IMAJ
Israel Medical Association Journal

ההסתדרות הרפואית בישראל
Israeli Medical Association

הרפואה
עיתון הרפואה של ישראל | מבית ההסתדרות הרפואית בישראל | נוסד 1919 | ירחון לענייני רפואה



COVID-19 IN ISRAEL

2020

Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives

Maria Infantino[1], Arianna Damiani[2], Francesca Li Gobbi[3], Valentina Grossi[1], Barbara Lari[1], Donatella Macchia[4], Patrizia Casprini[5], Francesca Veneziani[6], Danilo Villalta[7], Nicola Bizzaro[8], Piero Cappelletti[9], Martina Fabris[10], Luca Quartuccio[11], Maurizio Benucci[3] and Mariangela Manfredi[1]

[1]Immunology and Allergy Laboratory Unit, San Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy
[2]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence, Florence, Italy
[3]Rheumatology Unit, S. Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy
[4]Allergy and Clinical Immunology, San Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy
[5]Laboratory of Clinical Pathology and Immunoallergy, Florence-Prato, Italy
[6]Laboratory of Clinical Pathology, San Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy
[7]Immunology and Allergy Unit, S. Maria degli Angeli Hospital, Pordenone, Italy
[8]Laboratory of Clinical Pathology, San Antonio Hospital, Tolmezzo, Italy
[9]SIPMeL, Castelfranco Veneto, Veneto (TV), Italy
[10]Institute of Clinical Pathology, University of Udine, Udine, Italy
[11]Clinic of Rheumatology, ASUFC, Department of Medicine (DAME), University of Udine, Udine, Italy

KEY WORDS: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2 antibodies, SARS-CoV-2 diagnostic tests, serological tests

IMAJ 2020; 22: 203–210

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which first appeared in Wuhan, China, in December 2019 and is now spreading worldwide.

SARS-CoV-2, formerly known by the provisional name 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV), shares some characteristics with two other coronaviruses, which previously caused epidemic respiratory syndromes: severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) in 2003 and Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) in 2012.

Coronavirus is a positive-sense single-stranded RNA virus. It is a large pleomorphic spherical enveloped particle [Figure 1]. The viral envelope consists of a lipid bilayer where the membrane (M), envelope (E), and spike (S) structural proteins are anchored [1]. The S glycoprotein is a large type 1 transmembrane protein containing two functional subunits S1 and S2. S1, responsible for binding to the host cell receptor, comprises a receptor-binding domain (RBD). S2 contains elements needed for the fusion of the virus [2-6].

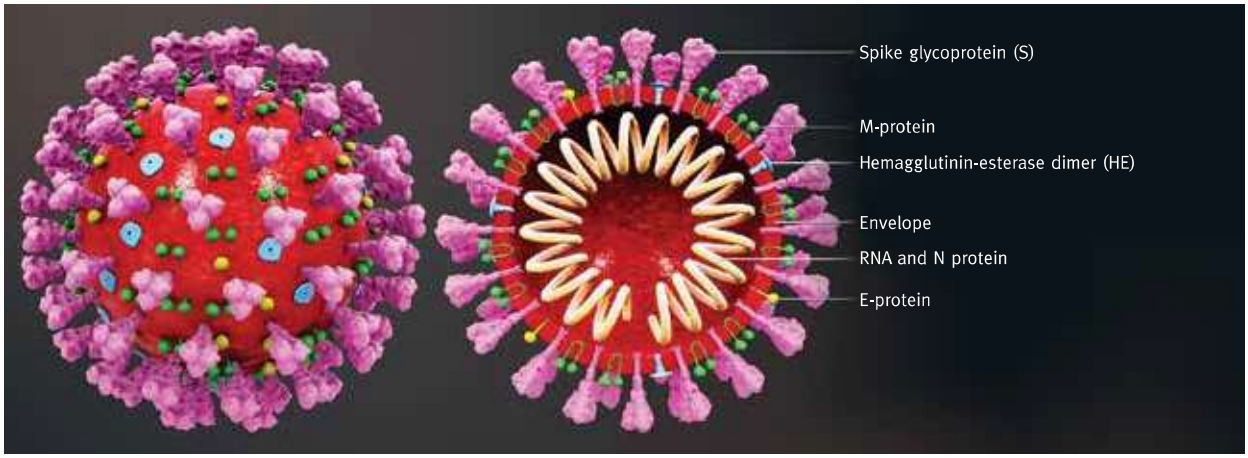
S glycoprotein forms homotrimers protruding from the viral surface [7]. A subset of coronaviruses (in particular betacoronavirus gender) also have a shorter spike-like surface protein called hemagglutinin esterase (HE) [8]. Inside the envelope there is the nucleocapsid, which is formed from multiple copies of the nucleocapsid (N) protein. This protein is bound to the single-stranded RNA genome [9]. The lipid bilayer envelope, membrane proteins, and nucleocapsid protect the virus when it is outside the host cell [10]. Moreover, the first two-thirds of the viral genome encode non-structural proteins (NSPs), and in particular, the RNA polymerase represents the main part of the transcription/replication machinery, well conserved among different CoV species.

