוניים ב-COVID-19

בשבוע האחרון התפרסמו דיווחים על שני רופאים בוואן, סין, שהתעוררו לאחר שהיו מורדמים ומונשמים מעל חודש במאבקם מול הנגיף. תופעה משונה הייתה התכהות דרמטית של צבע עורם – שיחסה על-ידי

הרופאים המטפלים לחוסר איזון הורמונלי בשל הפגיעה הכבדית של הנגיף, אולם נרמזה שיתכן כי מהווה למעשה תופעת לוואי של אחת מהתרופות שקבלו.⁷

Chloroquine או Hydroxychloroquine (פלקוויניל), שאורה דועך לפי המחקרים האחרונים, הייתה מבין התרופות הנסיוניות המבטיחות הראשונות שנתנו לחולי קורונה, עתירה בתופעות לוואי דרמטולוגיות.^[4] בתחילת אפריל 2020 התפרסמה סקירה שיטתית של 94 מאמרים שהתייחסו לתופעות הלוואי העוריות של הידרוקסיכלורוקווין; מבין תופעות הלוואי שנצפו היו פריחה (51.9%), היפרפיגמנטציה עורית (16.8%), וגרד (8.9%). עם זאת חשוב לזכור שתרופה זו ניתנת בשגרה למחלות ראומטולוגיות עם ביטוי עורי כשלעצמו (לרבות זאבת אדמונית מערכתית [SLE] ודלקת מפרקים שגרונית [RA]).^[7]

עבור Tocilizumab, התרופה הביולוגית נגד IL-6, תוארה פריחה עורית ב-2% מהמקרים.^[5] עבור Remdesivir הנסיונית אין תיעודים מחקריים חד משמעיים לגבי תופעות עוריות.^[6]

מקורות:

1. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 Apr 10.
2. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, Veraldi S, Rubegni P, Cusini M, Caputo V, Rongioletti F. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 Apr 16.
3. Najarian DJ. Morbilliform Exanthem Associated with COVID-19. *JAAD Case Reports*. 2020 Apr 20.
4. From: UpToDate, **Hydroxychloroquine: Drug information**.
5. From: UpToDate, **Tocilizumab: Drug information**.
6. From: UpToDate, **Remdesivir (United States: Investigational agent; refer to Prescribing and Access Restrictions): Drug information**.
7. Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 Apr 11.
8. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Apr 15.
9. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Feb 21.

⁷ <https://www.sciencetimes.com/articles/25397/20200420/chinese-doctors-coronavirus-victims-find-skin-turning-black-due-to-liver-damage-and-certain-medications.htm>



10. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Apr 15.
11. Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 Mar 22.
12. Chesser H, Chambliss JM, Zwemer E. Acute hemorrhagic edema of infancy after coronavirus infection with recurrent rash. *Case reports in pediatrics*. 2017;2017.
13. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to “COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue”: Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 Apr 10.



שמים עין על הקורונה: מהסתמנות ראשונית עד דרך הדבקה אפשרית

מאיה פישמן תאריך עדכון: 28.4.20

COVID-19 זוהתה לראשונה בדצמבר 2019 על ידי ד"ר לי וונליאנג, רופא העיניים מוואהן שסבר כי נדבק באותה "דלקת ריאות מסתורית" מחולה גלאוקומה בו טפל. [12] כעת הפכה לפנדמיה עם מעל 2.6 מיליון חולים ברחבי העולם.

מרבית המחקרים האפידמיולוגיים שהתפרסמו על המאפיינים הקליניים של COVID-19 ברחבי העולם לא התייחסו להתבטאויות עיניות. העדר הנתונים לא הרגיע את חשדם של רופאי עיניים, בין היתר כיוון שנגיפים רספירטוריים רבים הוכחו כבעלי טרופיזם אוקולרי. [2]

רופאי העיניים קראו על גבי עיתונים רפואיים כמו *Lancet* להקפיד על התמגנות עינית ולא להתייחס להעדר הדיווחים כהוכחה לכך שאין מעורבות עינית ב-COVID-19. [10,11] בסוף חודש מרץ התפרסמו עדויות מחקריות ראשונות המאששות את החשש שהביעו.

קרוב לשליש מחולי COVID-19 נמצאו עם התבטאות עינית

ב-31 במרץ, 2020, התפרסמה סקירה ב-*JAMA Ophthalmology* שכללה 38 חולים מאומתים ממחוז חוביי בסין ותארה כי ב-5.2% מתוך 28 (בניכוי המטופלים המאושפזים) נמצאה עדות לנגיף בדגימה מהלחמית בנוסף לדגימה מחלל האף והלע (Nasopharyngeal swab). [1]

12 מתוך 38 החולים (31.6%) סבלו מהתבטאות עינית הדומה לדלקת בלחמית – לרבות היפרמיה, כמוזיס, אפיפורה והפרשות עיניות מוגברות. מתוכם, מטופל אחד חווה אפיפורה (דמע מוגבר) כתסמין הראשון של COVID-19. אף חולה לא סבל מראיה מטושטשת. יחד עם זאת, רק 2 מהם נמצאו חיוביים לנגיף במטוש שנלקח מהלחמית (16.7%). [1]

בחלוקה לפי חומרת המחלה הכללית 4 מתוכם היו במצב בינוני, 2 במצב קשה ו-6 במצב קריטי, לפי הגדרות ועדת הבריאות של סין (PC-NCP). בניתוח של בדיקות המעבדה שלהם נראה כי מטופלים עם התבטאות עינית סובלים מלוקוציטוזיס ומנויטרופיליה גבוהים יותר לצד עליה גדולה יותר במדדי דלקת (CRP, פרוקלציטונין ו-LDH). [1]

סקירה זו אמנם משתמשת במדגם קטן המתבסס על בדיקות עיניים מוגבלות לדבריהם, אך יכולה להצביע על כמה כיוונים חשובים שיש להתייחס אליהם באשר להתבטאויות עיניות בחולי COVID-19: יכולת ההדבקה העינית; תסמינים עיניים כביטוי ראשון למחלה והעלאת רמת החשד האבחנתי בטריאז'; וקורלציה בין הופעת תסמינים עיניים לבין חומרת המחלה הקלינית והמעבדתית.

עדויות נוספות לביטויים עיניים

במחקר אפידמיולוגי גדול שהתפרסם ב-*NEJM* נערכה סקירה של המאפיינים הקליניים ב-1,099 חולים מאומתים מ-30 בתי חולים ברחבי סין. 9 מתוכם דווחו על גודש בלחמית (0.8%). לא צוין האם עברו הערכה על ידי רופא עיניים או האם נלקח מטוש ל-PCR מהפרשות עיניות. [3]



מחקר מה-26 בפברואר, 2020, שטרם עבר הערכת עמיתים (peer review), דווח על הארעות נמוכה משמעותית של מעורבות עינית עם 2 מתוך 72 חולים מאומתים בלבד בסין (2.78%). יתר על כן רק באחד מתוך שני החולים הללו היה PCR חיובי לנגיף בהפרשות העיניות. עדות זו מוכיחה כי מעורבות עינית – גם אם נדירה – כנראה אפשרית ומתועדת עוד קודם לפרסום המחקר ב-JAMA [4].

מחקר גדול יותר על התבטאות עינית ב-534 חולים מאומתים בסין התפרסם ב-16 במרץ, 2020, אך גם הוא טרם עבר הערכת עמיתים [5]. המחקר מצא ש-25 מהחולים התייצגו עם גודש בלחמית (4.68%), מתוכם אצל 3 היה מדובר בתסמין הראשון של המחלה. משך הזמן בו סבלו מהגודש בלחמית נע בין 2-10 ימים (במוצע 4.9 ימים). המחקר לא התייחס לדגימות PCR שנלקחו מהפרשות עיניות בקרב אותם חולים. תסמינים עיניים שכיחים נוספים שתוארו באותו מחקר בקרב חולי COVID-19 כללו יובש עיני (20.97%), טשטוש ראייה (12.73%) ותחושה של גוף זר בעין (11.8%). עוד הם מתארים כי 332 מטופלים (כ-62%) תארו "היסטוריה של קשר עין-יד", ככל הנראה כדרך הדבקה משוערת. עוד מתואר במחקר רקע רפואי של מחלות עיניים בקרב אותם 534 חולי COVID-19 – תחום שלא צוין במחקרים אחרים עד כה – לרבות דלקת בלחמית (6.18%), עין יבשה (4.49%), קרטיטיס (2.62%), קטרקט (1.69%) ורטינופתיה סוכרתית (0.94%).

פתופיזיולוגיה אפשרית מאחורי המעורבות העינית

SARS-CoV-2 מדביק את התאים האנושיים דרך הרצפטור ACE2, אנזים המעורב במערכת הרנין-אנגיוטנסין (RAS) הפיזיולוגית בגופנו. לעין האנושית יש מערכת רנין-אנגיוטנסין תוך-עינית עצמאית – מערכת שנחקרה לדוגמה כאפשרות לטיפול תרופתי בגלאוקומה. יתר על כן ACE2 נמצא בנוזל העיני (ה-aqueous humor). עם זאת לא נמצא כי ישנו ביטוי של ACE2 ברקמות הקדמיות של העין, לרבות הלחמית או הקרנית [6].

מאמרים נוספים דווחו על עדויות ב-PCR לנוכחות הנגיף אולם במספרים נמוכים ובמחקרים קטנים יחסית. לדוגמה מחקר בקרב 30 מטופלים בסין מצא שרק אחד מהם בטא תסמינים של דלקת בלחמית ואכן היה חיובי ל-SARS-CoV-2 במטוש מהפרשות הלחמית [7]. מחקרים גדולים יותר שהשוו בין ממצאי PCR של הנגיף בדגימות שונות לרבות דם, כיח, צואה ושתן, לא התייחסו לדגימות עיניות.⁸

מעורבות עינית בנגיפי קורונה אחרים

נגיף הקורונה החדש (SARS-CoV-2) מושווה בספרות המחקרית פעמים רבות ל-SARS-CoV, שגרם להתפרצות ה-SARS במזרח אסיה לפני כמעט שני עשורים. השוואה זו מתבססת על הדמיון הפתופיזיולוגי והאפידמיולוגי של שני הנגיפים המשתייכים למשפחת ה-coronaviruses ומסייעת להסיק נתונים חדשים על סמך המידע שנאסף על הנגיף הקודם.

SARS-CoV לא הוכח מעולם כנגיף שביכולתו להתרבות או ככזה שיכול לגרום לדלקת בלחמית (קונגינקטיביטיס) ולמחלות עיניות אחרות. עם זאת יתכן שממברנת העין מהווה מקור רפליקציה והעברה עבור הנגיף – מה שהעלה את החשד לתמונה דומה עבור SARS-CoV-2 הנוכחי. בהקשר זה ראוי לציין כי נמצא שהעדר משקפי מגן הגבירו את הסיכון להדבק ב-SARS-CoV וכי הגנה עינית היא חלק מצידוד המגן האישי המומלץ כיום לצוותים המטפלים [1].

⁸ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997?resultClick=1>



מאמר מוקדם יותר שהתפרסם ב-21 בפברואר, 2020, ב-*BMJ Ophthalmology*, ציין כבר אז את חשיבות גילוי המעורבות העינית של נגיף הקורונה החדש. המאמר חוזר על כך ש-SARS-CoV ו-MERS-CoV לא תוארו כגורמים לתסמינים עיניים אך כן נמצאו ב-PCR שנעשה על דגימת דמעות. [8] המאמר מתאר נגיף נוסף ממשפחת וירוסי הקורונה - HCoV-NL63 (*alphacoronavirus*) – שזוהה לראשונה בתינוק עם ברונכיוליטיס וקונגיונקטיביטיס. בהמשך נמצא שכ-17% מהילדים שחלו בנגיף סבלו מהסתמנות עינית. המאמר, שהתפרסם טרם יציאתם של המחקרים העוקבים בחולי COVID-19, מתאר מקרה אנקדוטלי של רופא בסין שנדבק בנגיף הקורונה החדש למרות מיגון של חליפה ומסכת N95 – אך ללא משקפי מגן – ופתח תחילה קונגיונקטיביטיס ולאחריה חום גבוה עד שנמצא חיובי לנגיף. אנקדוטלית, נגיפי קורונה חתוליים (FCoV) ועכבריים (MHV) נמצאו במטושים עיניים שנלקחו מבעלי החיים ואף תוארו כגורמים למחלה עינית בחלק מהמקרים. חשוב להדגיש כי מדובר בנגיפים שאינם מועברים לבני אדם אך שייכים למשפחת נגיפי הקורונה (nonhuman coronaviruses). [2,6]

סיכום

אף על פי שמוקד העניין העיקרי הוא סביב ההסתמנות הנשימתית של נגיף הקורונה החדש – מטבע היותה מסכנת חיים וגורם התמותה העיקרי מהמחלה – חשוב לשים לב גם להסתמנויות נוספות שעלולות לרמוז על דרכי הדבקה חשובות כחלק מנסיון המיטיגציה של המחלה.

סוגניות ראשוניות של עדויות על מעורבות עינית צריכות להעלות את רמת החשד הקלינית, בעיקר מתוך ההכרה במגבלה של ביצוע בדיקות עיניים – המתבססות במידה רבה על בדיקה גופנית עם קרבה משמעותית בין הרופא/ה לבין המטופל/ת – בחולי COVID-19. יתר על כן הן מדגישות את חשיבות מיגון העיניים כאמצעי למניעת הדבקה בקרב הצוותים הרפואיים. [9]

מבואות:

1. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*. 2020 Mar 31.
2. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2013 Mar 1; 77(1): 144-56.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS, Du B. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 28.
4. Sun X, Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, Yu H. The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface: a single-center cross-sectional study. *medRxiv*. 2020 Feb 26.
5. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, Qin Y, Xiao K, Zhang H, Sun X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *medRxiv*. 2020 Mar 16.



6. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocular immunology and inflammation*. 2020 Mar 15: 1-5.
7. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*. 2020 Feb 26.
8. Li JP, Lam DS, Chen Y, Ting DS. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *British Journal of Ophthalmology*. 2020 Feb 21.
9. Seah, I., Su, X. & Lingam, G. Revisiting the dangers of the coronavirus in the ophthalmology practice. *Nature Eye*. 2020 Feb 6.
10. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb 22; 395(10224): e39.
11. Wan KH, Huang SS, Young A, Lam DS. Precautionary measures needed for ophthalmologists during pandemic of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Acta Ophthalmologica*. 2020 Mar 29.
12. Jin Lee K. Coronavirus kills Chinese whistleblower ophthalmologist. *American Academy of Ophtalmology*. 2020 Feb 10.
13. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*. 2020 Mar 11.



תחלואה ב-COVID-19 ומחלות אוטואימוניות

עדי חורש תאריך עדכון: 12.4.2020

באחד המחקרים שפורסמו על COVID-19 הועלתה השערה כי תגובה דלקתית חזקה הינה הדרייבר המרכזי במחלה קשה, לאור תוצאות שהראו שמדדי דלקת סיסטמיים מוגברים מאוד היו בקורלציה גבוהה לסיבוכים. עם זאת, עודנה קיימת השערה נגדית שמצביעה על עומס נגיפי גבוה, כלומר תגובה זיהומית כדרייבר מרכזי לתחלואה קשה.

השערה זו אומרת שייתכן כי טיפול סטרואידלי או אימונוסופרסיבי אחר עשוי להיות מועיל בשלבי המחלה שמתאפיינים בסערת ציטוקינים או תגובה דלקתית סיסטמית חזקה מאוד. עם זאת, הפוטנציאל של טיפול אימונומודולטורי זה עומד בניגוד לסיכון הקיים לעצירת הפעילות האנטי ויראלית של מערכת החיסון ובכך החמרת המחלה.

מחקרים בבני אדם הראו בעבר שטיפול אימונוסופרסיבי בסטרואידים, סיסטמי וגם נשאף, מונע אינדוקציה של אינטרפרון אנטי ויראלי מסוג 1 בתגובה לוירוסים רספירטורים שונים – כפי שעשוי לקרות בתחלואה ב-COVID-19. תרופות סלקטיביות כמו מעכבי JAK עשויות להוביל לתוצאות שונות כתוצאה מעיכוב קסקדת ה-JAK-STAT אשר הינה חלק מרכזי משחרור אינטרפרון מסוג 1. טיפול נוגד דלקת כגון נוגדי IL-6 עשוי גם הוא לסבך את מהלך המחלה.

יש לתת את הדעת על אוכלוסיות הסובלות ממחלות אוטואימוניות או הנוטלים טיפול אימונוסופרסיבי והמועדות שלהם עקב כך להדבק בנגיף ה-SARS-Cov-2 ולפתח תחלואה קשה יותר עקב כך.

אמירה כללית

מגיפת ה-SARS-Cov-2 העלתה חשש בקרב אוכלוסיית המטופלים הסובלים ממחלות אוטואימוניות ומטופלים בתרופות אימונוסופרסיביות. פחד זה גורם למטופלים להפסיק את הטיפול הקבוע שלהם מפחד לחלות בנגיף. אין ספק כי תחלואה ויראלית הינה שכיחה יותר בקרב מטופלים עם מחלה ראומטית למשל, אך חרף ירידה בתפקוד מערכת החיסון תחת טיפול אימונומודולטורי יש לזכור כי מחלה שאינה נמצאת תחת שליטה הינה גורם מנבא ספציפי ורגיש יותר לתחלואה. כך למשל, עליה ב-0.6 יחידות Disease Activity Score עבור RA רואים עליה של 4% בזיהומים בקהילה וב-25% עליה בזיהומים שמצריכים אשפוז. כך גם ב-SLE – חוסר איזון של המחלה מעל 4 באינדקס פעילות המחלה מעלה סיכון לזיהום בקהילה ב-71.5%.

כאמור, חוסר איזון של מחלת רקע אוטואימונית הוא גורם סיכון בפני עצמו לתחלואה ויראלית. על כן קיימת המלצה גורפת לכל המטופלים עבור מחלות אוטואימוניות באימונוסופרסיה ואימונומודולציה – להמשיך את הטיפול הקבוע!

בלוטת התריס

מחלות בבלוטת התריס לא נמצאות בקורלציה גבוהה יותר לתחלואה ויראלית באופן כללי. פעילות בלתי תקינה של בלוטת התריס לא קשורה בתחלואה חמורה יותר בעת זיהום ויראלי.



אין הוכחות שמחלות תריס בלתי מאוזנות גורמות למועדות גבוהה יותר לפתח תחלואה ויראלית. עם זאת, ייתכן כי חולים במחלות תריס בלתי מאוזנות, במיוחד תירוטוקסיקוזיס, עשויים להמצא בסיכון מוגבר לסיבוכים (כגון סערה תריסית) עקב זיהום.

קיימת המלצה חזקה להמשיך את הטיפול הרפואי התרופתי למחלה בבלוטת התריס על מנת להפחית סיכון זה.

תרופות נוגדות בלוטת התריס לא מעלות את הסיכון לזיהום אלא אם גורמות לתופעת לוואי של נייטרופניה שהינה נדירה. לפיכך, מטופלים הנוטלים תרופות אלו לא נחשבים כבעלי סיכון מוגבר לחלות ב-COVID-19 או לפתח תחלואה חמורה יותר לאחר הדבקה. מטופל שחלה ב-COVID-19 יכול להמשיך את הטיפול נוגד בלוטת התריס שלו אלא אם יש נייטרופניה. יש לשים לב כי לימפופניה הינה תופעה שכיחה בקרב חולי COVID-19 ואינה מהווה אינדיקציה להפסקת טיפול בתרופות נוגדות בלוטת התריס.

התסמינים של נייטרופניה עם כאב גרון, כיבים בפה, חום, מחלת דמויית שפעת. אלה יכולים לחפוף לתסמינים של COVID-19 ולכן עשוי להיות קשה מאוד עבור המטפל והמטופל להבדיל בין שתי האבחנות הללו מבחינה קלינית. ההמלצה היא בעת תסמינים אלו העשויים להחשיד לנייטרופניה תחת טיפול בתרופות נוגדות בלוטת התריס היא להפסיק את הטיפול ולבצע ספירת דם מלאה בהקדם שתכלול דיפרנציאל של תאי דם לבנים. כתלות בשיקול הדעת של הרופא המטפל ניתן גם לבצע בדיקה ל-COVID-19. במקרה בו **אין כלל גישה לביצוע בדיקות מעבדה**, ההמלצה היא להפסיק את הטיפול למשך שבוע ולהמשיך אותו אם הסימפטומים חולים. אם הסימפטומים נותרים או מחמירים, או חוזרים כאשר מחזירים את הטיפול התרופתי – יש לפנות באופן דחוף לטיפול רפואי ובמקרה זה ספירת דם הינה חובה.