Specifically, SARS-CoV and SARS-CoV-2 account for the same receptor used to penetrate into human cells and start replication: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which is mostly expressed by type II pneumocytes, as well as by endothelial, myocardial, and gut mucosa cells [11]. It has been hypothesized that the high affinity of CoV-2 Spike (S) protein Receptor Binding Domain (RBD) for ACE2 is responsible for the elevated contagious power of the new coronavirus. S protein is also among the most immunogenic structural peptides of the virus, along with nucleocapside (N) protein [12]. Thus, produced antibodies may have an important role in interrupting viral entrance into cells, as well as in its opsonization [13] and represent the target of neutralizing antibodies [14].

The immune response against the virus is determinant in the evolution of COVID-19 disease but it has yet to be fully understood. Nevertheless, reasonable hypotheses can be made based on knowledge from MERS-CoV and SARS-CoV [15].

As is true for every infectious disease, the host immunity has a role both in fighting against pathogen invasion and in determining severe organ damage and bad prognosis. COVID-19 accounts for various clinical phenotypes, from asymptomatic carriers to interstitial pneumonia, to acute distress respiratory syndrome (ARDS), multiorgan failure (MOF), and death. Both

Figure 1. Structure of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)



(credit: https://www.scientificanimations.com/wiki-images/)

innate and adaptive immunity are involved in the natural history of COVID-19.

First, monocytic-macrophagic cells are activated by the viral expression of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), such as its RNA. This provides interferon-1 (IFN-1) secretion and, therefore, an increase in several proinflammatory cytokines and chemokines such as interleukine (IL)-1, IL-6, IP-10, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), MIP-1A, and tumor necrosis factor alpha (TNFα), by activating the Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) pathway [16].

This initial phase is clinically characterized by the appearance of cough (due to viral invasion of respiratory tract mucosa), fever, generalized malaise, asthenia, arthralgia and myalgia. Anosmia and ageusia are also often reported. Laboratory tests at this time may show neutrophilia, with normal or reduced lymphocytes count, elevated C-reactive protein (CRP), and IL-6. Procalcitonin is classically normal in absence of over-infections [17].

Within approximately one week from infection, adaptive immunity is expected to rise. That means the intervention of B lymphocytes, with the production of specific antibodies and of CD8+ T cytotoxic lymphocytes to eliminate infected cells. In addition, CD4+ T helper lymphocytes have a role in guaranteeing the modulation and coordination of all these processes to obtain the inhibition of viral replication, a decreasing of viremia and, in the best case, a restitutio ad integrum. In fact, as observed with SARS-CoV and MERS-CoV [18], it is likely that the virus has the ability to reduce IFN pathway efficiency, interfering with downstream gene expression. This, along with individual risk factors [19] such asolder age; male sex; comorbidities like diabetes, hypertension, obesity, cardiopathy, and genetic predisposition, result latency of viral control and persistence of innate cells activation, without an appropriate transit to adaptive immunity. This factor could be the main cause of COVID-19 complications, occurring at about day 12 from first symptoms presentation. At that time, circulating proinflammatory cytokines increase and inflammatory cells build up in target organs, basically the lungs, causing tissue damage without providing any control over the infection. Patients with such a course often experience dyspnea, reflecting severe interstitial pneumonia and respiratory failure, persistent fever, and progressive worsening of their general condition. Laboratory data in these cases evidence lymphopenia, elevated level of IL-6, CRP, ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), serum creatinine, creatine kinase (CK), and D-dimer. Differences in these values between patients with good and bad prognoses are statistically significant in virtually all available reports. Viremia is constantly high. Intensive care is required at this point, supporting the patient with invasive ventilation, fluid resuscitation, and, in the worst cases, extra-corporeal membrane oxygenation, with a very elevated mortality rate.