מעורבות עינית הינה סימפטום קלאסי במחלה בבלוטת התריס המהווה אינדיקציה מוחלטת לטיפול סטרואידלי במינון אימונוסופרסיבי, או לטיפול בתרופות אימונומודולטוריות במינון אימונוסופרסיבי (כגון מיקופנולט מופטיל – cellcept). המטופלים הללו נמצאים בקבוצת סיכון גבוה לתחלואה חמורה עקב COVID-19 ועליהם להשאר בבית ולנהוג בבידוד חברתי. באנגליה, ה-NHS שלח מכתבים לאנשים הידועים כמקבלי טיפול אימונוסופרסיבי וביקש שישארו בבית לתקופה של 12 שבועות מיום קבלת המכתב.

מטופלים שנותחו להסרת בלוטת התריס או טופלו ביוז רדיואקטיבי – אינם נמצאים בסיכון גבוה יותר לחלות ב-COVID-19.

צליאק

עד כה, לא בוצע מחקר ממוקד על צליאק בהקשר של נגיף ה-SARS-Cov-2. צליאק היא מחלה כרונית שמעלה את הסיכון לזיהום בחיידקים פנאומוקוקלים שגורמים לדלקת ריאות וכן בהרפס זוסטר. בנוסף, נראה כי מטופלים עם צליאק שחולים באינפלואנזה נמצאים בסיכון לתחלואה חמורה יותר. כמו כן, התגובה של צליאקים לחיסון להפטיטיס B הינה פחותה משל האוכלוסייה הכללית.

לאור זאת, נראה כי הסיכון של מטופלים החולים בצליאק לסבול מתחלואה קשה יותר בנגיף הוא קטן אך קיים. מטופלים עם צליאק לא נחשבים מדוכאי חיסון אך עשויים להיות יותר פגיעים



לתחלואה אם קיימת מחלה פעילה. אם הצליאק מטופלת היטב, מומחים טוענים שהסיכון של המטופלים הוא דומה לזה של האוכלוסיה הכללית אך יתכן שמעט מוגבר. לכן, מומלץ לאוכלוסיה זו לנהוג בריחוק חברתי ולהשאר בבית.

מה CDC – מחלות אוטואימוניות ו-COVID-19

אנשים מדוכאי חיסון – בין היתר כולל תחלואה אוטואימונית שהטיפול התרופתי בה הוא אימונוסופרסיבי.

הידרוקסיכלורקווין וכלורקווין – ידוע כטיפול אפקטיבי לדלקת פרקים שגרונת, לופוס, פורפיריה קוטנאה טרדה. לא ידוע אם התרופה הזו באמת יעילה ב-COVID-19 והשימוש בה כפרופילקסיס אינו מומלץ כעת עד שיבינו מה ההשפעה במחקרים קליניים. השימוש התדיר שנעשה בעולם בתרופות אלו מייצר מחסור בטיפול זה עבור אנשים שנטלים אותו לאינדיקציות ה"רגילות" של מחלות אוטואימוניות ואוטואינפלמטוריות. יש לנטר את המחסור הזה על מנת שלא יפגע במטופלים.

IBD

הוראה כי הנגיף עובר השלה בצואה בקרב 50% מהמטופלים למשך 5 שבועות לאחר רזולוציה של התסמינים. ל-50% מהמטופלים יש תסמיני GI, ול-18% יש שלשול. למטופל שיש לו IBD ומתחיל לחוות תסמינים שקשורים למערכת העיכול שאינם אופייניים למחלה, כמו בחילות והקאות או חום או URI – לחשוד ב-COVID-19. היו מספר תיאורי מקרים של תסמינים גסטרואינטסטינליים ללא URI.

הסיכון של מטופלים עם IBD להדבק בנגיף שווה לסיכון של האוכלוסיה הכללית. עם זאת, הסיכון לסיבוכים עשוי להיות גבוה יותר אך זה לא הוכח באופן חד משמעי. נכון לעכשיו אוספים נתונים על חולי IBD שנדבקים בנגיף על מנת להסיק מסקנות על השפעת מחלת הבסיס על מהלך המחלה ב-COVID-19. נכון לעכשיו, על בסיס 80 מטופלים שנמצאים במאגר, נראה שהקורס הקליני של המחלה דומה לזה של האוכלוסיה הכללית.

מטופלים עם IBD שמטופלים במינון פרדניזון 20 מג ומעלה – מעלה את הסיכון לחלות וגם להסתבך ב-COVID-19. בדרך כלל, השימוש בפרדניזון ב-IBD נעשה במהלך התלקחות שגם אותה כדאי למנוע, לכן ההמלצה היא להקפיד על משטר טיפולי בתרופות האימונומודולטוריות הרגילות, להוריד מינון של סטרואידים, לא לבצע ניתוחים אלקטיבים או אנדוסקופיות. בעצם, העקרונות הטיפוליים ב-IBD הם כרגיל. לא לשנות טיפול שעובד כדי להמנע מהתלקחות! מטופל שנמצא על סטרואידים במינון גבוה, ננסה לעשות tapering down למינון שלו למתחת ל-20. מטופלים שצריכים לעשות קולונוסקופיה כסקרינינג לסרטן עקב סיכון מוגבר – לא שווה את הסיכון בחשיפה ל-COVID-19 ואפשר לחכות עם זה בינתיים. כמו כן להקפיד על ריחוק חברתי באופן כללי. יש לקחת בחשבון טיפול בסטרס נפשי שיכול להחמיר את מחלת הבסיס וגם להשפיע על המצב הרגשי של המטופלים ללא קשר ל-IBD.

שיוגור



הקהילה הראומטולוגית מייצרת מאגר נתונים כדי למפות גורמי סיכון. כעת אין מספיק מטופלים במאגר כדי להסיק מסקנות. גם המומחים לשיוגרן ממליצים להמשיך טיפול שעובד ולא להפסיק, אבל כן לנסות לצמצם טיפול למינונים שעדיין מצליחים לשמור על איזון המחלה תוך מזעור סיכון של אימונוסופרסיה. יש להוועץ ברופאים המטפלים ולהתייחס לכל מקרה לגופו.

פסוריאזיס

בעבר תוארו מקרים של תחלואה קשה בשפעת החזירים תחת טיפול באדלימומב (anti-TNF). בנוסף, תואר מקרה של מטופל תחת טיפול אימונוסופרסיבי באפליזומב (נוגדן כנגד CD11a) שחלה בשפעת החזירים והפסוריאזיס שלה התלקחה באופן משמעותי. לאחר מעבר לטיפול באינפליקסימב היא נפטרה. על בסיס מקרים אלה ניתן להבין את החשיבות בהערכה חוזרת של הטיפול הכרוני באימונוסופרסיה שמחליש את מערכת החיסון והופך את המטופל פגיע לזיהומים אופורטוניסטים. הטיפולים השכיחים יותר בפסוריאזיס עם PASI מעל 10 הם מטורקסט, ציקלוספורין ונוגדי TNF אלפא. למרות חשיבות הטיפול בפסוריאזיס, יש לשקול עלות מול תועלת בהקשר של סיכון לחלות ב-COVID-19. הטיפול בתרופות הני"ל שם את המטופלים בסיכון גבוה יותר לחלות ולפתח תחלואה קשה עד כדי סכנת חיים. יש לנסות להעביר טיפול למתן טופיקלי ולא סיסטמי, להוריד מינונים או תכיפות מינונים ולהפסיק כל טיפול אימונוסופרסיבי או ביולוגי לאחר חשיפה מאומתת ל-COVID-19 כפי שהומלץ במגפות קודמות.

המלצות נוספות

1. דרגת חשד גבוהה לתסמינים שעשויים להתאים ל-COVID-19
2. שימוש בטלמדיסין או פתיחת מרכזי טיפול נפרדים לאנשים מדוכאי חיסון באופן זמני
3. הפחתת מינונים – באופן כללי בראומטולוגיה זו שאלה, אבל ספציפית בהידרוקסיכלורוקווין בגלל המחסור יש לנסות לצמצם מינון או לרווח מינונים. טיפול ביולוגי – לא מומלץ להוריד מינון כי הסיכון בהתלקחות הוא גבוה יותר ויכול לגרום לתחלואה קשה יותר.
4. חיסונים באנשים עם מחלות אוטואימוניות – אין מספיק מידע כדי לקבל החלטה אם האנשים הללו יוכלו להתחסן. זה מאוד תלוי בחיסון שיפותח.
5. יש גישה למידע על COVID-19 באתר ה-CDC ושם מפרסמים מידע שמתחדש על תתי אוכלוסיות, כולל מחלות אוטואימוניות. כעת יש מיעוט במידע ספציפית על אוכלוסיה זו ודרוש יותר מחקר ואיסוף נתונים.

מקורות:

1. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword?. The Lancet. 2020 Mar 24.
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 2020 Mar 28.
3. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. Dermatologic Therapy. 2020 Mar 11:e13298.



4. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Apr 2.
5. Venerito V, Lopalco G, Iannone F. COVID-19, rheumatic diseases and immunosuppressive drugs: an appeal for medication adherence. *Rheumatology international*. 2020 Mar 30.
6. COVID-19 resources for managing endocrine conditions. Society for Endocrinology
7. Guidance on shielding and protecting people defined on medical grounds as extremely vulnerable from COVID-19. Public Health England. Gov.uk
8. Celiac Disease and Coronavirus (COVID-19). Celiac Disease Foundation.
9. National Briefing with CDC: COVID-19 and Autoimmune Disease. CDC and AARDA.



חלק 4 :

שיטות אבחון



אבחון מעבדתי ל-SARS-CoV-2

ירון כהן תאריך עדכון: 24.3.20

רקע

ב-30 בינואר 2020, הכריז ה-WHO על מצב חירום גלובלי לבריאות הציבור בשל התפרצות של Coronavirus חדש, שמקורו בעיר ווהאן, במחוז הובאי של סין. ב-11 בפברואר, ה-WHO שינו את שם המחלה ל-Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). מעבר מאדם לאדם הוא שיטת ההעברה העיקרית המוערכת ע"י ה-CDC האמריקאי וה-WHO. ההתייצגות הקלינית של מחלת ה-Covid-19 היא מאוד לא ספציפית, וכוללת בתוכה תסמינים נשימתיים, חום, שיעול, קושי נשימתי (Dyspnea) ודלקת ריאות ויראלית. על כן, בדיקות אבחנתיות סגוליות ורגישות לזיהום זה נדרשות על מנת לאבחן את המקרים החשודים, לסקור מטופלים ולבצע מעקב אחר הנגיף. על כן, מכשיר Point-of-care (PoC), כלומר מכשיר מהיר ויעיל מבחינת עלות-תועלת, הוא הכרחי לטיפול ב-Covid-19. המודל של ה-WHO לשליטה בנגיף השפעת מראה את ההשפעה הדרמטית של זיהוי מוקדם של מחלות זיהומיות בשליטה בהתפרצות. [1]

דלקות ריאה ויראליות לרב אינן יוצרות ליחה מוגלתית. בשל כך, מטוש מה-Nasopharynx לרב מהווה את שיטת האיסוף המועדפת של הדגימה לבדיקה. בדיקה זו עלולה לפספס חלק מהזיהומים, ולעתים יש לדגום עמוק יותר על ידי ברונוכוסקופיה. לחילופין, ניתן לבצע בדיקות חוזרות כיוון שעל גבי זמן, הסיכוי ש-SARS-CoV-2 יהיה נוכח ב-Nasal-pharynx עולה. [2]

מספר מקרים אסימפטומטיים של Covid-19 מדווחים בספרות. כך לדוגמא, מתוך 126 גרמנים שנשלחו לגרמניה מוהאן, סין, בתאריך 01/02/2020, כ-114 אנשים היו אסימפטומטיים אך נמצאו להיות חיוביים ל-SARS-CoV-2, מה שמעיד על כך שסקירת חולים המבוססת על תסמינים בלבד אולי אינה יעילה מספיק. [3] ישנן עדויות מצטברות בספרות לכך שהעברה שאינה מתועדת (כלומר: העברה של חולים עם תסמינים קלים או ללא תסמינים בכלל) מהווה חלק משמעותי מההעברה של הוירוס. [4] ידוע גם כי ה-Viral load של חולים אסימפטומטיים עשוי להיות זהה ל-Viral load של חולים סימפטומטיים. [5] יתכן ופיתוח תסמינים במחלה תלוי גורמי סיכון של המטופל, כמו גיל גבוה יותר. [6] מכאן שישנה משמעות קריטית לניבוי החולים שיהיו חולים קלים, וכן למצוא דרך אבחנתית שתסייע בכך. נוסף על כך, יש למפות את האנשים שכבר חלו בעבר כדי לדעת מה פוטנציאל ההעברה שנותר באוכלוסיה.

בסקירה זו נסקור את שיטות הבדיקה השונות, כולל יתרונותיהן וחסרונותיהן.

שיטות

הערה: ישנו דף מתעדכן של כלל החברות המציעות בדיקות ל-SARS-CoV-2 באתר ה-FDA (חלקן מאושרות FDA וחלקן אינן מאושרות) - <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-diagnostic-testing-sars-cov-2>. דף המציע חברות נוספות ואמצעי אבחנה נוספים - <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>.



Table 2. Laboratory techniques for detection of coronaviruses

Method	Characteristics	Test time	Application	Reference
Antigen EIA	Rapid, poor sensitivity, some are CLIA-waived	<30 min	Diagnosis (detection)	33-35
Antigen IFA	Good sensitivity and specificity, subjective interpretation	1 to 4 h	Diagnosis (detection)	36,37
Cell culture	Gold standard, pure culture for further research and development, time consuming	1 to 7 days	Diagnosis (detection, differentiation, typing and characterization) and research	2,6,31,32
Serology	Retrospective, cross-reaction	2 to 8 h	Infection confirmation, epidemiology and research, vaccine evaluation	2,3,40-42
NAAT, monoplex, pan-HCoV	High sensitivity with universal coverage of all species of HCoV	1 to 8 h	Diagnosis (detection), discovery and research	52-54
NAAT, monoplex, specific-HCoV	High sensitivity and specificity for special species, potential quantification	1 to 8 h	Diagnosis (detection, differentiation, and limited typing) and research	69,70
NAAT, multiplex	High sensitivity and specificity, covering other pathogens, FilmArray RP EZ is CLIA-waived	1 to 8 hr	Diagnosis (detection, differentiation, and limited typing) and research	12,55-57
NAAT, POCT	Rapid and safe, good sensitivity and specificity, some are CLIA-waived	15-30 min	Diagnosis (detection and limited differentiation) and research	63,67

Abbreviations: EIA, enzyme immunoassay; IFA, immunofluorescent assay; NAAT, nucleic acid amplification test; CLIA, Clinical Laboratory Improvement Act.

(ממקור [2])

סקירה מלאה של השיטות הקיימות – rRT-PCR, סרולוגיה, בדיקות אנטיגן.

1. (Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) rRT-PCR

כרגע מהווה את שיטת הבדיקה הנבחרת (gold standard) לאבחנת הנגיף במספר פרוטוקולים מעבדתיים שונים, חלקם עדיין בפיתוח.

מידע לגבי פרוטוקולים שונים של ה-WHO נמצא באתר:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>. דוגמה לפרוטוקול [3] -

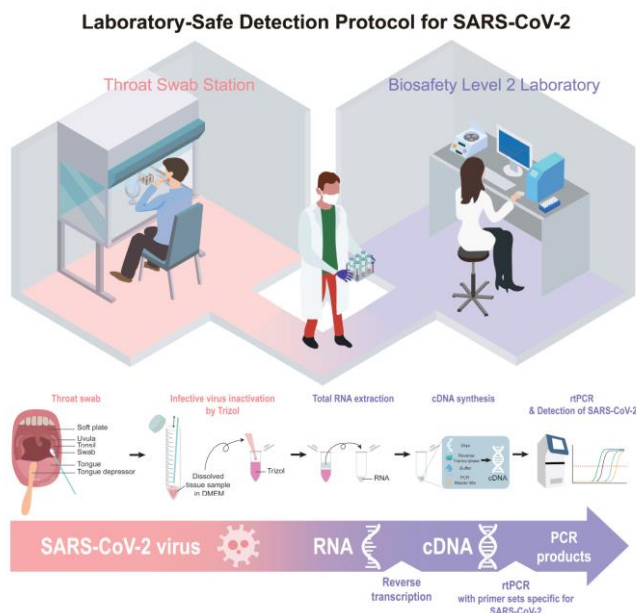


Fig. 2. Schematic diagram of the low-cost, laboratory-safe protocol for SARS-CoV-2.

• פרוטוקול⁹

⁹ פירוט נוסף, כולל ריאגנטים רבים, ניתן למצוא באתר ה-CDC - <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html>



- שימוש בריאגנטים ומטושים יעודיים (ב-CDC - של חברת BioSearch או Integrated DNA Technologies). הדגימה נלקחת מה-Nasopharynx ו/או מהליחה והגרונן. ה-CDC ממליץ לבצע את הבדיקה לפחות מה-Nasopharynx.
- הפקת RNA (ע"י חומרים ללא נוקלאזות) והפיכתו ל-cDNA ע"י אנזים יעודי.
- הרצת תהליך ה-RT-PCR עם דגימת ביקורת (ה-CDC מציעים Human Specimen Control משלהם).

● **ביקורות**¹⁰

- **ביקורת שלילית** נדרשת בכל אחת מהבדיקות כדי לצמצם את האופציה של זיהום הבדיקה ע"י הנגיף (לדוגמה באריזות הבדיקה).
- **ביקורת חיובית** נדרשת על מנת לוודא שהבדיקה נעשית כמתוכנן ועל כן נמצאת בשימוש בכל בדיקה בריכוז של 50 העתקים למיקרוליטר.
- ביקורת פנימית (Internal control) כנגד RNase P נדרשת על מנת לוודא שחומצות גרעין נוכחות בכל בדיקה.
- Negative Extraction Control - בדיקה שלילית בעבר של מטופל. תפקידה לוודא האם התרחשה קונטמינציה של הציוד במעבדה.

● **רגישות וספציפיות**¹¹

- **רגישות** – הרגישות נעה בין 66-80% על סמך הנחות שונות שנעשות בבחירת המטופלים. בקרב מטופלים עם חשד ל-COVID-19 ו-PCR ראשוני שלילי, ה-PCR החוזר היה חיובי בכ-15/64 מטופלים (23%). הדבר מעיד על רגישות של מתחת ל-80%. המעבר מ-PCR שלילי לחיובי אורך מספר ימים, כאשר CT יכול להראות סימנים של המחלה עוד טרם הפיכתו של ה-PCR לחיובי. [7]

▪ **המשמעות**: הרגישות היא סביב 75%, אך tRT-PCR שלילי אינו שולל COVID-19. לכן, אם החשד עודנו גבוה יש לנהוג במדיניות של בידוד ובדיקה חוזרת מספר ימים לאחר מכן.

- מחקר שפורסם ב-*JAMA* סקר את רגישות הבדיקה כתלות בחומר הדגימה. במחקר נאספו כ-1070 דגימות נאספו מ-205 מטופלים עם COVID-19. הסף המעבדתי שנבחר לאבחנה חיובית הוא 40 הרצות של המכשיר.

ב-Bronchoalveolar lavage (BAL) הודגם זיהוי של הנגיף ב-93% מהמקרים (14/15 דגימות), לאחריו ליחה עם 72% זיהוי (72/104 דגימות), דגימות מהאף עם 63% זיהוי (5/8 דגימות), דגימות מה-Pharynx עם 32% זיהוי (126/398 דגימות), צואה עם 29% זיהוי (44/153 דגימות) ודם עם 1% זיהוי (3/307), ללא זיהוי הנגיף בשתן (ראה טבלה לקמן). [8]

המחקר יכול להצביע על כך שבדיקה משולבת מעלה את רגישות האבחנה ובכך מסייעת בזיהוי מדויק שכן יתכן שרגישות הבדיקה היא מוגבלת שלא דרך BAL.

¹⁰ פירוט נוסף, כולל ריאגנטים מדויקים - <https://www.fda.gov/media/136151/download>

¹¹ ראה 2



המחקר מוגבל שכן על אף התאמה אפידמיולוגית (נוכחות הנבדקים במחוז הובאי בזמן ההתפרצות) לאו דווקא כל המשתתפים נדבקו במחלה.