The emerging role of drugs like tocilizumab, an inhibitor of IL-6 receptor, approved for the treatment of rheumatoid arthritis and giant cell arteritis in controlling alveolar inflammation in COVID-19, seems to corroborate the crucial pathogenetic role of the overwhelming activation of the immune system in the disease [20]. It is worth noting that most of the aforementioned risk factors may share a part in damaging immune efficiency.

Regarding the role of genetics, it is known that human leukocyte antigen (HLA) I and II haplotypes contribute in determining the ability or inability to raise an immune response against a specific pathogen. This result is because genetic sequences expressed by HLA result in a specific receptor for T and B lymphocytes (TCR and BCR) and so it is in the faculty of these cells to recognize peptides associated with the specific pathogen and to develop an adaptive reaction [21]. Preliminary

studies aimed at assessing the best SARS-CoV-2-associated peptides target for a vaccine seemed to show that genetic haplotypes, which best recognize SARS-CoV-2 sequences, may not be so widely represented in the general population [22]. From a pharmacologic point of view, this leads to the choice of other more frequent, although maybe less fitting, epitopes in vaccine preparation. Moreover, the peculiarity of the coronavirus epitopes might also explain why a small but still significant percentage of young and healthy people contract COVID-19 in a severe form.

Another source of information on COVID-19 pathogenesis can be represented by histological observations. Findings from post-mortem biopsies were described in a case report published in *Lancet Respiratory Medicine* [23]. In that study, both lungs of the patient, who died from cardiac arrest on day 14 of the disease, presented with interstitial mononuclear inflammatory infiltrates. Multinucleated syncytial cells with atypical enlarged pneumocytes were also found, with no evidence of viral inclusions in observed cells. In liver biopsies, moderate microvesicular steatosis and mild lobular and portal activity were evidenced. The peripheral blood samples showed reduced and phenotypically hyperactivated CD8+ and CD4+ cells, thus confirming the massive, although ineffective, activity of the immune system.

Accumulated proinflammatory cells and absence of wound-healing macrophages were also found in an in vivo/in vitro study, examining hematoxylin and eosin (H&E) staining of lung specimens derived from three patients who died from SARS-related acute lung injury. Interestingly, levels of anti-S neutralizing antibodies in the sera of those patients were significantly higher and had a more precocious peak in comparison to recovered ones. While aimed at facilitating viral clearance, these antibodies showed to abrogate wound-healing responses and promoted in vitro activation of monocyte/macrophage with production of MCP1 and IL-8. Thus, the authors speculated that anti-spike IgG might have a direct role in damaging pulmonary tissue and this hypothesis could also be extended in COVID-19 pathogenesis [24].

Reduced, although not hyperactivated as observed in Xu's study [24], CD8+ and CD4+ lymphocytes were associated to severe COVID-19 disease even in a retrospective study on 452 patients by Qin C et al. [25]. The cell reduction included milder affected patients, but in those cases it was significantly lower in comparison to worse clinical phenotypes. Moreover, an increased amount of neutrophils and a higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were noted in the same cohort [25].

Some data are available confirming an increased incidence of liver abnormalities in COVID-19 affected patients, which may indicate the effect of SARS-CoV-2 on the liver or be a drug-induced damage [26]. Acute renal injury has also been reported and explained as a possible consequence of the virus itself, or of the infection-induced inflammation, or both in a synergistic way [27]. Myocardiocytes expression of ACE2 receptors as well as the cardiovascular system's sensitivity toward circulating proinflammatory cytokines, may be responsible for the COVID-19-associated myocarditis, which has been described in some reports, along with heart attack and fatal arrhythmias precipitating clinical condition of subjects with previous ischemic heart disease [28].