Table. Detection Results of Clinical Specimens by Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

Specimens and values	Bronchoalveolar lavage fluid (n = 15)	Fibrobronchoscope brush biopsy (n = 13)	Sputum (n = 104)	Nasal swabs (n = 8)	Pharyngeal swabs (n = 398)	Feces (n = 153)	Blood (n = 307)	Urine (n = 72)
Positive test result, No. (%)	14 (93)	6 (46)	75 (72)	5 (63)	126 (32)	44 (29)	3 (1)	0
Cycle threshold, mean (SD)	31.1 (3.0)	33.8 (3.9)	31.1 (5.2)	24.3 (8.6)	32.1 (4.2)	31.4 (5.1)	34.6 (0.7)	ND
Range	26.4-36.2	26.9-36.8	18.4-38.8	16.9-38.4	20.8-38.6	22.3-38.4	34.1-35.4	
95% CI	28.9-33.2	29.8-37.9	29.3-33.0	13.7-35.0	31.2-33.1	29.4-33.5	0.0-36.4	

Abbreviation: ND, no data.

[8] *rRT PCR מחולים מאומתים מדגימות שונות*

- חולה מס' 12 בוואהן, סין, נבדק כ-3 פעמים טרם אשפוזו ב-30 בינואר 2020 עם rRT-PCR ל-COVID-19. כל הבדיקות היו שליליות ל-SARS-CoV-2 אך חיוביות ל-Influenza A. בזמן האשפוז, המטופל הונסם וב-Bronchoalveolar lavage הדגימה ל-SARS-CoV-2 הייתה חיובית. [9]
- ישנן דרכים להגביר את הרגישות במחיר של פגיעה בספציפיות לצורך בדיקת חולים אסימפטומטיים ושלילת היותם נשאים לנגיף. כך לדוגמה אפשר להשתמש ב-SYBR-Green ולא ב-Taqman הנחשב מדויק יותר, על מנת לאבחן את הנגיף. [3]
- יתכן כי רגישות הבדיקה עולה עם הזמן כיוון שהנגיף מצטבר ב-Nasopharynx, אך לא ברור מתי מגיע ה-Peak. ישנו מחקר שהראה שבבדיקה עצמית של הרוק כ-11/12 נבדקים שהיה ידוע שחיוביים למחלה הראו תוצאה חיובית לנגיף, עם Viral load שעם הזמן לאחר מכן ירד בכמותו [10].
- **ספציפיות** - המידע מראה של-Assay של ה-CDC אין תגובתיות עם מחוללי מחלה נשימתיים אחרים, ביניהם Human Coronavirus שאינו SARS-CoV-2. ניתן להסיק מכך שהבדיקה סגולית ביותר אך ללא שיעור מדויק ידוע.
- ראוי לציין כי ישנם אלגוריתמים בהם נעשית בדיקה אחת רגישה ובדיקה שניה סגולית. כך לדוגמה באלגוריתם על שם Charité (ברלין, גרמניה) הבדיקה הראשונית בודקת RT-PCR בשתי בדיקות שונות לגנים של התת-סוג Sarbecovirus (המכיל בתוכו SARS-CoV, SARS-CoV-2, Bat-associated betacoronaviruses). לאחר מכן מתבצעת בדיקה סגולית ל-SARS-CoV-2. [2]
- **מי משתמש בשיטה?** השיטה מהווה את ה-Gold standard לאבחנה בכל מדינות העולם (על אף הרגישות המדווחת לעיל) וכמות הבדיקות לנפש מוערכת כגורם חשוב בבלימת התפשטות המחלה. ישראל נמצאת במקום ה-21 בעולם ביכולת הבדיקות נכון לתאריך 20.3 (אך בהשוואה לנתונים של 18.3).¹²
- **עלויות ומהירות הבדיקה** – באתר ה-FDA ניתן למצוא מספר פרוטוקולים ברי שימוש ואת מהירותן (חלקן עדיין אינן מאושרות FDA, אך מאושרות לשימוש בחירום).¹³ ראוי לציין כי כמות

¹² באתר <https://ourworldindata.org/covid-testing>

¹³ עוד מידע - <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#coronavirus2019>



הערכות נוספת מיום ליום, כאשר ב-20.3 נוספה ערכה בשם Xpert של חברת Cepheid, שע"פ הדיווחים מסוגלת לבצע את הבדיקה ב-45 דקות.

- **בטיחות** - חלק מהעיבודים מבוצעים אוטומטית ובחלק מהבדיקות יש לבצע את תהליך מיצוי ה-RNA עצמאית. על מנת למנוע הדבקה בוירוס ניתן להשתמש בחומרים המכילים Phenol, ובכך לבצע אינאקטיבציה של הוירוס. [3] ה-WHO ממליץ שה-RNA Extraction יעשה ב-Biosafety cabinet של רמה BSL-2 או מוסד אקוויולנטי לה. ¹⁴
- **זמן הבדיקה** – נע בין שעות-ימים כתלות בבדיקה.
 - חלק ניכר מן הזמן לביצוע הבדיקה נובע מזמן הבאת הדגימות למעבדה. [1]
- **מתי אדם נחשב "מזוהה" מהנגיף?** ישנם דיווחים על חולים שנמצאו חיוביים בבדיקת rRT-PCR גם לאחר שחרורם מבית החולים [11]. הפרקטיקה הנהוגה כיום היא ביצוע סדרת בדיקות עוקבות בהפרש של כמה ימים במהלך המחלה (לדוגמא כל 3 ימים) ומהרגע שהתקבלה בדיקה שלילית – מבצעים בדיקה יומית עד החלטה על שחרור.
 - המידע המתועד סביב נושא זה אינו חד משמעי. כך לדוגמא, לא ברור האם תופעה של **Recurrence** או **Reinfection** היא אפשרית עבור הוירוס. ישנם תיאורים אנקדוטליים של חולים אשר לאחר שחרורם מבית החולים פיתחו חום מחודש ו-PCR חיובי (לאחר דגימה חיובית). עם זאת, לא ידוע האם מדובר בתגובה דלקתית ללא קורלציה ל-Viral load, בזיהום מחודש, בזיהום חידקי המתלבש על הזיהום הנגיפי, בשחרור מוקדם מדי מהאשפוז או שמא בתוצאת False negative טרם השחרור. חלק מן החוקרים בסין אף ממליצים לבצע בידוד בית ומעקב PCR עד שבועיים לאחר השחרור. [12]
 - ב-MERS-CoV וב-SARS-CoV, ה-Peak של ה-Viral load בדגימות מה-Upper respiratory tract מגיע לאחר שבוע ו-7-10 ימים בהתאמה, בעוד בחולים קשים, בדגימות מה-Lower respiratory tract מגיע לאחר 2-3 שבועות ב-2 המקרים. [2] עובדה זו יכולה לרמוז על כך שבהיעדר בדיקות מדויקות מה-Lower respiratory tract (כפי שהודגם גם לעיל מהמחקר מ-JAMA [8]), בדיקות שליליות אינן בהכרח מראות שהמטופל הבריא.
- **ישנן שיטות נוספות בפיתוח** אך הביסוס בספרות עבורן בהקשר למחלת ה-COVID-19 הוא חסר. כך, לדוגמא, שיטת ה-RT-LAMP-NBS (reverse transcription loop-mediated isothermal) coupled with nanoparticles-based biosensor (NBS) assay – נמצאה במאמר ללא Peer-review כבדיקה רגישה ביותר וסגולית לנגיף (לטענת כותבי המחקר – כ-100% ו-100% בהתאמה), בבדיקה שאורכת דקות-שעות. [13]
 - **LAMP-rRT-PCR** מדווח כרגיש וסגולי ביותר, פשוט לביצוע (יכול להתבצע אף עם אמבט מים חמים ועל כן נגיש) ואף מהיר (אורך כשעה), בזיהוי של נגיף השפעת (Influenza) וכן של נגיף הגורם לשלשול (Human Norovirus). [1] יתכן ויש לו מקום בזיהוי נגיף ה-SARS-CoV-2, אך אין לכך ניסויים מבוקרים בספרות.

¹⁴ מידע נוסף - <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>



Table 2. Comparison between PCR and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) reactions [37,40–42].

PCR	LAMP
Thermal cycling (Multiple heating and cooling cycle; hence, bulky and cumbersome).	Isothermal and continuous amplification (Smaller, simpler, hence portable).
Always requires sample concentration and preparation (Time-consuming).	For virus detection, for example, influenza [40] or human norovirus, LAMP assay offers one-step detection [41]. Sample preparation steps are simplified.
Multiple protocols (Complicated and requires a skilled technician).	Single protocol (Faster).
Inhibitors hinder the reaction.	Tolerate inhibitors and more stable.
Diagnostic sensitivity (95%) is currently reported lower than LAMP [33,41,42].	Diagnostic sensitivity > 95%.
Established technique.	Applications using LAMP assays are being explored.

(ממקור [1])

2. סרולוגיה

בדיקות סרולוגיות לרב אינן בשימוש לאבחנת נגיפי קורונה אנושיים (Human Coronaviruses) בשל היעדר ריאגנטים מסחריים. עם זאת, לבדיקות סרולוגיות יש חשיבות בזיהוי אפידמיולוגי של נגיפי קורונה אנושיים מתפתחים, לרבות עומס המחלה ואיתור מקרים אסימפטומטיים. [2] הסרולוגיה מראה את התפתחות התגובה החיסונית לנגיף רטרוספקטיבית.

בדיקות סרולוגיות היו חשובות ביותר באבחנה של Human Coronaviruses מתפתחים כמו SARS-CoV ו-MERS-CoV. [14] [2] מחקר חדש הראה כי IgM ו-IgG הופיעו כ-5 ימים לאחר תחילת המחלה ב-39 מטופלים עם זיהום של SARS-CoV-2. [15] בסין אושרו באופן דחוף כ-6 מכונות סרולוגיה על ידי ה-National Medical Products Administration (NMPA) עד 12 במרץ, 2020. [2], שיטות אלו מפורטות בטבלה בנספח א'.

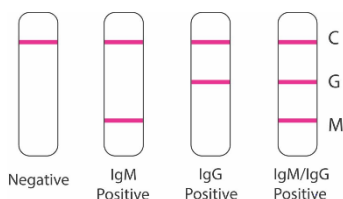
- במחקר שטרם עבר Peer-review של Woelfel et al נמצא כי לאחר 3-6 ימים אין נוגדנים ל-IgG ו-IgM (בסתירה לאמור לעיל), ולאחר שבועיים נמצאים נוגדנים ללא קורלציה בין טיטר הנוגדנים לקליניקה (כאשר IgM אינו עולה מוקדם באופן משמעותי בהשוואה ל-IgG). [16]
- מחקר נוסף שטרם עבר Peer-review של OKBA et al הראה Seroconversion בימים 13-21 מהופעת התסמינים בכ-3 חולים קשים, ומצא כי בדיקת נוגדני IgG כנגד חלבון S1 ספציפי לאבחנה סרולוגית של SARS-CoV-2 אך גם ל-SARS-CoV (בניגוד לחלבון S2 שקיים גם ב-Coronaviruses אחרים), וכן נמצא כי נוגדנים מסוג IgA הם רגישים יותר. מסקנת המחקר היא ש-Kit שיבדוק נוגדנים לחלבוני מעטפת אימונוגנייים של Coronavirus - חלבוני S1, RBD וקצה N של S1, יכול לסייע ב-Screening לאוכלוסייה. [17]
- **COVID-19 IgM/IgG Rapid test** של חברת **Biomedomics**¹⁵ [18] - מבחן המבוסס על Lateral Flow immunoassays לאבחון זיהום ב-SARS-CoV-2 שנעשה בו שימוש על ידי ה-Chinese CDC. הבדיקה מזהה IgM (מוקדם) ו-IgG (מאוחר) דרך דקירה באצבע בדם קפילרי או ורידי, בסרום או בפלזמה, ובכך מאפשרת סקירה מיידית של נשאים אסימפטומטיים. הטסט הוא מהיר (15 דקות לבדיקה) ולדברי החברה גם מדויק (עובר ולידציה עם PCR). עם זאת, הבדיקה טרם עברה Review של ה-FDA, ותוצאות שליליות שלה אינן שוללות זיהום ב-SARS-CoV-2 ומומלץ גם על ידי היצרן להשלים PCR. הבדיקה אינה ספציפית ל-COVID-19 לדברי החברה

¹⁵ מבוסס על האתר הרשמי של החברה, ומאמר מטעם (מצוטט במקורות – מקור [17]) - <https://www.biomedomics.com/products/infectious-disease/covid-19-rt/>



ויכול להיווצר מצב חיובי כוזב (False positive) בגלל זיהום נוכחי או בעבר בזנים אחרים של Coronavirus שאינם SARS-CoV-2.

- **רגישות וספציפיות:** ביצעו 525 בדיקות על מקרים -397 עם PCR חיובי ידוע למחלה, 128 שליליים. 352 מתוך 397 התקבלו כחיוביים (רגישות של 88.66%). 12/128 אנשים עם PCR שלילי היו חיוביים (ספציפיות של 90.63%).
- השיטה מתבססת על השקעת הנוגדנים על ידי S2, ה-Spike domain – במחקר של OBKA et al ועמיתיו [16] **הראו שחלבון זה אינו ספציפי ל-SARS-CoV-2 אלא ל-Coronaviruses רבים, ובכך השיטה תאורטית אמורה להיות ספציפית פחות.** ישנו מקום לבחון את הערכה מחדש.



3. Rapid Antigen Testing

מבחנים אלו צפויים תאורטית לספק יתרון של זמן מהיר עד לתוצאות וכן עלות נמוכה, אך סביר שיאופיינו **ברגישות נמוכה** בהתבסס על הידע מוירוסי השפעת (Influenza). [2] במאמר שטרם עבר Peer-review של Diao et al, נמצא כי Fluorescence immunochemical assay הוא מהיר, מדויק ופשוט בזיהוי של ה-Nucleocapsid protein של SARS-CoV-2 ב-Nasopharyngeal swab לאבחנת Covid-19. במחקר זה נמצא האנטיגן גם בשתן בניגוד לשתן שנבדק ב-rRT-PCR כאמור לעיל. הפצינט שזוהה עם זמן המחלה הנמוך ביותר היה כ-3 ימים לאחר הופעת החום. [19] שילוב של Colloidal gold-labeled immunoglobulin G (IgG) כריאגנט יכול להעלות את הרגישות של Rapid antigen tests לוירוסים נשימתיים, כפי שהודגם בנגיף השפעת (Influenza) [2]

- **רגישות וסגוליות:** תלוי ב-Kit. בדוגמא לעיל מדובר ברגישות שתלויה ב-Viral load (כאשר הוירוס מגלה במתחת ל-40 הרצות של ה-rRT-PCR – רגישות של 68% וסגוליות של 100%, וכאשר הוירוס מתגלה לאחר 30 הרצות ומטה - רגישות של 98%, סגוליות של 100%. [19]
- ישנם פיתוחים רבים בתחום. כך לדוגמא, ישנה בדיקת Lateral flow test בפיתוח על ידי חברת Sona nanotech - <https://sonanano.com/sona-develops-rapid-screening-test-for-coronavirus/>
- **זיהוי חלבון נוקלאוקספידי (NP) לאבחון מהיר** – ה-NP הוא אחד מהאנטיגנים הבולטים והנפוצים ביותר על-פני נגיף הקורונה והוא האנטיגן ש"נושר" מהנגיף בכמות הגדולה ביותר במהלך הזיהום. מאפיין זה הפך אותו למטרה מולקולרית אבחנתית חשובה. בעת התפרצות ה-SARS-CoV, בדיקת אנטיגן NP שמשה לזיהוי סרולוגי מוקדם של ההדבקה בנגיף. יתר על כן ה-NP הוא אזור גנומי שמור אבולוציונית עם רצף זהה לזה של ה-SARS-CoV ב-96%. [20] בסקירה של מספר שיטות בדיקה אפשריות ל-SARS-CoV-2 שנערכה על ידי חוקרי ה-CDC עבור דגימה מחולה COVID-19 מאומת, היותו של NP אתר שמור גנטית המבוטא ביתר מצביעה בעיניהם על כך שאותם ריאגנטים ששמשו לבדיקות SARS-CoV דאז יכולות לשמש לאיתור זיהום ב-SARS-CoV-2 כעת. יתר על כן הם הדגימו קרוס-ריאקטיביות זו במחקר זה בעצמם. יתכן, אם כן, שהחלבון יכול לשמש לאבחנה של נגיף ה-SARS-CoV-2 בקורס-ריאקטיביות עם SARS שכרגע אינו נפוץ. [21]



Table 3. Diagnostic devices cleared in China for laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 infections

Registration number	Manufacturer	Date registered	Specimen type	Principle and method	Instrument	Targets	Remarks
20203400057	Shanghai ZJ Bio-Tech	January 26, 2020	Sputum, BAL, NPS	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab, E, N	LOD: 1000 copies/ml
20203400058	Shanghai GeneDx Biotech	January 26, 2020	Sputum, pharyngeal swab	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab, N	
20203400060	BGI Biotech (Wuhan)	January 26, 2020	BAL, pharyngeal swab	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab	Single target
20203400061	MGI Tech	January 26, 2020	Undefined	NGS	Genetic sequencer (DNBSEQ-T7)	Microbial DNA and RNA including SARS-CoV-2 genome	
20203400063	Da An Gene	January 28, 2020	Pharyngeal swab, sputum	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab, N and IC	LOD, 500 copies/ml
20203400064	Sansure Biotech	January 28, 2020	NPS, BAL	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab, N, IC	LOD, 200 copies/ml; One-step RNA with 10 min specimen pretreatment
20203400065	Shanghai BioGerm Medical Biotech	January 31, 2020	NPS, OPS, sputum	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab, N	
20203400176	Wongfo Biotech	February 22, 2020	Serum, plasma, whole blood	Immune colloidal gold technique	Not needed	Antibody against SARS-CoV-2	
20203400177	Innovita Biological Technology	February 22, 2020	Serum, plasma	Immune colloidal gold technique	Not needed	IgM/IgG antibody against SARS-CoV-2	
20203400178	CapitalBio (Chengdu)	February 22, 2020	NPS	Isothermal amplification and microarray	RTisochip™-A (20173401354)	S, N and IC. Also covers Flu A (universal, H1N1, H3N2), Flu B and RSV	LOD, 50 copies/reaction; Total TAT, 1.5 hours
20203400179	Beijing Applied Biological Technologies (X-ABT)	February 27, 2020	Sputum, NPS	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab, N, E, IC	LOD, 200 copies/ml; TAT, 90 min
20203400182	Bioscience (Chongqing)	March 1, 2020	Serum	Magnetic Particle Chemiluminescence	Automated magnetic analyzer: Axceed 260	IgM antibody against SARS-CoV-2	
20203400183	Bioscience (Chongqing)	March 1, 2020	Serum	Magnetic Particle	Automated magnetic analyzer: Axceed 260	IgG antibody against	
				Chemiluminescence		SARS-CoV-2	
20203400184	Maccura Biotechnology	March 1, 2020	Pharyngeal swab, sputum	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab, N, E	
20203400198	Xiamen Wantai Kairui Biotechnology	March 6, 2020	Serum, plasma	Chemiluminescence immunoassay	Caris 200 Automatic Chemiluminescence Analyzer	Total antibody (IgM, IgG and IgA) against SARS-CoV-2	TAT, 29 minutes; Throughput, 400 tests/hour; Sensitivity, 94.8%; Specificity, 99.7%
20203400199	Guangdong Hecin-Scientific	March 11, 2020	Serum, plasma	Immune colloidal gold technique	Not needed	IgM antibody against SARS-CoV-2	
20203400212	Wuhan Easydiagnosis Biomedicine	March 12, 2020	NPS, OPS, sputum	Fluorescence RT-PCR	Real-time thermocycler, e.g., ABI 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument	ORF1ab, N	

Abbreviations: LOD, limit of detection; TAT, turnaround time; NPS, nasopharyngeal swabs; OPS, oropharyngeal swabs; BAL, bronchoalveolar lavage; NGS, next generation sequencing; Flu, influenza; RSV, respiratory syncytial virus.