The impressive burden of the disease, in term of needing dedicated wards, medical personnel, and above all, beds in the intensive care units, makes it extremely important for accurate diagnostic tools to be available to rapidly identify affected patients and appropriately treat them.

It has been shown that the viral RNA can be detected from nasal and pharyngeal swabs, bronchoalveolar lavage, and blood plasma using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) [29-31].

The identification of the SARS-CoV-2 viral sequences led to the rapid availability of RNA tests RT-PCR diagnostic assays as a fundamental tool in the SARS-CoV-2 diagnosis [32,33]. Routine identification of cases of SARS-CoV-2 virus is based on the detection of unique sequences of virus RNA by nucleic acid amplification tests (NAAT) such as RT-PCR, with confirmation by nucleic acid sequencing, when necessary.

Recently, the World Health Organisation (WHO) provided interim guidance to laboratories showing the strategic use of diagnostic testing in different transmission scenarios of the COVID-19 outbreak, including how to justify testing when prioritizing patients due to lack of proper facilities. The WHO document specifies the conditions necessary to consider a case laboratory-confirmed by NAAT for areas with no known or established SARS-CoV-2 circulation [34].

In the first case, for areas with no SARS-CoV-2 virus circulation, one of the following conditions needs to be met: a positive NAAT result for at least two different targets on the SARS-CoV-2 genome, of which at least one target is preferably specific for SARS-CoV-2 using a validated assay. One positive NAAT result for the presence of betacorona virus and SARS-CoV-2 further identified by sequencing partial or whole genome of the virus, as long as the sequence target is larger or different from the amplicon probed in the NAAT assay used, is needed.

In the second case, for areas where SARS-CoV-2 virus is widely spread, a simpler algorithm might be adopted where, for example, screening by RT-PCR of a single discriminatory target is considered sufficient; however, one or more negative results do not rule out the possibility of SARS-CoV-2 infection.

A number of factors could lead to a negative result in an infected individual, including poor quality of the specimen containing little patient material, the specimen was collected late or very early in the infection, the specimen was not handled and shipped appropriately, or technical reasons inherent in the test (e.g., virus mutation or RT-PCR inhibition).

In fact, RT-PCR tests are plagued by many limitations. They have a long turnaround time (on average over 2 to 3 hours to generate results, even if methods with a lower time than 90 minutes are now available) and are labor-intensive, complex, costly, technically intricate, easily contaminated. They require first-rate certified laboratory facilities with restrictive biosafety levels and ad hoc trained personnel. In addition to these intrinsic methodological limits, RT-PCR tests may also produce negative results early on as infection originates in the alveolar cells, but swabs are administered to the upper respiratory tract.

The positive rate in swabs samples varies by sample site [35-40] but since data are today controversial it is not possible to accurately assess sensitivity and the diagnostic impact of combining oropharyngeal and nasopharyngeal tests. However, one of the largest studies [37] reported that oropharyngeal swabs detected the SARS-CoV-2 less frequently than nasopharyngeal swabs and should not be used in place of nasopharyngeal swabs, particularly from day 8 of symptom onset. During this current public health emergency of international concern, screening and diagnosing patients quickly to aid containment is a priority and these limits make RT-PCR unsuitable for use in the field. Consequently, new tools, such as serological tests capable of tracking the virus through each phase of the disease, are in great demand Mapping the serology on a large-scale population may help epidemiologists to suppress human-to-human transmission of the 2019 novel coronavirus and provide prompt therapy for patients.

Another important aspect to consider is its potential use in the asymptomatic population or those presenting with mild symptoms (including healthcare workers). A substantial group of people who are not tested for viral RNA (for practical reasons) thereby masking a population's true rate of infection. Ultimately serology offers the greatest potential to understand the true scale of human-to-human transmission of the 2019 novel coronavirus and, for this reason, serologic tests have been broadly implemented in clinical laboratories to provide a much wider application than molecular tests.