עמוד 111 מתוך 159



שיטה	דרך	יתרונות	חסרונות	נסיון בעולם	עלות ומהירות האבחנה	נתוני תוקף	הערות
RT-PCR	<ol style="list-style-type: none"> דגימת Nasopharynx (\pm) (ליחה) ע"י מטושים ייעודיים מיצוי RNA בצורה בטוחה (אוטומטית/עצמאי) והפיתו ל-cDNA אמפליפיקציה (Cut-off מקובל ברב ה-Kits – 40 הרצות) 	<ul style="list-style-type: none"> מהווה את ה-Gold standard מתוקף ישנן ערכות רבות הניתנות לרכישה מתפתחות ערכות Point of care המתאימות לשימוש בקהילה 	<ul style="list-style-type: none"> יקר אורך זמן רב (חלק ניכר עקב זמן הבאת הדגימה למעבדה היעודית) יתכנו שלילים כוזבים ערכות שאינן אוטומטיות (דורשות מיצוי RNA עצמאי) יכולות לסכן את עובד המעבדה טרם מבוססת הדרך לדעת בוודאות שמטופל החלים ואינו יכול להדביק את סביבתו 	<p>מהווה שיטת הבדיקה העיקרית בכל העולם למחלה.</p>	<p>עלות גבוהה (ערכות מתומחרות במאות דולרים), כל בדיקה בצה"ל: 60 ₪.</p> <p>מהירות האבחנה – שעות-ימים (כתלות בהבאת הדגימה למקום הרלוונטי). אופציות Point of care יכולות לקחת עשרות דקות בלבד.</p>	<p>רגישות - פחות מ-80%, סביב 75%. בדיקה שלילית אינה שוללת את המחלה. ככה"נ הרגישות עולה מתחילת המחלה בשל התיישבות הנגיף ב-Nasopharynx.</p> <p>ספציפיות - ככה"נ קרובה ל-100%.</p>	<p>- אתר ה-FDA, ה- WHO וה-CDC מפרטים ערכות ספציפיות לשימוש, מתעדכנים בזמן אמת - ישנן שיטות PCR ספציפיות, נגישות ומהירות יותר (Point of care) בפיתוח.</p>
סרילוינה	בדיקת נוכחות נוגדנים (IgA, IgG) או (IgM) בדם	<ul style="list-style-type: none"> נותן תמונת מצב לגבי חולים אסימפטומטיים/שחוו תסמינים קלים, שככה"נ מהווים וקטור העברה 	<ul style="list-style-type: none"> אינו מדויק דיו כמו PCR (המחקרים מושווים מלכתחילה ל-PCR) 	<p>כרגע נעשה בעיקר בסין, ואושר מתוקף</p>	<p>עלות נמוכה בערכות הקיימות. בחלק מהערכות אבחנה מהירה</p>	<p><u>לא קיימים Kits מסחריים רבים.</u> הדוגמא ב-Chinese CDC היא ה-Kit של Biomedomics, לטענת</p>	<p>Covid-19 rapid test של Biomedomics – שיטה מהירה (15 דקות) אך אמינותה טרם</p>



<p>נבדקה היטב על ידי גופים נוספים מלבד החברה. - דפוס עליית הנוגדנים המדויק טרם בוסס בספרות, אך הנוגדנים מופיעים <u>אן</u> לאחר מספר ימים <u>אן</u> מספר שבועות. - יתכן ואין קשר בין טיטר נוגדנים לקליניקה.</p>	<p>החברה – רגישות של ~88%, ספציפיות ~90% (בהשוואה ל-PCR)</p>	<p>(15 דקות) עד 8 שעות (בבדיקות סרולוגיה רגילות).</p>	<p>תקנות חירום.</p>	<ul style="list-style-type: none"> אינה מהווה בדיקת Gold standard (בדיקה שלילית עדיין מצריכה PCR בחשד קליני מספק) שיטה שלא נחקרה דיה טרם ידוע מה משמעות הנוגדנים במלואה והאם מונעים Reinfection בבירור. 	<p>משמעותי, וככה"נ לא יחלו מחדש.</p> <ul style="list-style-type: none"> מאפשר בידוד סלקטיבי של האנשים הרלוונטים. בדיקה יחסית בטוחה כיוון שפשוטה לביצוע ועל כן עם ציוד מגן מספק הסיכון להידבקות בוירוס הוא נמוך. 		
<p>בשילוב עם ריאגנט IgG יכול להעלות רגישות.</p>	<p>טרם נקבעו בצורה ברורה. עם זאת ידוע מה-SARS-CoV-2 ששיטה זו יכולה להיות יעילה באבחנת הנגיף.</p>	<p>עלות נמוכה ביותר, אבחנה מהירה (דקות)</p>	<p>ישנן מספר חברות שאושרו <u>בעיקר בסין</u>.</p>	<p>מחקרים בנגיף השפעת הראו ששיטה זו אינה רגישה דיה, כרגע השיטה אינה מתוקפת היטב עבור SARS-CoV-2</p>	<p>זול ומהיר</p>	<p>דגימה של המטופל (מה- Nasopharynx לדוגמא) עוברת מיצוי/נזרעת על מנת לראות תגובה (למשל במכשיר ELISA)</p>	<p>אנטיגן</p>

נספח ב' – טבלת סיכום והשוואה בין השיטות



עמוד 114 מתוך 159



- [1]. Nguyen, T., Duong Bang, D., & Wolff, A. (2020). 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. *Micromachines*, 11(3), 306.
- [2]. Michael J. Loeffelholz & Yi-Wei Tang (2020) Laboratory Diagnosis of Emerging Human Coronavirus Infections — The State of the Art, *Emerging Microbes & Infections*, DOI: [10.1080/22221751.2020.1745095](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095)
- [3]. Won, J., Lee, S., Park, M., Kim, T. Y., Park, M. G., Choi, B. Y., ... & Lee, C. J. (2020). Development of a Laboratory-safe and Low-cost Detection Protocol for SARS-CoV-2 of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
- [4]. Li, R., Pei, S., Chen, B., Song, Y., Zhang, T., Yang, W., & Shaman, J. (2020). Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*.
- [5]. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... & Guo, Q. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*.
- [6]. Wu, J.T., Leung, K., Bushman, M. *et al.* Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>
- [7]. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... & Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RRT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 200642.
- [8]. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*.
- [9]. Han, Y., & Yang, H. (2020). The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *Journal of Medical Virology*.
- [10]. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, Lung DC. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Feb 12.
- [11]. Lan, L., Xu, D., Ye, G., Xia, C., Wang, S., Li, Y., & Xu, H. (2020). Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *Jama*.
- [12]. Zhou, L., Liu, K., & Liu, H. G. (2020). Cause analysis and treatment strategies of "recurrence" with novel coronavirus pneumonia (covid-19) patients after discharge from hospital. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiche he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43, E028.
- [13]. Zhu, X., Wang, X., Han, L., Chen, T., Wang, L., Li, H., ... Wang, Y. (2020). Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with nanoparticles-based biosensor for diagnosis of COVID-19. *MedRxiv*, 2020.03.17.20037796. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037796>
- [14]. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*. 2003 May 15; 348(20):1953-66.
- [15]. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, Wang YY, Xiao GF, Yan B, Shi ZL, Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*. 2020 Jan 1; 9(1): 386-9.



- [16]. Woelfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Mueller, M. A., ... Wendtner, C. (2020). Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *MedRxiv*, 2020.03.05.20030502.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>
- [17]. OKBA, N. M. A., Muller, M. A., Li, W., Wang, C., GeurtsvanKessel, C. H., Corman, V. M., ... Haagmans, B. L. (2020). SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020.03.18.20038059.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>
- [18]. Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., ... & Zhang, Y. (2020). Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *Journal of medical virology*.
- [19]. Diao, B., Wen, K., Chen, J., Liu, Y., Yuan, Z., Han, C., ... Wu, Y. (2020). Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *MedRxiv*, 2020.03.07.20032524.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032524>
- [20]. Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., & Cheng, F. (2020). Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery*, 8(1), 1-18.
- [21]. Harcourt, J., Tamin, A., Lu, X., Kamili, S., Sakthivel, S. K., Murray, J., ... & Li, Y. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Patient with 2019 Novel Coronavirus Disease, United States. *Emerging infectious diseases*, 26(6).



קבוצה	ממצא	כמות יחסית מהחולים	גורם פרוגנוסטי	הערות
שורות הדם	לימפוציטופניה (ספירת לימפוציטים – פחות מ- 1500 ל- mm^3)	83.2% באשפוז - 80.4% בחולים לא קשים, 96.1% בחולים קשים [1]	כן [1,2] פחות מ- $1.045 \times 10^9/\text{L}$ עם רגישות מקסימלית של 95.24% וסגוליות של 91.3% [2] לניבוי מחלה קשה	יכול להיות בשל חסר בתאי $\text{CD}3+$, $\text{CD}4+$, $\text{CD}8+$ [2]. היום שבו לימפוציטופניה מופיעה מהופעת התסמינים בצורה שמנבאת פרוגנוזה נמצא במחקר אחד כיום 3 למחלה [6] ההבדל נותר יציב משך כל מהלך המחלה ולכן המדד נחשב במחקר זה להיות אמין כמדד להחמרת המטופל. [6] במחקר הזה גם נמצא כי מדד זה הוא המדד היחיד שמנבא היטב מטופלים שיהיו מטופלים בינוניים מול קשים [6]. לימפוציטופניה נמצאה כגורם סיכון לפיתוח ARDS במחקר רטרוספקטיבי ב-201 חולים מסין. [19]
	נויטרופיליה		נמצא יותר בחולים קשים כבר באשפוז [2]	מחקר רטרוספקטיבי ב-201 חולים מסין הראה HR של 1.08 (עם רווח סמך 95% של 1.01-1.18) לתמותה בחולים עם נויטרופיליה [19]
	מונוציטופניה		נמצא יותר בחולים קשים כבר באשפוז [2]	
	תרומבוציטופניה (ספירת טסיות – פחות מ- 150,000 ל- mm^3)	36.2% באשפוז 31.6% בחולים לא קשים ו- 57.7% בחולים קשים. [1]	מטה-אנליזה מצאה שקשור במחלה קשה יותר, עם OR של 5.1 ברוח סמך 95% של 1.8-	מנגנון ככה"נ מולטיפקטוריאלי - יתכן מרכיב של DIC, תתכן פגיעה במח העצם באופן ישיר על ידי Coronavirus [5]



קבוצה	ממצא	כמות יחסית מהחולים	גורם פרוגנוסטי	הערות
			14.6. עם זאת – <u>הטרונגניות גבוהה ביותר.</u> [5]	
	המוגלובין	ערך המוגלובין יציב [1]	לא ידוע	
תפקודי קרישה	D-dimer מוגבר (מעל 0.5 מ"ג/ליטר)	46.4% מהמאושפזים, 43.2% מהלא קשים ו- 59.6% מהקשים [1]	נמצא יותר בחולים קשים כבר באשפוז [2]	נמצא מוגבר בחולים שפיתחו לאחר מכן ARDS [19] יתכן כי יש קשר גם לערך ה-D-Dimer. במחקר על 94 פציינטים, נמצא כי ערכי ה-D-Dimer (ב-מ"ג/ליטר) של פציינטים קשים וקריטיים היו 19.11 ו-20.04 בממוצע בהתאמה, אל מול 2.14 בחולים רגילים. [20]
	Prothrombin time מוגבר	מעל 40% מהמקרים	יתכן ומנבא פיתוח ARDS, לא נמצא בקשר סטטיסטי טוב לתמותה [19]	מופיע <u>בכל</u> מהלך המחלה (גם בחולים קלים וגם בקשים) [2] נמצא בקשר לחולים שפיתחו לאחר מכן ARDS [19]
סמני דלקת	C reactive protein מוגבר	60.7% באשפוז, 56.4% בחולים לא קשים ו-81.5% בחולים קשים. [1] במחקר אחר מוגבר ב-44.6% מהמקרים [14]	נמצא יותר בחולים קשים כבר באשפוז [2], ובקורלציה ל-LDH גבוהה [2]. הופעה בשלב מוקדם במהלך המחלה של עלייה בערך ה-CRP יכולה לרמז על חומרת המחלה [2114],	היום שבו CRP מוגבר מופיע מהופעת התסמינים בצורה שמנבאת פרוגנוזה נמצא במחקר אחד להיות יום 4 למחלה [6] ההבדל נותר יציב בפציינטים בינוניים וקשים אך לא בקריטיים משך כל מהלך המחלה ולכן המדד נחשב במחקר זה להיות אמין לניבוי פציינטים אלו. [6]



קבוצה	ממצא	כמות יחסית מהחולים	גורם פרוגנוסטי	הערות
	פרוקלציטונין יציב (עד 0.5 ננוגרם/מ"ל)	רק 5.5% עם ערך מוגבר באשפוז. [1]	נמצא כי עלייה בערכי פרוקלציטונין נמצא בקורלציה למחלה קשה עם OR של 4.76 (רווח סמך 95% של 2.74-8.29) במטה-אנליזה של 4 מחקרים. [17]	ככה"נ משקף Bacterial superinfection על הזיהום הויראלי במידה וגבוה. [17] מאחר ושיעורי העלייה בספרות נמוכים יתכן כי שיעורי ה-Bacterial superinfection נמוכים גם הם. היום שבו CRP מוגבר מופיע מהופעת התסמינים בצורה שמנבאת פרוגנוזה נמצא במחקר אחד להיות יום 25 למחלה [6]
	יחס Neutrophile-to-lymphocyte מוגבר	במטה אנליזה של 4 מחקרים עם סה"כ 828 חולים, מתוכם 49.15% חולים קשים, נמצא כי יחס Neutrophil-to-lymphocyte (במספרים של 109 L) עולה משמעותית בחולים קשים (SMD = 2.404, רווח סמך 95% בטווח 0.98-3.82) [21]		
	יחס Lymphocyte-to-CRP נמוך	במטה אנליזה של 4 מחקרים עם סה"כ 828 חולים, מתוכם 49.15% חולים קשים, נמצא כי יחס Lymphocyte-to-CRP (number/microliter) to CRP (mg/dL) (SMD = -0.912, רווח סמך 95% בטווח מינוס 1.275 עד מינוס 0.550) [21]		
	LDH מוגבר (מעל 250 יחידות לליטר)	41% באשפוז, מתוכם 37.2% לא קשים ו-58.1% קשים. [1]	כן (קשור ב-APACHE2, ו-SOFA scores גבוהים, וכן PSI score וכימות נזק על סמך CT). מעל 283 יחידות/ליטר נמצא עם רגישות מקסימלית של 100% וסגוליות של 86.67% [2]	עלייה מוקדמת של LDH יכולה לרמז על מחלה שתהיה קשה יותר [21]



קבוצה	ממצא	כמות יחסית מהחולים	גורם פרוגנוסטי	הערות
	אימונוגלובולינים תקינים (IgA, IgE, IgM, IgG)		אין הבדל בין חולים קשים לקלים [2]	
	חלבוני משלים		אין הבדל בין חולים קשים לקלים [2]	
תפקודי כבד	AST יציב (עד 40 יחידות לליטר)	מוגבר ב-22.2% מהמקרים, 18.2% מהלא קשים ו-39.4% מהקשים [1]	יתכן עקיף (יש קורלציה בין רמות LDH לרמות AST) [2]	
	ALT יציב (עד 40 יחידות לליטר)	מוגבר ב-21.3%, מתוכם 19.8% מהלא קשים ו-28.1% מהקשים [1]		
	בילירובין כולל יציב (עד 17.7 מיקרומול/ליטר)	מוגבר ב-10.5% מהמאושפזים, מתוכם 9.9% מהלא קשים ו-13.3% מהקשים [1]		
תפקודי כליות	קריאטינין	נמצא שרק 1% היו מוגברים אך לא טוב להגדרת Acute kidney injury [1]	פרטים נוספים על Acute Kidney Injury – בנספח ב'.	



קבוצה	ממצא	כמות יחסית מהחולים	גורם פרוגנוסטי	הערות
מורקרים לבניים	B-type natriuretic peptide גבוה (BNP)		נמצא בחולים עם SOFA ו- APACHE2 score גבוהים [2]	
	טרופונין I (cTnI) גבוה	בניתוח נתונים מ138 חולים מהעיר ווהאן עולה כי בקרב 7.2% מכלל המטופלים ו22% מהמטופלים בטיפול נמרץ נצפתה פגיעה לבבית ע"י רמות מוגברות של טרופונין או שינויים באק"ג [24]. במחקר אחר תועדה פגיעה לבבית בקרב כ12% מהחולים ללא מחלות רקע קרדיווסקולריות [25].	נמצא בחולים עם SOFA ו- APACHE2 score גבוהים [2], במטה-אנליזה נמצא שמאפיין מחלה קשה (SMD 25.6 [3] (ng/L	רמות טרופונין מוגברות נמצאו כבר 4 ימים לאחר הופעת הסימפטומים. בקרב חולים שמתו מהנגיף רמות טרופונין מוגברות ביותר (אחוזון 99 ומעלה) נצפו ב46% מחולים שמתו בהשוואה ל1% בלבד מחולים ששרדו. בנוסף, בקרב חולים ששרדו לא נמצאו שינויים משמעותיים ברמות הטרופונין במהלך המחלה, בעוד בקרב מטופלים שמתו נמצאה עלייה מתמדת ברמות הטרופונין, אשר לוותה בעלייה בסמני דלקת (D-dimer, פריטין, IL-6, LDH, CRP) [11, 26-27]



קבוצה	ממצא	כמות יחסית מהחולים	גורם פרוגנוסטי	הערות
	Creatine kinase יציב (עד 200 יחידות/ליטר)	כ-13.7% מהמאושפזים, 12.5% מהלא קשים ו-19% מהקשים [1]		
מלחים	היפוקלמיה (אשלגן מתחת ל-3.5 meq/L)	מתוך 175 חולים, 108 חולים סבלו מהיפוקלמיה שלא הייתה קשורה בתסמיני GI [4]	93% מהחולים הקריטיים סובלים מהיפוקלמיה [4]	מוסבר ע"י דגרדציה של ACE2, ובכך הגברת מסלול ה-RAS. ייצור אלדוסטרון מוביל להיפוקלמיה. [4]
מולקולרי	Viral load גבוה		ה-Cycle threshold ב-RT-PCR נמצא בקשר הפוך לחומרת המחלה [7,8]. בפציינטים זקנים (להם פרוגנוזה גרועה יותר) ה-Viral load נמצא כגבוה יותר [9] היום שבו Cycle threshold נמוך מופיע מהופעת התסמינים בצורה שמנבאת פרוגנוזה	מגיע ל-Peak בשבוע הראשון [9], נמצא באסוציאציה לחומרת המחלה (מחלה קשה יותר הגיעה ל-Peak גבוה פי 60 ממחלה קלה) [10] בניסוי רטרוספקטיבי על 191 חולים, הזמן החציוני של Viral shedding היה 20 ימים בשורדים, הזמן הכי ארוך שנצפה היה 37 ימים [11] פציינטים עם מחלה קשה היו עם Viral load גבוה גם 10 ימים ולאחר מכן מהופעת התסמינים. עם זאת, במחקר אחר דווח כי הפציינטים מדרדרים אחרי היעלמות ה-RNA ב-Nasopharyngeal swabs [12].



קבוצה	ממצא	כמות יחסית מהחולים	גורם פרוגנוסטי	הערות
			נמצא במחקר אחד להיות יום 11 למחלה [6]	
ציטוקינים	Interleukin-1 גבוה			מוביל לפיברוזיס ריאתי ולנוק דלקתי, נוצר כתוצאה מחיתוך על ידי Caspase-1 של Pro-IL-1 β , ובכך נוצר IL-1 β בשל [15]
	Interleukin-6 גבוה		יכול לשמש כאינדיקטור להתפתחות תסמונת שחרור הציטוקינים [16]	IL-6 מוביל להיווצרות תסמונת שחרור ציטוקינים (Cytokine release syndrome) [16] היום שבו IL-6 מוגבר מופיע מהופעת התסמינים בצורה שמנבאת פרוגנוזה נמצא במחקר אחד להיות יום 2 למחלה [6] ההבדל נותר יציב בפציינטים בינוניים וקשים אך לא בקריטיים משך כל מהלך המחלה ולכן המדד נחשב במחקר זה להיות אמין לניבוי פציינטים אלו. [6]

כיום מתפתחים מודלים לחישוב הסיכון לתמותה מ-COVID-19 על סמך הפרמטרים שפורטו לעיל בטבלה. עם זאת, נכון לעכשיו המודלים האלה מדווחים באופן תת-מיטבי ויש צורך בשיתוף מידע בצורה אמינה יותר על מנת לתקף שיטת ניבוי יעילה. [23]

מקורות

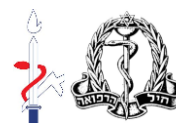
[1]. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*.



- [2]. Han, Y., Zhang, H., Mu, S., Wei, W., Jin, C., Xue, Y., ... & Gu, G. (2020). Lactate dehydrogenase, a Risk Factor of Severe COVID-19 Patients. *medRxiv*.
- [3]. Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*.
- [4]. Li, X., Hu, C., Su, F., & Dai, J. (2020). Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*.
- [5]. Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*.
- [6]. Tan, L., Kang, X., Ji, X., Wang, Q., Wang, Q., & Miao, H. (2020). Validation of reported risk factors for disease classification and prognosis in COVID-19: a descriptive and retrospective study. *medRxiv*.
- [7]. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... & Guo, Q. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177-1179.
- [8]. Yu, F., Yan, L., Wang, N., Yang, S., Wang, L., Tang, Y., ... & Wang, F. (2020). Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases*.
- [9]. Chen, Y., & Li, L. (2020). SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *The Lancet Infectious Diseases*.
- [10]. Liu, Y., Yan, L. M., Wan, L., Xiang, T. X., Le, A., Liu, J. M., ... & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*.
- [11]. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.
- [12]. Joynt, G. M., & Wu, W. K. (2020). Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean?. *The Lancet. Infectious Diseases*.



- [13]. Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., Wang, Z. P., Liang, Y., Huang, T. B., ... & Wang, Y. P. (2020). 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology*.
- [14]. Ling, W. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*.
- [15]. Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2).
- [16]. Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105954.
- [17]. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*.
- [18]. Xu, L., & Chen, G. (2020). Risk factors for severe corona virus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta analysis. *medRxiv*.
- [19]. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, J. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*.
- [20]. Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K. L., Li, J., ... & Zhu, C. L. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 1(ahead-of-print).
- [21]. Lagunas-Rangel, F. A. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*.
- [22]. Huang, H., Cai, S., Li, Y., Li, Y., Fan, Y., Li, L., ... & Deng, X. (2020). Prognostic factors for COVID-19 pneumonia progression to severe symptom based on the earlier clinical features: a retrospective analysis. *medRxiv*.



- [23]. Wynants, L., Van Calster, B., Bonten, M. M., Collins, G. S., Debray, T. P., De Vos, M., ... & Schuit, E. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *bmj*, 369.
- [24]. Wang, Dawei, et al. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China." *Jama* (2020).
- [25]. Hu, Hongde, et al. "Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin." *European Heart Journal* (2020).
- [26]. Booth, Christopher M., et al. "Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area." *Jama* 289.21 (2003): 2801-2809.
- [27]. Guo, Tao, et al. "Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *JAMA Cardiology* (2020)



נספח א': גורמי סיכון מרובדים ל-OR שונים מתוך מטא-אנליזה שטרם עברה Peer-review [18]

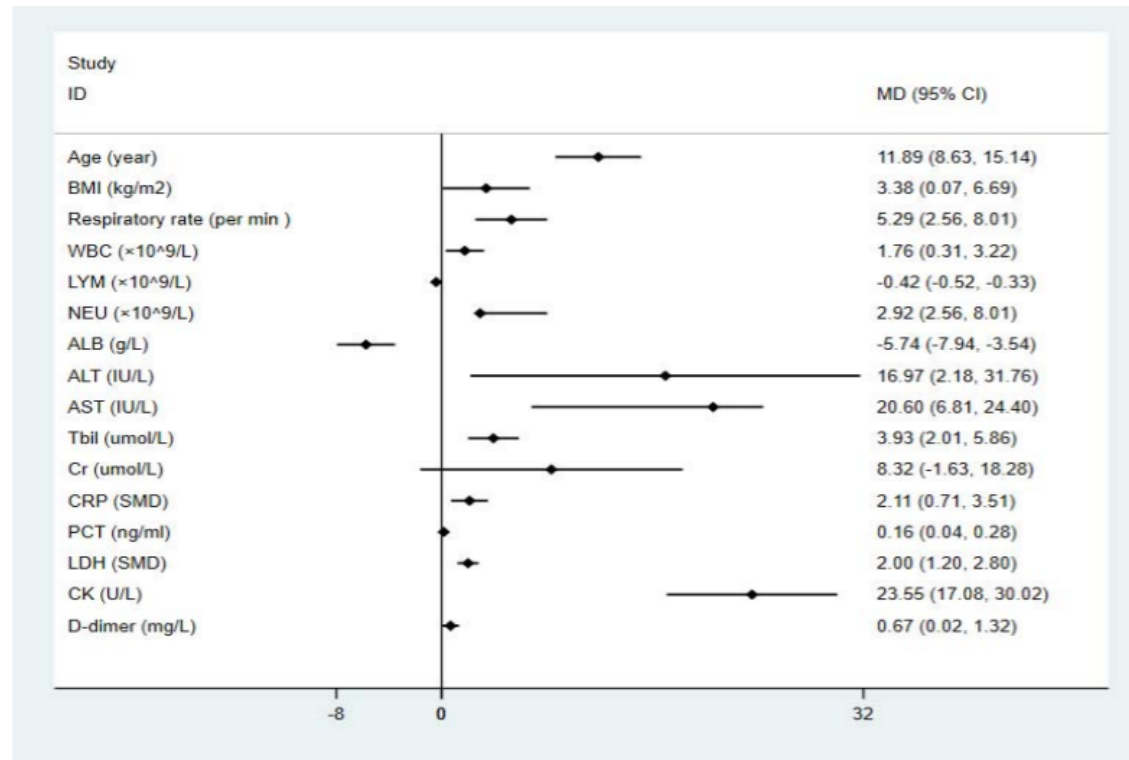


Figure 2 The forest plot of risk factors with COVID-19 patients on continuous variable



נספח ב': COVID-19 Acute Kidney Injury

עמוד 128 מתוך 159



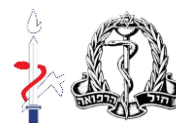
מקור	ממצאים עיקריים	הארעות בחולים	מידע פרוגנוסטי	הערות
Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS, Du B. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020 Feb 28.	<ul style="list-style-type: none"> 6 מתוך 1099 חולים פתחו AKI 0.8% נזקקו ל-CRRT 	0.5% (6)		<p>המצאות מחלות רקע:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7.4% – DM 15% – HTN 0.7% – CKD
Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020 Feb 7.	<ul style="list-style-type: none"> 5 מתוך 138 חולים מאומתים 1.45% נזקקו ל-CRRT 	3.6% (5)		<p>המצאות מחלות רקע:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10% – DM 31% – HTN 2.9% – CKD
Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu	3 מתוך 41 חולים, ללא דיווח על CRRT.	7% (3)		<p>המצאות מחלות רקע:</p> <ul style="list-style-type: none"> 20% – DM 15% – HTN



<ul style="list-style-type: none"> • CKD – 10% (לפי קריאטינין < 1.5 מ"ג/ד"ל בקבלה) 				<p>X, Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.</p>
<p>מחלות רקע:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DM – 12% • מחלות לב – 40% 		<p>3% (3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 3 מתוך 99 חולים • 9% נזקקו ל-CRRT 	<p>Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Yu T. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223): 507-13.</p>
		<p>4.5% (10)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 10 מתוך 221 חולים • 2.3% נזקקו ל-CRRT 	<p>Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, Peng Z, Pan H. Clinical features and outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan,</p>



				China. medRxiv. 2020 Mar 6.
<ul style="list-style-type: none"> • הארעות מוגברת בקרב קשישים עם מחלות רקע (יליד, אסי"ל): 65.2% מול 24.19% (מובהק סטטיסטית) • פתולוגיה פוסט-מורטם: ATN קשה עם תסנין לימפוציטרי • IHP: אנטיגן NP של הנגיף נמצא בטובולי • EM: חלקיקי נגיף נמצאו בכליה 	כן	23%	<ul style="list-style-type: none"> • 27 מתוך 85 מטופלים 	Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, Wang R, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. medRxiv. 2020 Apr 10.
<ul style="list-style-type: none"> • 54 נפטרים מחלות רקע: • DM – 19% • HTN – 30% • CKD – 1.04% (שניהם נפטרו) 		15% (28)	<ul style="list-style-type: none"> • 28 מתוך 191, מתוכם 27 נפטרו • 5% נזקקו ל-CRRT (כולם נפטרו) 	Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar 11.



<p>מחלות רקע:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 48% – CKD • 10% – ESRD • קומורבידיות אחת או יותר – 86% 		<p>19% (4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 מתוך 21 חולים שאושפזו בט"נ • אין דיווח על CRRT 	<p>Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. Jama. 2020 Mar 19.</p>
<p>מחלות רקע:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 113 נפטרים • 14% – DM • 33% – HTN • 2% – CKD • קומורבידיות אחת או יותר – 43% 	<p>כן (עבור AKI שלב 2/3)</p>	<p>5% מתוכם 2% שלב 1, 1% שלב 2, 2% שלב 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 36 מתוך 701 חולים • בקבלה ל-44% פרוטאינוריה, 27% המטוריה 	<p>Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney International. 2020 Mar 20.</p>
<p>מחלות רקע:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17% – DM • 34% – HT • 1% – CKD 		<p>11%</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 29 מתוך 274 חולים שנפטרו • 1% נזקקו ל-CRRT 	<p>Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019:</p>



				retrospective study. BMJ. 2020 Mar 26; 368.
מחלות רקע: <ul style="list-style-type: none"> 5 מטופלים (4.3%) עם CKD שקבלו RRT קבוע 	לא	0	<ul style="list-style-type: none"> 0 מתוך 116 חולים 10.8% חוו עליה מעבדתית ב-BUN ואו קריאטינין שלא עמדה בקריטריונים ל-AKI 	<p>Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, Gong Z.</p> <p>Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China.</p> <p>American Journal of Nephrology. 2020 Mar 31: 1-6.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 5% עם CKD ברקע ל-45% היה SCr מעל 1.5 מ"ג/ד"ל ב-24 השעות טרם פטירתם 	כן	32% AKI כסיבת המוות: 4%	<ul style="list-style-type: none"> מאפיינים קליניים של 82 נפטרים מ-COVID-19 	<p>Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, Zhu H, Hu K, Liu J, Liu Z, Wang S.</p> <p>Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. medRxiv. 2020 Feb 27.</p>
מחלות רקע: <ul style="list-style-type: none"> DM – 22% 	לא	23%	<ul style="list-style-type: none"> 23 מתוך 101 נפטרים 	<p>Shi Q, Zhao K, Yu J, Feng J, Zhao K, Zhang X, Chen</p>



<p>58% – HTN • 11% – CKD •</p>				<p>X, Hu P, Hong Y, Li M, Liu F. Clinical characteristics of 101 non-surviving hospitalized patients with COVID-19: A single center, retrospective study. medRxiv. 2020 Jan 1.</p>
------------------------------------	--	--	--	---



הדמיות – COVID 19

טומוגרפיה ממוחשבת, צילום חזה, על-קול (אולטרהסאונד) על יד מיטת החולה

רקע

מגיפת ה-COVID-19, הנגרמת מהנגיף SARS-CoV-2, הוכרזה ע"י ה-WHO כמצב חירום גלובלי לבריאות הציבור. ההתייצגות הקלינית של המחלה היא מאוד לא ספציפית, וכוללת בתוכה תסמינים נשימתיים, חום, שיעול, קושי נשימתי (Dyspnea) – תמונה שמתאימה לדלקת ריאות ויראלית כללית ודורשת שיטות אבחנה אחרות על מנת לאמת את ההדבקות בנגיף. על כן, ישנן מגוון שיטות מעבדה לאבחנת COVID-19. [1]

עם זאת, שיטות מעבדה אלו הן מוגבלות. נכון להיום, שיטת הבחירה לאבחנה היא Reverse Transcriptase Real Time PCR. שיטה זו מוגבלת ע"י מספר גורמים. כך לדוגמא, במחקר של Tao ועמיתיו נצפה כי ב-23% מהמקרים בהם התקבל RT-PCR שלילי לצד תוצאת טומוגרפיה ממוחשבת (Computed Tomography – CT) חיובית, נמצא RT-PCR חיובי בבדיקה עוקבת מספר ימים לאחר מכן. [2] תוצאה זו, בשילוב מספר מחקרים שהראו כי העומס הנגיפי בנוזופרינקס (ממנו נדגם הוירוס) קשור במשך המחלה ובחומרתה (עם שיא שהודגם סביב 7 ימים) [3] וזאת על אף התיישבות הוירוס על דרכי האוויר העליונות והתחתונות עוד בשלב מוקדם [4] מעלה את השאלה של ערכה של הדמיה באבחנת המחלה. היתכן שלהדמיות, להן ככל הנראה רגישות גבוהה יותר מבדיקות ה-RT-PCR הנוכחיות באבחנת המחלה, תפקיד מפתח בניהול המחלה?

במאמר זה נסקור את שיטות ההדמיה השונות והמידע שהתקבל לגביהן ברחבי העולם.

טומוגרפיה ממוחשבת (CT)

• ממצאים: מצורפות הדגמות בנספח א'.

○ **הממצאים הנפוצים ביותר:** הצללות זכוכית חול (Ground glass opacities), לעתים עם מורפולוגיה עגולה או דפוס "Crazy paving", [5] וקונסולידציה באיזורים פריפריים [6]. בנוסף נצפתה הגדלה של כלי דם סב-סגמנטליים (Subsegmental vascular enlargement) מעל ל-3 מ"מ באיזורי הצללות [7].

○ שינויים כרונולוגיים [8]

Shi ועמיתיו חילקו את התסמינים לפי 4 קבוצות: (1) לפני הופעת תסמינים קליניים; (2) בתוך 7 ימים מהופעת התסמינים; (3) בתוך 7-14 ימים מתחילת התסמינים; ו-(4) מעל ל-14 ימים.

▪ (1) בקבוצה האסימפטומטית הדפוס האופייני היה **חד-צדדי, רב-מוקדי** ו**פריפרי** של הצללות זכוכית חול. עיבוי בין-אוניתי של הספטום, עיבוי הפלאורה, נודולות, שינויים ציסטים עגולים, ברונכיאקזטיות, תסנין פלאורלי ולימפאדנופתיה **כמעט ולא נצפו** בקבוצה הא-תסמינית.



- (2) בקבוצה השנייה הלזיות התפתחו והפכו ל**ביטורליות** (ב-90% מהחולים) **ודיפוזיות**, אך בעיקרן היו הצללות זכוכית חול. תסנין פלאורלי ולימפדנופתיה תוארו במצב זה אך עדיין היו נדירים (5%-14% בהתאמה).
- (3) בקבוצה השלישית - הלזיות היו בעיקרן הצללות זכוכית חול אך החלו להופיע יותר דפוסי קונסולידציה.
- (4) בקבוצה הרביעית - הצללות זכוכית חול ודפוסים רטיקולריים היו הדפוסים העיקריים. נוסף לכך - עיבוי הפלאורה הסמוכה (47%), ברונכיאלקטזיות (13%), תסנין פלאורלי (13%) ולימפדנופתיה (13%) נראו בשלב זה.

במחקר של Zhou ועמיתיו נמצא, בדומה לאמור לעיל, כי לזיות בודדות נמצאו לאחר ממוצע של יומיים של תסמינים, בעוד לזיות מרובות נראו לאחר ממוצע של 7 ימים של תסמינים. כמו כן, נמצא ששינויי הצללות זכוכית חול מאפיינות יותר שלב מוקדם של המחלה (כ-7 ימים לתוך המחלה) מאשר שלב מאוחר (14-8 ימים לתוך המחלה). [9]

במחקר של Pan, Ye ועמיתיהם שינויי ה-CT חולקו לכמה שלבים – [10]

- **שינויים מוקדמים** (0-4 ימים) – CT נורמלי או הצללות זכוכית חול בלבד. במחקר נמצא כי עד לחצי מהפציינטים היה CT נורמלי לחלוטין בתוך יומיים מהופעת התסמינים.
- **שלב פרוגרסיבי** (5-8 ימים) – עלייה בהופעת הצללות חול זכוכית ודפוס Crazy paving.
- **שלב השיא** (9-13 ימים) – קונסולידציה ריאתית.
- **שלב הספיגה** (מעל 14 ימים) – עם שיפור במהלך המחלה, מופיעים שינויים פיברוטיים. השינויים ב-CT עוברות רזולוציה רק לאחר מעל לחודש.

○ CT severity score

- Yang, Li ועמיתיהם פירסמו קריטריונים המאפשרים להעריך את חומרת המחלה על פי האיזורים הפגועים. במחקר זה חולקה הריאה ל-20 איזורים שונים על סמך 18 החלקים של שני הריאות, וניתן ציון מ-0-2 על סמך מעורבות פרנכימלית: 0 למעורבות של 0%, ציון 1 לעד 50%, ציון 2 ליותר מ-50% בכל איזור. התגלה שהאיזור האחורי של האונה העליונה והאיזור העליון של האונה התחתונה, ה-Lateral basal segment וה-Posterior basal segment של האונה התחתונה היו האיזורים המעורבים ביותר. **לציון של 19.5 ומעלה היה 83.3% רגישות ו-94% סגוליות (וכן NPV של 96.3%) לזיהוי מחלת COVID-19 חמורה**. [5]
- במחקר של Zhao ועמיתיו נמצא בנוסף כי במחלה קלה אל מול מחלה קשה ופטאלית יש שינויים אחרים ב-CT. במחלה קשה **נצפו עיוותים מבניים רבים יותר, Traction bronchiectasis, הגדלת בלוטות לימפה תוך-חזיות ויותר תפליטים פלאורליים**. [11]

● רגישות:

- כפי שהוזכר לעיל, CT הודגם כרגיש יותר מ-iRT-PCR במחקר של Tao ועמיתיו – כ-97% מהמקרים שאומתו כחיוביים ב-iRT-PCR היו חיוביים גם ב-CT בהתייגות



ראשונית. כמו כן, 23% מהמקרים בהם RT-PCR ראשוני היה שלילי אך CT היה חיובי התגלו כחיוביים בדיעבד (מספר ימים לאחר מכן) ב-RT-PCR חוזר. [2]

○ ממצאים דומים התגלו במחקר של Li ו-Xia שהדגים פער של 3 ימים בין CT חיובי לבין RT-PCR חיובי. [12] ממצאים אלו מרמזים על רגישות גבוהה מאוד באבחנת המחלה מבחינת הקדמת הפיכת ה-RT-PCR לחיובי.

○ ראוי לציין כי במחקר של Inui ועמיתיו, נצפה כי באנשים עם RT-PCR חיובי הרגישות של בדיקת CT למטופלים לא תסמינים היא נמוכה יותר (נמצאו רק ב-54% שינויים ריאטיים). [13]

○ במחקר של Xie ועמיתיו, בו נבדקו 167 חולים בבדיקת RT-PCR וכן בדיקת CT באותו הזמן, נמצא כי הייתה התאמה של 155 מקרים חיוביים; 5 מקרים של PCR שלילי אך CT חיובי שלאחר מכן השתנה ל-PCR חיובי; ו-7 מקרים של CT שלילי אבל PCR חיובי. **יתכן, אם כן, שלחולים עם Pre-test probability בינוני למחלה יש יתרון לביצוע של CT ו-PCR כבר בקבלתם. כמו כן, חולים עם CT חיובי אך PCR שלילי – יתכן שירוויחו מבדיקת PCR נוספת מספר ימים לאחר מכן.** [14]

○ במחקר של Chen ועמיתיו נמצא בנוסף כי יתכן שלגיל יש השפעה על רגישות הבדיקה. המחקר השווה בין אוכלוסיית מבוגרים לאוכלוסיית ילדים והראה כי CT בצעירים חיובי באחוז נמוך יותר של המקרים (50% בילדים אל מול 91.5% במבוגרים במחקר זה). [15]

● **סגוליות:** במחקר של Tao ועמיתיו הסגוליות של הבדיקה הייתה נמוכה מ-30% [2], והסגוליות הייתה נמוכה גם במחקר של Caruso ועמיתיו שכלל מטופלים מאיטליה (56%) [7]. עם זאת במחקרים עוקבים ולאחר שהצטבר ידע אודות המחלה נמצא שהסגוליות עולה ביותר (עד 100% לבדוק מיומן) בעזרת מיקוד בממצאים אופייניים [16] –

- הצללות זכוכית חול (Ground glass opacities)
- לזיות פריפריות
- עיבוי וסקולרי

○ **אינטליגנציה מלאכותית:** אפשרות שעשויה להעלות את הרגישות והסגוליות של CT לצד יעילות השימוש בבדיקה היא אינטליגנציה מלאכותית (AI). במחקר של Li, Qin ועמיתיהם, אשר כלל 4356 צילומי CT מתוך 3,322 מטופלים, השתמשו בתוכנות "Deep-learning" על מנת ללמוד את ההבדל בין דלקת ריאות הנגרמת ממחלת COVID-19 אל מול דלקת ריאות נרכשת בקהילה. במחקר זה התקבל כי הרגישות והסגוליות לזיהוי של מחלת COVID-19 בשימוש במערכת הלימוד האוטומטי היו 90% ו-96% בהתאמה, והרגישות והסגוליות לזיהוי של דלקת ריאות נרכשת בקהילה שאינה COVID-19 היו 87% ו-92% בהתאמה. [17] אם כן שימוש באינטליגנציה מלאכותית עשוי בהחלט להעלות משמעותית את הרגישות והסגוליות לזיהוי המחלה.