Nevertheless, diagnostic performance and predictive value of SARS-CoV-2 serological testing have not been systematically evaluated and large studies are lacking. Currently there is an increasing number of in vitro diagnostic companies (mainly Chinese) that are developing or have developed tests for antibodies (see https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/). Five of the 17 antigen-detection rapid diagnostic tests and 26 of the 53 antibody detection tests reported on the website have been selected for the first round of evaluation. Additional tests will continue to be reviewed on a rolling basis. However, there is little data published about these tests. They are often controversial and mainly involve small Chinese cohorts. It is also worth noting that given the urgency to share scientific knowledge very rapidly some of the published studies should be viewed with caution and not be used to guide clinical practice since they have not been peer-reviewed (untraceable on PubMed Central).

As it is for pathogenetic information, most of our knowledge on diagnostics comes from previous studies on SARS CoV. Since SARS-CoV-2 belongs to the same large family of viruses as those that caused the MERS and SARS outbreak, we could assume that its antibody generation process is similar.

During the outbreak of SARS-CoV, different serological assays, including immunofluorescence assays (IFA), enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), and Western blot (WB) analysis, were developed. The first assays used in serological diagnosis of SARS-CoV [41-45) were virus-based; in particular IFA was based on virus-infected African green monkey kidney cells spotted on glass slides and ELISA on extracts or supernatant of infected cells. Some studies suggested that virus-based IFA and ELISA were highly sensitive (85–100%) but lacked specificity. False positive results were due to antigens well-conserved among different CoV species [46,47] and to cross-reaction with autoantibodies in autoimmune diseases [48]. Later, serological assays based on recombinant antigens derived from both S and N proteins were widely used in laboratory diagnostics. The use of recombinant antigens offers the advantage of working without the need for biosafety level 3 containments and are also more appropriate for assay standardization. In particular, the N protein is easy to clone into prokaryotic or eukaryotic expression plasmids due to its small size and the absence of glycosylation sites. Researchers [49-54) suggested that recombinant protein based WB and ELISA were highly sensitive (sera from 73–100% of previously diagnosed SARS cases reacted with the complete or partial N protein) and with a low to moderate specificity as well as previous studies performed with viral lysates. Since S protein is difficult to express into prokaryotic in its full length protein, only fragments can be used in immunoassays. Several studies showed different reactivity of SARS patient sera with S protein, ranging from very low (13%) to 100%, depending on the method used. In fact, patients who develop antibodies that recognize conformational epitopes or glycosylation-dependent epitopes of the S protein could present as false negative where denatured non-glycosilated linear forms are used. Moreover, a rate of false positive results have been shown (0–30%) using ELISA and WB assays [49,54,55]. The structural similarity and the sequence conservation of the immunogenic proteins of related CoV species that share common structural epitopes, can elicit cross-reactive antibodies in the host. Since cross-reactivity is more likely to occur with a high level of conservation of the proteins, this might explain why N protein-based serological assays were more often associated with cross-reactivity than S protein-based assays. Analysis of complete N sequences revealed that SARS-CoV N protein shared 25–29% identity with α-CoV and 33–47% with related β-CoV. The complete S protein sequence showed a lower degree of conservation,

sharing 23–25% an identity with α-CoV and 29% with related β-CoV. Walls et al. [56] reported that polyclonal antibodies derived by SARS-CoV were able to neutralize SARS-CoV-2, preventing the entry into cells. Most SARS-CoV neutralizing antibodies target the S domain and in particular the RBD domain. Since S domains of SARS-CoV and SARS-CoV-2 share 75% amino acid sequence similarity, further studies will be necessary and useful to evaluate whether SARS-CoV antibodies could neutralize the newly emerged SARS CoV-2.

Nisreen et al. [57] validated and tested various antigens (RBD, N, S1) in different in-house and commercial ELISA methods, showing that among the spike protein antigens tested, the S1 was more specific than S in detecting SARS-CoV-2 antibodies, while N protein was more sensitive than S1. Amanat et al. [58] described an ELISA method based on reactivity to the immunogenic S protein of the virus, generating two different versions of the S protein, one expressing a full-length version of the S protein, the other only the smaller fragment RBD. They suggested that antibodies mounted after infection target both the full-length S protein as well as the RBD. Compared to full viral antigens, assays using recombinant proteins could be more easily standardized. In fact, in a serological assay it would be preferable to use a high immunogenic recombinant antigen with specific epitopes and with a low grade of cross-reactivity. In addition, kinetic and qualitative/quantitative aspects of seroconversion are still to be accurately defined.