▪ **שיטה זו יכולה לכמת גם את חומרת המחלה,** כפי שהודגם על ידי Huang ועמיתיו במחקר שהראה יכולת לחשב את חומרת המחלה בהתאם להבדל ברמת ההצללה על ידי תוכנת Deep learning. [18]

● **האם ה-CT הופך לשלילי בסוף המחלה?** במחקר של Dong, Wang ועמיתיו נמצא כי תמונת ה-CT הופכת לבעלת ההפרעות המרובות ביותר לאחר 6-11 ימים מתחילת הופעת התסמינים, כאשר



94% מהחולים ששותרו עוד היו עם דפוסי מחלה ברורים ב-CT (כשדפוס הצללת זכוכית חול הוא הנפוץ ביותר). [19]

במחקר של Pan, Ye הוגדר כי השלב לאחר 14 ימים הוא שלב של "ספיגה" (Absorption) ובמהלכו השינויים "מתנרמלים" חזרה להצללות זכוכית חול לצד הופעת Subpleural parenchymal bands. [10]

צילום חזה בקרני X

למרות היותו רגיש פחות מ-CT, צילום חזה הוא שיטת הצילום בקו ראשון לחולים החשודים ב-COVID-19 בשל נגישותו. נתייחס למספר מאפיינים –

- **ממצאים:** השינויים הנפוצים ביותר הם הצללות, המתוארים או כקונסולידציה או כהצללות חול-זכוכית [20, 21]
 - ההצללות ממושטות בצורה בילטרלית, פריפרית וכן בעיקר באונות תחתונות.
 - בניגוד לאבנורמליות פרנכימליות, תסנין פלאורלי הוא נדיר ב-COVID-19.
- **רגישות:** בקרב חולים עם COVID-19 שנדרשו לאשפוז, במחקר של X נמצא כי 69% היו עם תמונת X-ray לא תקינה בקבלתם, וכ-80% במהלך האשפוז. הממצאים היו ממושטים ביותר כ-10-12 ימים לאחר הופעת התסמינים. [21] מחקר אחר מצא רגישות של 25%. [22] המחקר של Guan ועמיתיו דיווח על רגישות של 59% לצילום חזה בהשוואה ל-86% לצילום CT [23]
- **סגוליות:** מחקר של Choi, Qi ועמיתיהם שבחן את הרגישות והסגוליות של הבדיקה בשימוש במקביל עם CT בפרוטוקול מיוחד, מצא כי הסגוליות של שינויים רלוונטים ל-COVID-19 (דוגמת הצללות חול-זכוכית) היא 90% ב-COVID-19, אך במחקר זה נמצא כי הרגישות היא 25%. [23]

צילום חזה ו-CT

- **מתי לבצע הדמיית חזה?** ה-American College of Radiology הוציא הנחיות לנושא זה, המתבססות על העובדות הבאות – [24]
 - ה-CDC אינו ממליץ על צילום חזה או CT לאבחנה של COVID-19, אלא על אמצעים מולקולריים (RT-PCR)
 - ככלל, הממצאים בהדמיית חזה של COVID-19 אינם סגוליים, ובשל העובדה ששפעת (Influenza) כרגע בשכיחות גבוהה יותר בארה"ב בהשוואה ל-COVID-19, עובדה זו מגבילה את הסגוליות של CT.
 - סקירת Cochrane שבוצעה באשר להדמיות חזה בזיהום ריאתי חריף בדרכי הנשימה התחתונות (סקירה לא ספציפית ל-COVID-19) סיכם כי צילום חזה אינו משפר תוצאים קליניים (משך המחלה) למטופלים עם זיהום בדרכי האוויר התחתונות.
 - ישנו קושי בסטריליזציה של אמצעי ההדמיה הרלוונטים. עובדה זו מודגשת במיוחד בחולים מונשמים שלאחריהם יש לחכות לפחות שעה עד ההדמיה הבאה, כיוון שבמצב כזה הוירוס מצוי באירוסול.
 - על כן, ההמלצות –
 - אין להשתמש ב-CT כקו ראשון לאבחנת COVID-19.



- יש להשתמש ב-CT בצורה מוגבלת ורק למטופלים מאושפזים וסימפטומטיים עם אינדיקציות קליניות ספציפיות ל-CT. יש לוודא אמצעי מיגון מספקים לפני הבדיקה של מטופלים נוספים.
- במידה והוחלט להשתמש בצילום חזה, ניתן לשקול שימוש במכשיר נייד. המשטחים של מכשירים אלו יכולים לעבור ניקוי בקלות.
- יש להכיר את השינויים ב-CT על מנת לזהותם במקרה שמטופל עובר הדמיה לסיבה אחרת.

ראוי לציין כי בכמה מבתי החולים בארץ, במידה והחשד להדבקה בנגיף הוא גבוה ו-RT-PCR מודגם כשלילי, ניתן לשקול ביצוע CT, שבמידה ויודגם כחיובי ניתן יהיה לבדוק את החולה בהמשך פעם נוסף ל-RT-PCR.

על-קול (אולטרסאונד)

מספר עבודות הראו שאולטרסאונד עשוי להיות יעיל ככלי סיקור ובאבחנה וניטור של חולים ב-COVID-19.

- **ממצאים [25]:** הממצאים שתוארו בדרך כלל היו בילטרליים עם דומיננטיות לשדות ריאה פוסטרו-בזאליים.

1. קווי B

- a. יכולים להיות פוקאליים או דיפוזיים עם אזורים בלתי מעורבים
 - b. מייצגים התעבות סאב-פלוראלית של הספטות האינטרלובולריות
2. עיבוי בלתי אחיד של הפלאורה
 3. קונסולידציות תת-פלואורליות

- a. באסוסיאציה לתפליט פלאורלי ממוקם
 - b. יחסית אווסקולרים בדופלר
 - c. בקונסולידציות הריאתיות בדרך כלל רואים שימור של זרימה/היפרמיה
4. קונסולידציות אלבאולריות

- a. מראה דמוי רקמה עם ברונכוגרם-אוויר דינאמי וסטטי
 - b. באסוסיאציה למחלה קשה או פרוגרסיבית
5. בהחלמה – חזרה של אוורור

a. חזרה של קווי A בילטרליים

Peng ועמיתיו תיארו את השינויים הנ"ל בהשוואה ל-CT ובהתאם לדרגות חומרה שונות. [26] לפירוט נוסף ניתן לפנות לנספח ג'.

- **טכניקה [25]:**

1. מתמר לינארי בתדירות גבוהה של 9-15 מגה הרץ – מראה את המורפולוגיה והשינויים הסאב-פלואורליים ושינויים בתכולת מים ואוויר ברקמות פרי-פולמונריות שעברו קונסולידציה.
2. מתמר לינארי בתדירות גבוהה של 3-17 מגה הרץ – מראה ברונכוגרם אוויר ברקמות ריאה ללא קונסולידציה שהיה בהם דימום. יש לכך משמעות חשובה באבחון של לזיות פרי-פולמונריות.
3. דופלר – יכול להראות זרימת דם סביב לזיות בריאה.



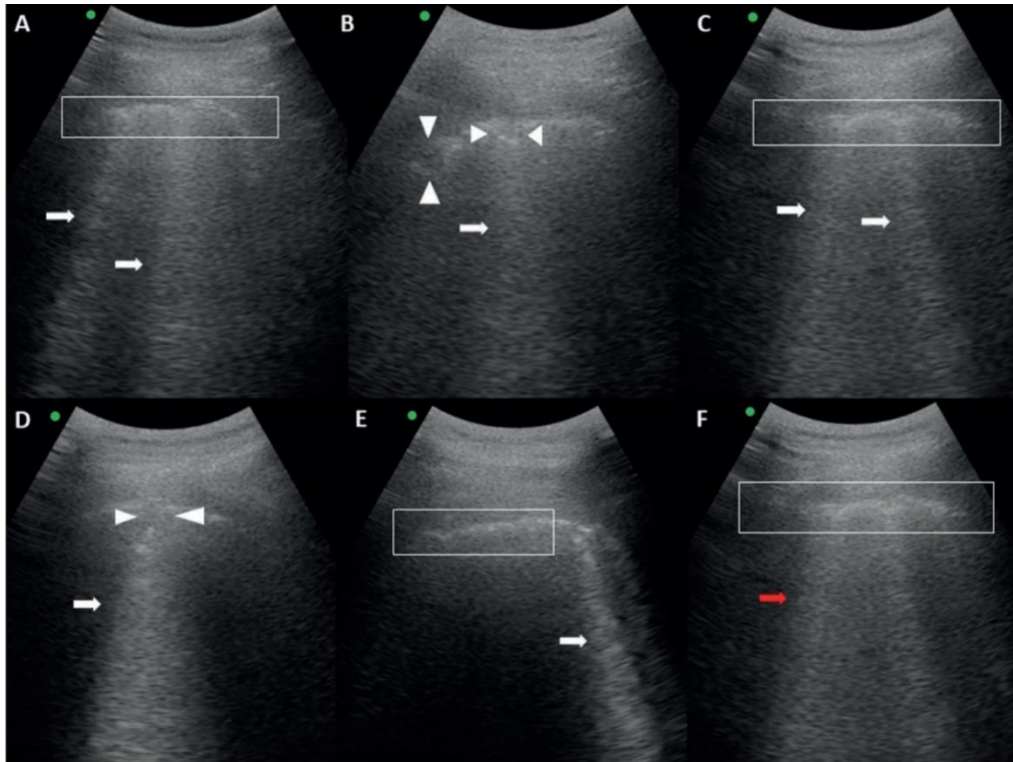


Figure 3. Lung ultrasound findings in a patient with confirmed nCoV-19 infection. Lung ultrasound shows pleural line irregularities (within the white boxes, figures A-C-E-F), thick irregular vertical artifacts (white arrows, figures A-B-C-D-E), subpleural consolidations (white arrowheads, figure B-D) and areas of white lung (red arrow, figure F).

תמונה שמראה את הממצאים ב-US שבוצע במטופל עם COVID-19 [27].

- **רגישות וסגוליות** – כרגע אין מידע ברור, אך ישנם חוקרים המעריכים כי הרגישות של אולטרסהאונד היא בין צילום חזה ל-CT (סביב 75%). [25] הסגוליות, עם זאת, היא נמוכה מאוד (ללא מספר מדויק) – השינויים שתוארו לעיל נמצאים בהמון מחלות ריאתיות נוספות.
- **המלצות:** אולטרסהאונד ריאתי מראה סימנים המצביעים על interstitial-alveolar damage עם ממצאים דו צדדיים של שינויים דיפוזיים בפלאורה, קונסולידציות סאב-פלאורליות, שדות ריאה לבנים וארטיפקטים ורטיקליים בלתי סדירים – קווי B. [27] במיוחד בהקשר של POCUS, point of care ultrasound, ישנם יתרונות רבים לביצוע בדיקה מסוג זה בטיפול בחולי COVID-19 -

1. ניתן לבצע את הבדיקה לצד מיטת החולה על ידי אדם אחד שיכול להיות גם אותו המטפל שמבצע בדיקה גופנית ונוטל דגימות. כך יש חסכון בכח אדם שנחשף לחולה ומבצע בדיקה ביותר משיטה אחת [27].
2. אולטרסהאונד יכול לשמש ככלי סקרינינג ראשוני שיבדיל בין מטופלים בעלי סיכון נמוך (שיכולים להמתין להדמיה מתקדמת יותר) לבין מטופלים עם סיכון גבוה יותר (לדוגמה, עם ממצאים באולטרסהאונד). כך למשל, במחקר שבדק את הנוסעים על אוניית ה-Diamond Princess בדקו 112 אנשים עם PCR חיובי לנגיף SARS-Cov-2. מתוכם, 73% היו ללא תסמינים, ול-54% מתוכם היו ממצאים ב-CT, כאמור לעיל. [13] מכאן ניתן להבין כי יש cost-effectiveness נמוכה יחסית לשימוש ב-CT בקרב אסימפטומטים חיוביים, ואולי דווקא באוכלוסיה זו ניתן להשתמש דווקא ב-US שהוא כלי זול כסקרינינג, ואת החיוביים ב-US להפנות להדמיה נוספת.

3. בהתחשב ברגישות הגבוהה ל-CT שנמצאה ביחס ל-PCR כפי שפורט לעיל, עלתה האפשרות להשתמש ב-CT לאבחנה במיוחד כאשר ה-PCR שלילי. במחשבה על כלי הדמייתי, US יהיה קל, נוח וזול הרבה יותר לשימוש.
4. קל מאוד לחטא מכשירים ניידים עם שטח פנים קטן שנוגע במטופל.
5. ניתן לבדוק מטופל גם הדמייתי בביתו. במדינות בהן יש אי ספיקה של מערכת הבריאות ועומס של חולים קשים בבתי החולים, אשפוז ביתי אינו בלתי שכיח והוספת US לניטור חולים אלו יכול להוות כלי לשחרור בטוח יותר שלהם מ"אשפוז".



- [1]. Nguyen, T., Duong Bang, D., & Wolff, A. (2020). 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. *Micromachines*, 11(3), 306.
- [2]. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... & Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 200642.
- [3]. Liu, Y., Yan, L. M., Wan, L., Xiang, T. X., Le, A., Liu, J. M., ... & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*.
- [4]. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., ... & Hoelscher, M. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 1-10.
- [5]. Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J. H., Chung, M., ... & Litt, H. (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200152.
- [6]. Yang, R., Li, X., Liu, H., Zhen, Y., Zhang, X., Xiong, Q., ... & Zeng, W. (2020). Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200047.
- [7]. Caruso, D., Zerunian, M., Polici, M., Pucciarelli, F., Polidori, T., Rucci, C., ... & Laghi, A. (2020). Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*, 201237.
- [8]. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*.
- [9]. Zhou, S., Wang, Y., Zhu, T., & Xia, L. (2020). CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *American Journal of Roentgenology*, 1-8.
- [10]. Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., ... & Zheng, C. (2020). Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*, 200370.
- [11]. Zhao, W., Zhong, Z., Xie, X., Yu, Q., & Liu, J. (2020). Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *American Journal of Roentgenology*, 1-6.
- [12]. Li, Y., & Xia, L. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *American Journal of Roentgenology*, 1-7.
- [13]. Inui, S., Fujikawa, A., Jitsu, M., Kunishima, N., Watanabe, S., Suzuki, Y., ... & Uwabe, Y. (2020). Chest CT findings in cases from the cruise ship "Diamond Princess" with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200110.
- [14]. Xie, X., Zhong, Z., Zhao, W., Zheng, C., Wang, F., & Liu, J. (2020). Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*, 200343.
- [15]. Chen, A., Huang, J., Liao, Y., Liu, Z., Chen, D., Yang, C., ... Wei, X. (2020). Differences in Clinical and Imaging Presentation of Pediatric Patients with COVID-19 in Comparison with Adults. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200117. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200117>
- [16]. Bai, H. X., Hsieh, B., Xiong, Z., Halsey, K., Choi, J. W., Tran, T. M. L., ... & Jiang, X. L. (2020). Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*, 200823.
- [17]. Li, L., Qin, L., Xu, Z., Yin, Y., Wang, X., Kong, B., ... & Cao, K. (2020). Artificial Intelligence Distinguishes COVID-19 from Community Acquired Pneumonia on Chest CT. *Radiology*, 200905.
- [18]. Huang, L., Han, R., Ai, T., Yu, P., Kang, H., Tao, Q., & Xia, L. (2020). Serial Quantitative Chest CT Assessment of COVID-19: Deep-Learning Approach. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200075.

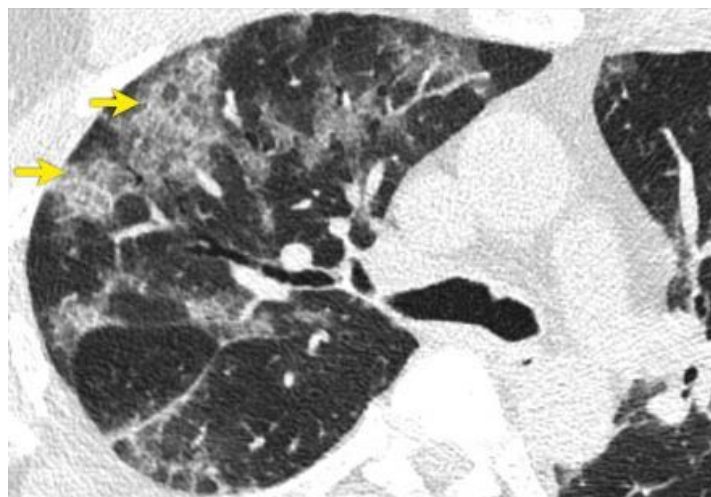


- [19]. Wang, Y., Dong, C., Hu, Y., Li, C., Ren, Q., Zhang, X., ... & Zhou, M. (2020). Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*, 200843.
- [20]. Rodrigues, J. C. L., Hare, S. S., Edey, A., Devaraj, A., Jacob, J., Johnstone, A., ... & Robinson, G. (2020). An update on COVID-19 for the radiologist-A British society of Thoracic Imaging statement. *Clinical Radiology*.
- [21]. Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H. T., Leung, S. T., Chin, T. W. Y., Lo, C. S. Y., ... & Lee, E. Y. P. (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*, 201160.
- [22]. Choi, H., Qi, X., Yoon, S. H., Park, S. J., Lee, K. H., Kim, J. Y., ... & Kim, Y. H. (2020). Extension of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Chest CT and Implications for Chest Radiograph Interpretation. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200107.
- [23]. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*.
- [24]. American College of Radiology. (2020). ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection.
- [25]. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y, Zhang C, Min W, Zhou H, Yu M, Hu M. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Available at SSRN 3544750. 2020 Feb 26.
- [26]. Peng, Q. Y., Wang, X. T., Zhang, L. N., & Chinese Critical Care Ultrasound Study Group. (2020). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Medicine*, 1.
- [27]. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, DONATI KD, Franceschi F. novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24: 2776-80.

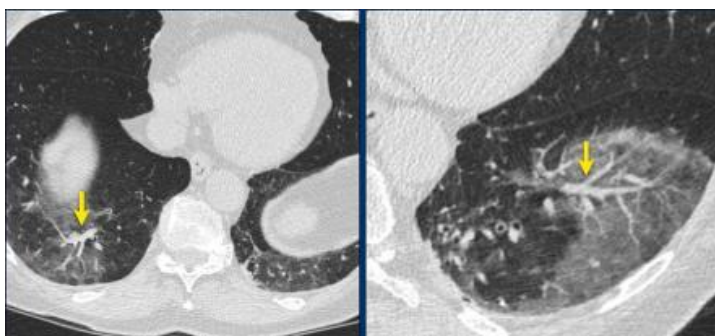




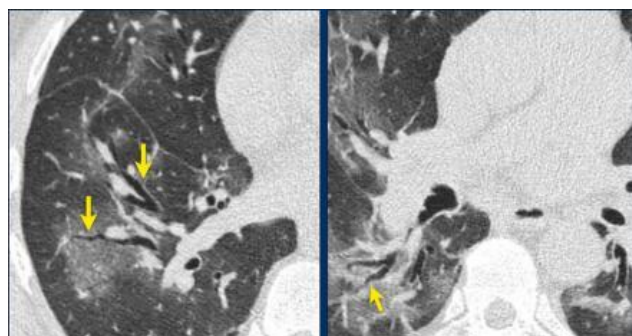
הצללת זכוכית-חול: הממצא הנפוץ בזהומי COVID-19. לרב מולטיפוקאלי, בילטרלי ופריפריאלי, אך בשלב מוקדם יכול להיות יוניפוקאלי.



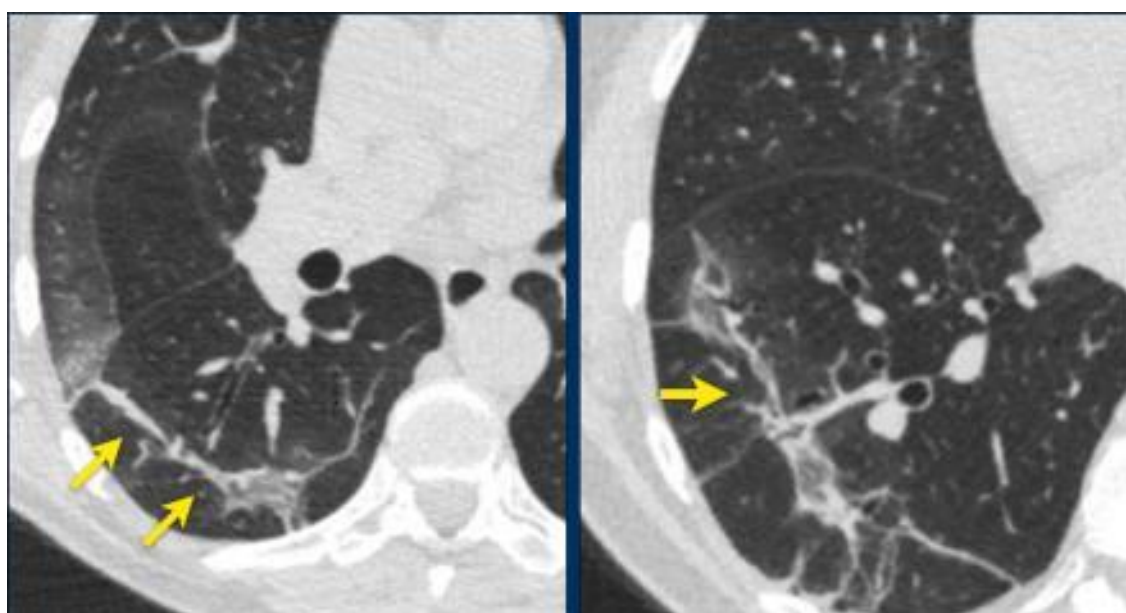
דפוס Crazy Paving: עיבוי של קווים בין-אונתיים ובין אונתיים בשילוב עם דפוס חול-זכוכית. מאפיין שלב מתקדם יותר של המחלה.



הרחבת/עיבוי כלי דם (מודגם בחץ)



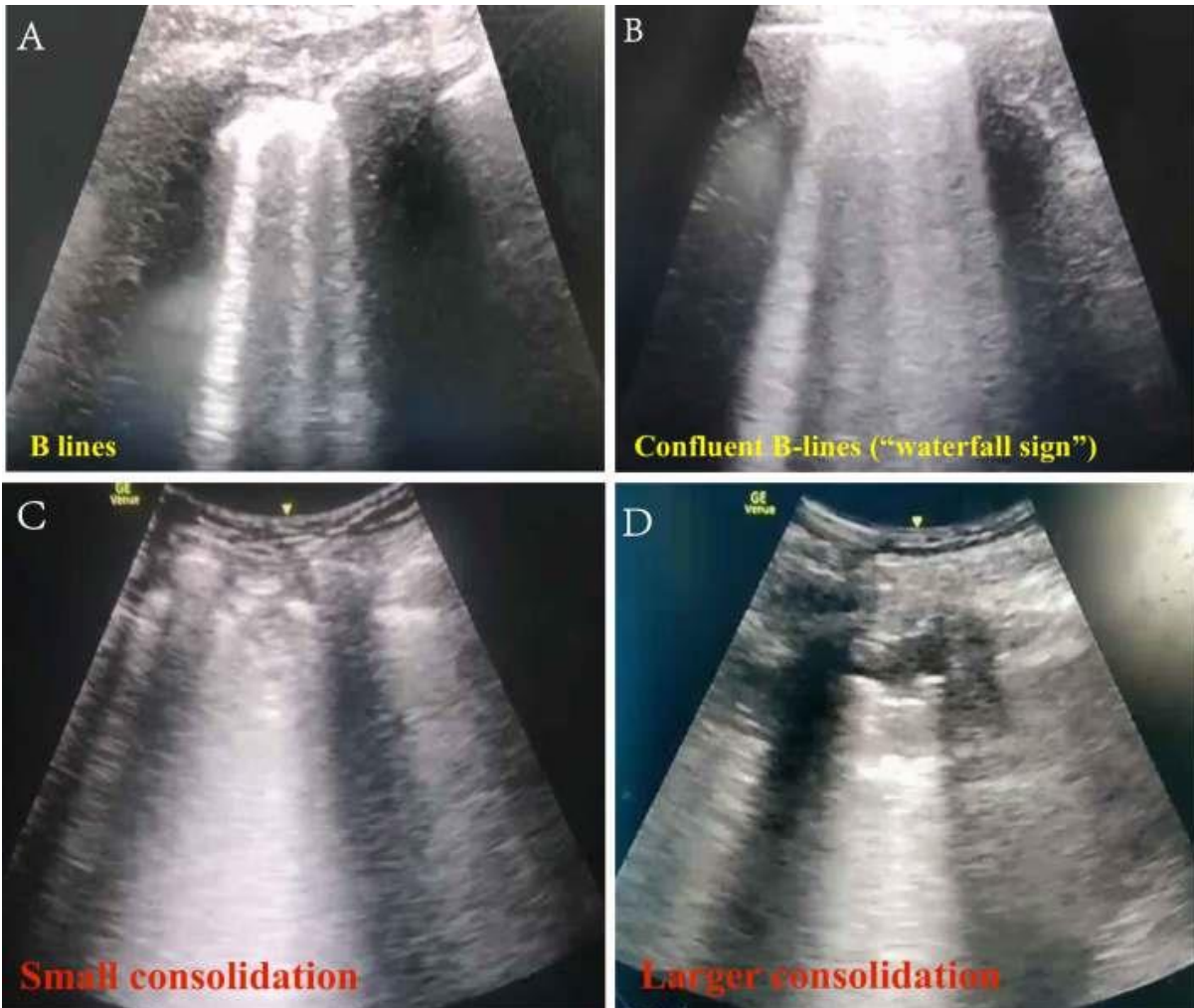
Traction bronchiectasis (מודגם בחץ)



עיוות מבני וקווים תת-פלאורליים (מודגם בחצים)

על פי המחקר של Peng ועמיתיו [26], השינויים באולטרהסאונד נמצאים בקורלציה לחומרת המחלה:

- הכי פחות חמור: הצללות זכוכית-חול קלות ב-CT נמצאות בקורלציה לקווי B מפוזרים.
- הצללות זכוכית חול יותר המשכיות זו עם זו ב-CT נמצאות בקורלציה לקווי B מאוחדים ("Waterfall sign")
- במחלה קשה יותר, ניתן לראות קונסולידציות פריפריאליות קטנות ב-CT ובאולטרהסאונד
- במחלה הקשה ביותר, נפח הריאה עם קונסולידציה עולה.



חלק 5 :
תרופות
וטיפולים
ניסיוניים
במחלה

טיפול ב-COVID-19 בפלזמה ממחלימים

עדי חורש תאריך עדכון: 31.3.2020

1. רקע: שימוש בפלזמה או באימונוגלובולינים מתורמים שהחלימו ממחלות נעשה בעבר כמוצא אחרון לשיפור ההישרדות במטופלים שחלו ב-SARS ומצבם המשיך להתדרדר תחת טיפול בסטרואידים. מחקרים מסוימים הראו משך אשפוז קצר יותר בקרב מי שטופל בנוסף בפלזמה ממחלימים^[1]. ב-2014, ארגון הבריאות העולמי המליץ על שימוש בפלזמה ממחלימים ממחלת האבולה כטיפול אמפירי במהלך התפרצויות. שימוש בפלזמה באופן זה נעשה ב-MERS וגם במגפת האינפלואנזה H1N1 A, במהלכה בוצע מחקר פרוספקטיבי שהראה ירידה משמעותית בסיכון היחסי לתמותה בקרב מי שטופל בפלזמה ממחלימים (OR 0.2). כמו כן, העומס הנגיפי היה נמוך משמעותית במהלך האשפוז בטיפול נמרץ ולא נצפו תופעות לוואי. התמותה תוך 5 ימים מתחילת המחלה ירדה משמעותית לאחר מתן מנות שונות של פלזמה ממחלימים^[1].

2. ההיגיון הטיפולי – הנוגדנים בפלזמה מדכאים וירמיה, שבדרך כלל מגיעה לשיאה בשבוע הראשון של מחלות ויראליות. לסוג טיפול זה לא היו בעיות בטיחותיות ולכן נשקל כקו טיפולי ב-COVID-19^[1].

3. השימוש במגפת ה-COVID-19, תיאור מחקר –
אוכלוסיית המחקר: נבדק טיפול בפלזמה ממחלימים בקרב 5 מטופלים עם COVID-19 במצב קריטי והתפתחות-ARDS^[2]. טרם טיפול זה, כל המטופלים ענו על הקריטריונים הבאים: דלקת ריאות קשה שהמשיכה להחמיר, עומס נגיפי גבוה חרף טיפול אנטי-ויראלי (interferon, lopinavir/ritonavir), $PaO_2/FiO_2 < 300$ והנשמה מכנית. בנוסף, כולם טופלו טרם לכך גם במתילפרדניזולון. גילאי המטופלים נעו בין 36 ל-56, ללא עישון ברקע, לאחד מהם מחלת רקע. ההגדרה של COVID-19 קריטי:

1. כשל נשימתי שמצריך שימוש בהנשמה מכנית
2. שוק – צורך בשימוש בואזופרסורים + רמות לקטט מוגברות מעל 2 מילימול/ליטר חרף החייאת נוזלים מספקת
3. כשל של איברים אחרים שמצריך אשפוז בטיפול נמרץ.

מדדי המחקר – המדדים שנבדקו במחקר היו שינויים בטמפרטורת הגוף, PaO_2/FiO_2 , SOFA score, עומס נגיפי, טיטר נוגדנים, ביוכימיה בדם, ARDS וצורך ב-ECMO.

מהלך המחקר – יום טרם עירווי הפלזמה נבדק טיטר הנוגדנים בכל מטופל. כל מטופל קיבל 2 עירוויים סמוכים של 200-250 מ"ל של פלזמה מתורם שהחלים (PCR חיובי לנגיף שנעשה שלילי, ובריאים קלינית למשך 10 ימים לפחות. בנוסף טיטר נוגדנים גבוה מ-1:1000 וטיטר נוגדנים מנטרלים גבוה (40). במקביל, החולים המשיכו טיפול אנטי-ויראלי עד שהעומס הנגיפי ב-PCR נעשה שלילי. מתן הפלזמה נעשה בין יום 10-22 באשפוז בחולים.

תוצאות:

1. Cycle threshold – השתפר תוך יום לאחר מתן העירווי בקרב כל המטופלים, ונעשה שלילי בין 1-12 ימים לאחר העירווי בקרב כל המטופלים.
2. SOFA – טרם העירווי נעה בין 10-2 בקרב כל המטופלים וירדה לטווח של 1-4 ביום 12 לאחר העירווי.



3. PaO₂/FiO₂ – טרם העירווי היה 172-276 והשתפר עבור 4 מתוך 5 מהמטופלים כעבור 7 ימים ממטן העירווי, עם שיפור משמעותי ביום 12.
 4. טמפרטורת הגוף היתה בין 37.6-39 מעלות צלזיוס וירדה לטווח תקין ביום השלישי לאחר העירווי.
 5. CRP, procalcitonin, IL-6 – ירדו עבור 4 מהמטופלים, ועבור החמישי – CRP, procalcitonin ירדו.
 6. CT – הדמיות החזה של המטופלים הראו שיפור ניכר בדלקת ריאות עם רזולוציה הדרגתית לאחר הטיפול.
 7. יום טרם הטיפול, הטיטרים בדם התורמים היו 1800-16200, עם טיטר של נוגדנים מנטרלים שנע בין 480-80. לאחר העירווי, טיטר הנוגדנים במקבלי העירווי עלה בהדרגה (גם IgM וגם IgG).
 8. לאחר קבלת העירווי, 3 מטופלים נגמלו מהנשמה מכנית. המטופל שקיבל ECMO בזמן העירווי נגמל כעבור חמישה ימים. 3 מטופלים שוחררו מבית החולים כעבור אשפוזים ממושכים, 21 הנותרים נותרו באשפוז עם שיפור במצבם.
- מגבלות המחקר: קבוצת מחקר קטנה, המטופלים קיבלו עוד טיפולים (צריך מחקר נוסף עם קבוצת ביקורת!), הטיפול בפלזמה ניתן כ-22-10 ימים לאחר תחילת האשפוז – ויתכן ותזמון אחר יכול היה להוביל לתוצאות טובות יותר^[3]. בנוסף, לא ידוע אם גישה טיפולית זו משפרת תמותה. בהחלט במגבלות המחקר הנוכחי נראה שיש פוטנציאל לטיפול.

סיכום: בעקבות הטיפול נראה שיפור בכל המדדים שנבדקו בקרב המטופלים לאחר קבלת עירווי פלזמה מתורמים שהחלימו. מחקרים הראו שעומס נגיפי גבוה נמצא בקורלציה לחומרת המחלה ולהתקדמותה. חוץ מטיפול אנטי ויראלי, נוגדנים מנטרלים שספציפיים לנגיף משחקים תפקיד מרכזי בפניווי הווירוס ומניעת כניסתו לתוך תאים משמש כמנגנון עיקרי לשליטה על הנגיף על ידי המאכסן. במחקר זה ראו עומס נגיפי של SARS-CoV-2 במטופלים חרף טיפול אנטי-ויראלי במשך 10 ימים לפחות, אך מהר לאחר קבלת העירווי רמות אלו ירדו עד שנעשו שליליות. כפי שנראה ב-ELISA. בכל תרומות הפלזמה היו טיטרים גבוהים של IgM ו-IgG. במטופלים, רמות אלו עלו בהדרגה לאחר קבלת העירווי, מה שמדגיש את האפשרות שיכולתם לפנות את הנגיף הועצמה משמעותית על ידי קבלת הנוגדנים מהתורמים.

4. נקודות להתייחסות לאפשרות טיפולית בהמשך:

1. נדרשים מחקרים נוספים להצגת הוכחות לטיפול כמשפר תמותה
2. נדרש להוכיח אפקטיביות של הטיפול במחקר randomized controlled עם קבוצת ביקורת
3. מאחר שהטיפול נשען על מתן טיפול בנוגדנים כנגד הנגיף – יש לתת אותו למטופלים בחלון הזמן טרם פיתוח תגובה הומורלית בעצמם. מדובר על עד יום 14-10 לאחר תחילת התסמינים.
4. קיים טיפול נוסף בצורת נוגדנים – hyperimmune globulin. ייתכן ששילוב של השניים יניב תוצאות טובות יותר.
5. יעילותו של עירווי פלזמה מקסימלי ככל שהפלזמה טרייה יותר.

מקורות:

1. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Apr 1; 20(4): 398-400.
2. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. Published online March 27, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783



3. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA*. Published online March 27, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4940



COVID-19 and NSAIDs

מאיה שמחוני תאריך עדכון 12.4.20

לאחר ההבנה כי כניסת הווירוס לתאי הגוף והתפשטותו מתווכת על ידי ACE2 המצוי על גבי התאים בריאה ובמערכת העיכול¹, נעשו נסיונות לחפש חומרים ותרופות המשפיעים על רצפטור זה.

בעקבות כך הועלתה על ידי חוקרים האפשרות כי תרופות נוגדות דלקת לא סטרואידליות (NSAIDs) המשמשות להורדת חום וטיפול בכאב, במיוחד איבופרופן, יכולות להגביר את כמות ה-ACE2 ובכך לתווך הדבקה ב-COVID-19.²

תרופות נוספות שנמצאו ככאלו המעלות את רמות ה-ACE2 הן תרופות ממשפחת ACEi ו-ARB.³ למרות זאת, ישנה הסכמה גורפת כי אין המלצה להפסיק טיפול בתרופות אלו אצל מטופלים הנוטלים אותם מראש-טרם המחלה או החשד להדבקה:

Society	Summary of recommendations	Last Statement Update
European Society of Hypertension	Recommend continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence to support differential use in COVID-19 patients. In those with severe symptoms or sepsis, antihypertensive decisions should be made on a case-by-case basis taking into account current guidelines	March 12, 2020
European Society of Cardiology Council on Hypertension	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence to support discontinuing	March 13, 2020
Hypertension Canada	Recommend continuing ACEis/ARBs due to lack of evidence that patients with hypertension or those treated with ACEis/ARBs are at higher risk of adverse outcomes from COVID-19 infection	March 13, 2020
Canadian Cardiovascular Society	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs and Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitors due to a lack of clinical evidence to support withdrawal of these agents	March 15, 2020
The Renal Association, United Kingdom	Strongly encourage continuing ACEis/ARBs due to unconvincing evidence that these medications increase risk	March 15, 2020
International Society of Hypertension	Strongly recommend that the routine use of ACEis/ARBs to treat hypertension should not be influenced by concerns about COVID-19 in the absence of compelling data that ACEis/ARBs either improve or worsen susceptibility to COVID-19 infection nor do they affect the outcomes of those infected	March 16, 2020
American College of Physicians	Encourage continuing ACEis/ARBs because there is no evidence linking them to COVID-19 disease severity, and discontinuation of antihypertensive therapy without medical indication could in some circumstances result in harm	March 16, 2020
Spanish Society of Hypertension	Recommend that ACEis/ARBs should not be empirically stopped in patients who are already taking them; in seriously ill patients, changes should be made on a case-by-case basis	March 16, 2020
American Heart Association, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology	Recommend continuing ACEis/ARBs for all patients already prescribed them	March 17, 2020
European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association	Recommend continuing ACEis/ARBs in COVID-19 infection patients due to a lack of evidence to support differential use and the discontinuation of ACEis/ARBs in COVID-19 patients	March 17, 2020
American Society of Pediatric Nephrology	Strongly recommend continuing ACEis/ARBs until new evidence to the contrary becomes available	March 17, 2020
High Blood Pressure Research Council of Australia	Recommend continuing routine use of ACEis/ARBs. Patients should not cease blood pressure lowering medications unless advised to do so by their physician	March 18, 2020

תחילה משרד הבריאות הצרפתי יצא בהצהרה שלפיה יש להינמע משימוש ב-NSAIDs ולהעדיף אקמול כטיפול תומך, אך לאחר ביטל את ההנחייה. סיפור דומה התרחש בארצות הברית על ידי דובר ה-WHO שלבסוף החליט גם כן לבטל את ההוראות.

At present, based on currently available information, WHO does not recommend against the use of of ibuprofen. We are also consulting with physicians treating COVID-19 patients and are not aware of reports of any negative effects of ibuprofen, beyond the usual known side effects that limit its use in certain populations. WHO is not aware of published clinical or population-based data on this topic.

World Health Organization #coronavirus 18 March 2020

Could ibuprofen worsen disease for people with COVID-19?



לאחר סקירה נרחבת בנושא המסקנה העיקרית היא שניתן כעת להמשיך ליטול תרופות להורדת חום וכאב המבוססות על איבופרופן (אדויל, נורופן) ושלפני יציאה בהנחיות אחרות יש לבצע מחקרים קליניים שיוכלו להוכיח קשר באופן מוחלט.

מקורות:

1. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology* 2020;
2. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Mar 11.
3. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin ii type i receptor–dependent mechanism. *Hypertension*. 2014 Dec; 64(6): 1368-75.



טיפול בסורפקטנט ב-COVID19

עדי חורש תאריך עדכון: 29.3.2020

- יש חוסר בסורפקטנט ב-ARDS. בזמן שמוות מARDS נגרם לאו דווקא מכשל נשימתי אלא מכשל של מערכות אחרות, ב-COVID19 מוות נגרם בעיקר מכשל נשימתי^[1,2].
- סורפקטנט מיוצר על ידי פנאומוציטים מסוג 2. ACE2 הוא אנזים שדרכו מדביק SARS-Cov-2 וגורם למחלה. הוא נמצא ביותר מ-80% על פנאומוציטים מסוג 2^[3]. זה בהחלט יכול להציע מנגנון שבו יש פגיעה בייצור סורפקטנט ע"י תאים אלו באופן עצמאי מהתהליך האינפלמטורי של ARDS. לכן סורפקטנט עשוי להיות טיפול הולם.
- סורפקטנט משמש כטיפול אינטרה-טרכיאלי בפגים עם RDS. טרם הוכח במתן ארוסול.
- מטה-אנליזה^[4] שבדקה 11 מחקרים RCT עם סך הכל 3038 מטופלים עם ARDS שקיבלו סורפקטנט – לא היה שיפור בתמותה או בהשרדות למשך שבוע עד עשרה ימים. גם השינוי בPaO₂/FiO₂ לא היה משמעותי לאחר מתן סורפקטנט בהשוואה לקבוצת הביקורת שקיבלה טיפול סטנדרטי.
- מחקר שבוצע ב1997^[5] – randomized, prospective, controlled, open label – נתנו סורפקטנט ממקור פרה למטופלים. מתן אינטרה-טרכיאלי. 3 קבוצות שקיבלו מינונים שונים (8 מנות של 50מג לקילו, 8 מנות של 100מג לקילו, 4 מנות של 100מג לקילו) + ביקורת. סך הכל היו 59 מטופלים במחקר. בדקו השפעה על פרמטרים של הנשמה, ABG, כשל מערכות אחרות, BAL, אימונולוגיה, הישרדות ותופעות לוואי. מצאו שה-2FIO הנדרש להנשמה ירד באופן משמעותי רק בקבוצה שקיבלה 4 מנות של 100מג/קילו, והתמותה בקבוצה הזו היתה 18.8% לעומת 43.8% בקבוצת הביקורת. לא היו תופעות לוואי לסורפקטנט באף אחד מהמטופלים.
- באישה שטבעה^[6] – מתן סורפקטנט שיפר את לחצי ההנשמה ואת התפקוד הרספירטורי אך נפטרה מספסיס.
- מאמר שפורסם ב-pediatrics and neonatology – המליצו לתת סורפקטנט לילודים שחולים ב-COVID19^[7].
- חברת WINDTREE THERAPEUTICS החלה מחקר קליני שבדק מתן סורפקטנט סינתטי בארוסול במטופלים עם ARDS כתוצאה מתחלואה ב-COVID19^[8].
- כאמור לעיל, לא הוכחה יעילות בטיפול בסורפקטנט במבוגרים עם ARDS במחקרים קליניים RCT. כן היו תיאורי מקרה וניסויים בבעלי חיים שהראו שיפור בלחצי הנשמה וחילופי גזים בARDS. במחקר שכלל 41 מטופלים עם ARDS שעברו רנדומיזציה לקבל טיפול משלים בסורפקטנט, מתן אינטרה-טרכיאלי של סורפקטנט שיפר את ה-PaO₂/FiO₂ בהשוואה לקבוצת הביקורת – 184 ממ כספית מול 139 ממ כספית. כמו כן, יותר מטופלים נגמלו מהנשמה בהשוואה לקבוצת הביקורת תוך 28 ימי מעקב^[9].
- מחקר אחר לא הראה שיפור בלחצי הנשמה או בחמצון, אך כן ירידה בציטוקינים אינפלמטורים כגון IL6 בBAL, מה שיכול להצביע על אפקט אנטי אינפלמטורי לסורפקטנט.
- מחקר double blind RCT – לא הראה שיפור במתן ארוסולי של סורפקטנט באוקסיגנציה או בתמותה^[9].
- עוד מחקר phase 3, randomized double blind RCT שהשווה טיפול סטנדרטי בARDS למתן סורפקטנט בנוסף – היה שיפור בחמצון כ-24 שעות לאחר המתן אך לא היה שיפור בתמותה^[9].
- על פי האריסון 20, ל טיפול בסורפקטנט ב-ARDS קיימת המלצה מסוג D (לא מומלץ על בסיס הוכחות קליניות לחוסר יעילות)^[11].



1. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2015). Harrison's principles of internal medicine, 20e.
2. Guan, Ni, Yu Hu et al, Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med , February 28 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2004 Jun; 203(2): 631-7.
4. Meng, S. S., Chang, W., Lu, Z. H., Xie, J. F., Qiu, H. B., Yang, Y., & Guo, F. M. (2019). Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC pulmonary medicine*, 19(1), 9.
5. Gregory, T. J., Steinberg, K. P., Spragg, R. O. G. E. R., Gadek, J. E., Hyers, T. M., Longmore, W. J., ... & Hudson, L. D. (1997). Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155(4), 1309-1315.
6. Staudinger, T., Bankier, A., Strohmaier, W., Weiss, K., Locker, G. J., Knapp, S., ... & Frass, M. (1997). Exogenous surfactant therapy in a patient with adult respiratory distress syndrome after near drowning. *Resuscitation*, 35(2), 179-182.
7. Hong, H., Wang, Y., Chung, H. T., & Chen, C. J. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatrics & Neonatology*.
8. <https://www.windtreetx.com/aerosurf/>
9. Kesecioglu, J., & Haitsma, J. J. (2006). Surfactant therapy in adults with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care*, 12(1), 55-60.



כלורוקוויין (Chloroquine) ונגזרותיו כטיפול ב-COVID-19

עדי חורש תאריך עדכון: 15.4.2020

מאמרים שפורסמו בתחילת מגפת ה-SARS-Cov-2 הסבו את תשומת ליבה של הקהילה הרפואית להשפעה שתתכן לכלורוקוויין כטיפול ל-COVID-19.

הנגזרות הסולפטיות והזרחניות של כלורוקוויין משמשות לטיפול נגד מלריה. הידרוקסיכלורוקוויין גם הוא משמש כטיפול נגד מלריה אך בנוסף גם כטיפול למחלות אוטואימוניות כגון לופוס, דלקת פרקים שגרנית ולפורפיריה קוטנאה טרדה.

המנגנונים שהוצעו לתרופות הללו בהשפעתן על מערכת החיסון הם [1]:

1. מניעת האסידיפיקציה של הליזוזום ואינהיביציה של פרוטאוליזה, כמוטקסיס, פגוציטוזה והצגת אנטיגנים
2. הפחתה של ייצור ציטוקינים על ידי מאקרופגים, במיוחד IL-1 ו-IL-6
3. אינהיביציה של Phospholipase A2 וכתוצאה מכך ניגוד ההשפעה של פרוסטגלנדינים
4. ספיגה וחסמה של אור UV המייצר תגובות עוריות
5. קישור וייצוב של DNA
6. אינהיביציה של אותות מתווכי הולכת סידן על תאי B ו T
7. אינהיביציה של מטלופרוטאינזות במטריקס החוץ תאי

תרופות הכלורוקוויין ונגזרותיה נחשבות כבטוחות עם תופעות לוואי קלות יחסית בדרך כלל שחולפות עם הפסקתן. עם זאת, קיים קו דק בין המינון התרפויטי לטוקסי [2]. בטוקסיות נמוכה, תופעות הלוואי הן בחילה, דכאון, גרד בכההי עור, תת לחץ דם בעמידה והארכת QT [3]. באופן נדיר, קרטופתיה ופריחה. בטוקסיות גבוהה עשוי להיות שוק היפוטנסיבי, הפרעות קצב, תגובות נירופסיכיאטריות ומיופתיה [3]. יש לציין כי פרופיל הבטיחות של הידרוקסיכלורוקוויין הינו גבוהה יותר בהשוואה לכלורוקוויין, וניתן להשתמש בו במינונים גבוהים יותר ולחשוש פחות מאינטראקציות עם תרופות אחרות [4]. יש להשתמש בתרופות אלו באופן זהיר ולא לאפשר יד חופשית במרשם.

לגבי היעילות המוצעת ל-COVID-19, רעיון זה אינו מפתיע במיוחד כשלעצמו לאור השפעות אנטי-ויראליות מסוימות של כלורוקוויין, הידועות עוד משנות ה-60 [2]. אז הוראה שכלורוקוויין והידרוקסיכלורוקוויין הצליחו לעצור את שגשוגם של וירוסים בתרבויות במבחנה, כולל את נגיף ה-SARS ב-2004 [5]. כמו כן, הודגמה יעילות בעכברים נגד נגיף הקורונה OC43, אנטרווירוס EV-A71, נגיף הזיקה ואינפלואנזה H5N1. עם זאת, במחקר קליני עם רנדומיזציה וסמיות כפולה התרופה לא מנעה אינפלואנזה או קדחת הדנגי בקרב חולים [2].

בניסויים עם נגיף הציטוגוניה, שימוש בכלורוקוויין הראה תופעה מעניינת: במבחנה נראתה פעילות אנטי-ויראלית מבטיחה, אך במודלים בבעלי חיים פעילות הנגיף החריפה בנוכחות התרופה, ככל הנראה בשל פעילות אימונומודולטורית של התרופה בגוף. החוסם עלה גבוה יותר והתגובה התאית של מערכת החיסון היתה בלתי יעילה [2].

באשר למחלות ויראליות כרוניות, האפקט של כלורוקוויין על HIV אינו חד משמעי והתרופה לא נכללה בטיפול לנגיף זה. ההשפעה הקלה היחידה שהיתה לתרופה היתה ב-HCV כרוני, שם



הוראתה הגברה קלה של התגובה הנגיפית ל-*ribavirin pegylated interferon*. בחלק קטן מהמטופלים אף נראתה ירידה זמנית בעומס הנגיפי. עם זאת, לא היתה בכך די הוכחה לשלב את התרופה בפרוטוקול הטיפול הסיטנדרטי ל-HCV כרוני[2].

בעת המגפה הנוכחית, בוצע מחקר בסין שהראה פעילות אנטי ויראלית מול נגיף ה-SARS-Cov-2 במבחנה בשלב כניסת הנגיף לתאים וגם לאחר מכן[6]. המנגנון לעצירת פעילות הנגיפית הוא על ידי העלאת ה-pH האנדוזומלי הנחוץ לאיחוי בין הנגיף לתא וגם מניעת גליקוליזציה של רצפטורים תאיים. כמו כן, החוקרים העלו השערה כי הפעילות האימונומודולטורית של כלורוקווין ייתכן ותרמה לפעילות האנטי-ויראלית במבחנה.

מחקרים קליניים שבוצעו על בסיס ממצאים אלו מצאו כי בקרב 100 מטופלים במצטר, כלורוקווין פוספט היה טוב יותר בהשוואה לביקורת במניעת ההחמרה בדלקת ריאות, שיפר את הממצאים בצילום החזה, סייע בסילוק הנגיף וקיצר את מהלך המחלה. עם זאת, ממצאים אלו הינם בגדר **הצהרה בלבד, ולא פורסמו הממצאים והשיטות של המחקרים עצמם**[7]. על כן יש לנהוג במידע זה בזהירות משום שבהיעדר פרטים נוספים לא ניתן להסיק מסקנות אודות יעילות התרופה ב-COVID-19.

מחקר קליני שבוצע בצרפת בדק את ההשפעה של הידרוקסיכלורוקווין על 26 חולים שקיבלו את התרופה (שישה מתוכם קיבלו גם אזיתרומיצין במקביל) מול 16 חולים שהיוו קבוצת ביקורת. המחקר מצא שתוך 6 ימים, 70% מקבוצת הניסוי סילקו את הנגיף בהשוואה ל-12.5% בלבד מקבוצת הביקורת[4]. בקרב 6 המטופלים שקיבלו גם אזיתרומיצין וגם הידרוקסיכלורוקווין, 100% סילקו את הנגיף תוך 6 ימים. תוצאות המחקר מצביעות על אפשרות לסינרגיזם בטיפול משולב עם הידרוקסיכלורוקווין ואזיתרומיצין. למרות המובהקות הסטטיסטית של הממצאים, יש לזכור כי מדובר בקבוצת מחקר קטנה וכי לא הומשך המעקב על כלל החולים שנכללו בתחילתו – 6 מטופלים הפסיקו טיפול בשל מעבר לאשפוז בטיפול נמרץ, מוות ותופעות לוואי שבעטיין הופסק הטיפול. ייתכן כי התוצאות היו נראות אחרת אילו התוצאים הללו היו נכללים בתוצאות, וכן אם גודל המדגם היה גדול יותר. כמו כן, יש לזכור כי תופעת לוואי של כל אחת מהתרופות הללו היא הארכת QT וכי שילוב של שתיהן יחד עלול לגרום לטוקסיות ללב ולהפרעות קצב עד כדי דום לב.

מחקר פרוספקטיבי שבוצע על השימוש בהידרוקסיכלורוקווין כטיפול ל-COVID-19 בסין בדק את התרופה בנוסף לטיפול הסיטנדרטי באנטי ויראליים בהשוואה לטיפול זה בלבד בקרב 30 מטופלים. לא נמצאו הבדלים משמעותיים סטטיסטית בתוצאים הוירולוגיים. ביום 7 לטיפול, סילוק הנגיף היה דומה בין שתי הקבוצות – 86.7% לעומת 93.3% בקבוצת הניסוי.

המינון המקובל לכלורוקווין פוספט הוא 500 מ"ג פעם - פעמיים ביום למשך 5-10 ימים, בעוד שהמינון המקובל להידרוקסיכלורוקווין הוא 400 מ"ג פעמיים ביום הראשון ולאחר מכן 200 מ"ג פעמיים ביום למשך 4 ימים נוספים [8]. מחקר phase 2b בעל סמיות כפולה שבוצע בברזיל על 81 מטופלים שחלו ב-COVID-19 בדק את היעילות והבטיחות של שני מינוני כלורוקווין שונים – 41 מטופלים קיבלו 600 מ"ג פעמיים ביום למשך 10 ימים, ו-40 קיבלו 450 מ"ג למשך חמישה ימים עם מינון כפול ביום הראשון של הטיפול[9]. בנוסף, כל המטופלים קיבלו אזיתרומיצין וגם צפטריאקסון. תוצאות המחקר הראו שבקבוצה שקיבלה את המינון הגבוה, ה-QTc היה מעל 500



מילישניות בקרב 25% מהקבוצה, והתמותה היתה גבוהה ב-17% בהשוואה לקבוצת המינון הנמוך. התמותה הכוללת היתה 13.5%, מטופל אחד פיתח ראבדומיוליזיס, שניים פיתחו VF ומוות ככל הנראה משנית להארכת QTc שנראתה יותר באק"ג של קבוצת המינון הגבוה. לאור זאת, הומלץ על הפסקה מיידית של הניסוי והמטופלים שקיבלו מינון גבוה עברו למינון נמוך והומלץ באופן גורף לא לתת מינון שכזה בהתוויה ל-COVID-19. כמו כן, המלצות החוקרים היו לבדוק את יעילות התרופה במתן פרופילקטי או במתן טיפולי לחולים קלים-בינוניים.

לסיכום, קיימות עדויות אם כי לא חזקות ליעילות אפשרית לשימוש בכלורוקוין ונגזרותיו לטיפול בנגיף ה-SARS-Cov-2 בבני אדם. עם זאת, קיים צורך במחקרים קליניים איכותיים על מנת לאפשר שימוש נרחב ובטוח בתרופות הללו להתוויה זו. במסגרת מצב החירום, ה-FDA אישר שימוש בהידרוקסיכלורוקוין בבתי חולים לחולי COVID-19 [8]. על מנת שאישור זה יהפוך להתוויה רשמית נוספת לתרופה, כאמור יש צורך במחקר נוסף שיניב הוכחות משמעותיות ליעילות ובטיחות התרופה.

מקורות:

1. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012 Apr 1; 42(2): 145-53.
2. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral research*. 2020 Mar 5: 104762.
3. White NJ, Ashley EA. Malaria. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e* New York, NY: McGraw-Hill; . <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192280354>. Accessed April 13, 2020.
4. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 Mar 20: 105949.
5. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004 Oct 8; 323(1): 264-8.
6. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020 Mar; 30(3): 269-71.



7. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. Published online April 13, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019
9. Borba et al, Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *Medrxiv*



רמדסיביר (Remdesivir) כטיפול ב-COVID-19

עדי חורש תאריך עדכון: 27.4.2020

רמדסיביר היא תרופה אנטי-ויראלית שהינה אנאלוג לנוקלאוטיד אדנוזין שנכנס ל-RNA וגורם לטרמינציה מוקדמת של הרצף הויראלי. [1] ב-2015 הוראה שהתרופה יעילה למניעת תחלואה באבולה בקופים, אולם בבני אדם היא לא נמצאה יעילה בהשוואה לטיפולים אחרים במניעת תמותה [2].

ב-2020 הוראתה יעילות במבחנה של רמדסיביר על שורת תאים שהודבקו ב-SARS-Cov-2 – התרופה השפיעה בעיקר בשלב לאחר כניסת הנגיף לתא בהתאם למנגנון הפעולה שלה [1]. על בסיס ראיות אלו, החל מחקר קליני לבדוק את התרופה בחולי COVID-19.

התרופה נתנה ל-53 מטופלים שחלו ב-COVID-19 במספר מדינות שמות על בסיס מתן חמלה [3]. המטופלים בבייסליין היו עם סטורציה חמצן של 94% ומטה או הזדקקו לתמיכה עם חמצן, וכ-64% מהם היו על הנשמה מכנית לפחות ליומיים טרם תחילת מתן התרופה. המעקב נעשה למשך 18 ימים.

לאורך המעקב 68% מהמטופלים השתפרו מבחינת צורך בתמיכה נשימתית עם חמצן ו-15% החמירו. קבוצת המטופלים שהשתפרו כללה את כל מי שמלכתחילה הזקק לפחות חמצן – ב low flow וגם את רוב המטופלים שהזדקקו להנשמה בלתי חודרנית בלבד. מתוך המטופלים שהזדקקו להנשמה חודרנית, 57% עברו אקסטובציה ומתוך הארבעה שהזדקקו ל-ECMO, שלושה נגמלו. השיפור הקליני הכללי היה טוב יותר בקרב החולים שבבייסליין לא הזדקקו להנשמה חודרנית, כלומר היו מטופלים קלים יותר.

התמותה במחקר היתה 13% - 7 מטופלים מתו, אחד מהם התחיל את המחקר על NIPPV והאחרים קיבלו הנשמה חודרנית.

מבחינת תופעות לוואי, 60% מהמטופלים דיווחו על תופעות לוואי – עליה בתפקודי כבד, שלשול, פריחה, פגיעה בתפקוד הכלייתי ותת לחץ דם. ארבעה מטופלים נאלצו להפסיק טיפול עקב כך.

מחקר זה אמנם הראה נתונים מעודדים יחסית למה שפורסם באותם ימים לגבי תמותה בטיפול נמרץ (22% תמותה כללית ו-66% תמותה בקרב מונשמים [4]) אך לאור קוהורטה קטנה, נתונים מוגבלים על המטופלים (כמו למשל עומס נגיפי), זמן מעקב קצר יחסית והיעדר קבוצת ביקורת – לא ניתן להסיק מסקנות אמיתיות אודות יעילות התרופה כטיפול ב-COVID-19, אם כי כשלעצמם הנתונים נראים מבטיחים.

במקביל לפרסום מחקר זה הוחל ניסוי קליני עם רנדומיזציה וקבוצת ביקורת שקיבלה פלצבו על מנת לבדוק את יעילותה של רמדסיביר כטיפול ל-COVID-19. מחקר זה מתבצע על ידי חברת Gilead שמשווקת את התרופה.

ב-23.4.2020 פורסמו ממצאים ראשוניים מהמחקר הקליני באתר ה-WHO ולאחר מכן הוסרו [5]. חברת Gilead פרסמה הצהרה כי הנתונים פורסמו ללא רשותם וכי הם מציירים תמונה לא מדויקת של המחקר. כמו כן, הם טענו כי המחקר הופסק בטרם עת עקב מיעוט מטופלים שלא אפשר להסיק מסקנות משמעותיות סטטיסטית. המידע הזמין הוגש לפרסום ובקרב יהיה עוד מידע על התרופה [5].



צילום מסך של פרסום באתר ה-WHO טען שרמדסיביר לא שיפרה את הזמן לשיפור קליני בקרב החולים, וכן לא גרמה לשיפור קליני או וירולוגי[5].

כעת, מתבצעים מחקרים קליניים רבים על ידי החברה במספר מרכזים רפואיים בעולם. החברה פרסמה כי היא מצפה לנתונים ממחקרים אלו במהלך חודש מאי[6].

ב-29.4.2020 חלה התפתחות נוספת בנושא – פרופ' אנטוני פאוצי, ראש המכון האמריקאי למחלות זיהומיות הצהיר כי על בסיס נתוני המחקר הקליני שמתבצע על ידי חברת Gilead, רמדסיביר תהפוך ל"standard of care" ב-COVID-19. כעת מדובר ב-1063 מטופלים שהשתתפו בניסוי הקליני עם רנדומיזציה וקבוצת ביקורת שקיבלה פלצבו, והנתונים הראשוניים מראים שתחת טיפול ברמדסיביר המטופלים החלימו מהר יותר ב-31% בהשוואה לקבוצת הביקורת ($p < 0.001$) – 11 ימים לעומת 15. כמו כן, נראה שיפור בתמותה מ-11.6% ל-8% ($p = 0.059$).

בהמשך, כאשר יתפרסמו נתונים נוספים, יהיה אפשר להסיק מסקנות חותכות יותר. עד אז, לטענת פרופ' פאוצי – בנוכחות עדות חד משמעית שתרופה עובדת, ישנה מחויבות אתית להודיע על כך לקבוצת הפלצבו על מנת שתדע שיכולה להיות לה גישה לתרופה"[7].

מקורות:

1. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W. and Xiao, G., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), pp.269-271.
2. Warren, T.K., Jordan, R., Lo, M.K., Ray, A.S., Mackman, R.L., Soloveva, V., Siegel, D., Perron, M., Bannister, R., Hui, H.C. and Larson, N., 2016. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531(7594), pp.381-385.
3. Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., Feldt, T., Green, G., Green, M.L., Lescure, F.X. and Nicastri, E., 2020. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *New England Journal of Medicine*.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 March 13 (Epub ahead of print).
5. Remdesivir Trial Posted Online Prematurely Was 'inconclusive,' Gilead Says
Jacqueline Howard - <https://edition.cnn.com/2020/04/23/health/remdesivir-trial-gilead-premature/index.html>
6. Preliminary Results from a Remdesivir Trial Could Come in a Week or Two, Researcher Says Arman Azad -
<https://edition.cnn.com/2020/04/26/health/remdesivir-trial-results-coming-soon/index.html>
7. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