Zhao et al. [59] enrolled 173 patients with confirmed SARS-CoV-2 infection using ELISA kits showing a seroconversion rate for total (IgA/IgG/IgM), IgM, and IgG antibodies of 93.1% (161/173), 82.7% (143/173), and 64.7% (112/173), and a median time of 11, 12, and 14 days, respectively. Not taking into account the quicker seroconversion of total antibodies possibly attributed to the double-antigen sandwich, it is interesting to note how the median times of IgG and IgM seroconversion are quite similar (at day 12 or 14) to data reported in the literature on the previous SARS-CoV, in which IgG and IgM antibody levels increased to detectable levels at the second week of illness [60]. Another important finding was the suggestion of combined use of the nucleic acid tests and serological tests to markedly improve diagnostic sensitivity for COVID-19 patients during different phases of the disease, ranging from 78.7% to 100%.

Guo et al. [61] analyzed 82 confirmed and 58 probable COVID-19 cases (RT-PCR negative but with typical clinical manifestation). They focused on the early humoral response of IgM and IgA antibodies (median duration = 5 days, IQR 3–6). Compared to the ELISA titers at days 0–7, the IgM and IgA antibodies levels increased both between days 8–14 but did not increase further between days 15–21 or after day 21, whereas the IgG antibodies increased on days 8–14 but continued to rise until days 15–21 and plateaued by day 21.

Similar to Zhao's study, Guo's group also showed a positive detection rate significantly increased (98.6%) when combined IgM assay with nucleic acid tests compared with the single RT-PCR test (51.9%). Okba et al. [62] also underlined the high sensitivity of the IgA compared to the IgG antibodies but few researchers have currently studied all the three antibodies (IgG, IgM, and IgA), even though IgA importance was already well known in the profiles of patients with pneumonia SARS-CoV [60].

Interestingly, Luo et al. [63] investigated the seroconversion both post-exposure and post-symptoms onset using three different immunoassays: ELISA, colloidal-gold lateral-flow immunoassays (LFIA), and chemiluminescence immunoassay (CLIA). Even though it was not the aim of the study, the authors showed comparable diagnostic performances among the three methods. The median seroconversion time for IgM and IgG antibodies was 18 and 20 days post-exposure and 10 and 12 days post-symptom onset, respectively. The antibody levels increased rapidly after 6 days post-onset but together with a decrease of the viral load pointing out their complementarity.

Li et al. [64] studied samples collected from 397 RT-PCR confirmed COVID-19 patients and 128 negative patients from eight different clinical centers using a rapid lateral flow immunoassay searching for IgM and IgG antibodies. The IgM-IgG combined assay showed better sensitivity compared to the single IgM or IgG test. In fact, among the COVID-19 patients it was found that 64.48% (256 of 397) had both IgM and IgG positive test results, while 18.13% (72 of 397) and 6.04% (24 of 397) had only IgM, and only IgG positive results, respectively.

Jia et al. [65], evaluated 57 patients suspected of SARS-CoV-2 infection, 24 of whom had positive nucleic acid tests and 33 had negative. The positive detection rate with combined IgM and IgG for patients with SARS-CoV-2 negative and positive nucleic acid test was 72.73% and 87.50%, respectively, using the fluorescence immunochromatographic assay method. The results were significantly higher than the nucleic acid or IgM, IgG singly, confirming the study's conclusion that the highest overall sensitivity comes from an IgM-IgG combined assay.

As with most existing studies on the diagnostic performance of the SARS-CoV-2 antibodies, the great limitation of these two latter studies is that they contain few medical and clinical details about the specific sample collection of the patients studied, such as when the patient was infected or how long symptoms had been present before the blood sample was collected. Moreover, they have a great bias when considering the various time lapses between the patient's initial exposure to the virus and the blood exam confirming detection. However, it is important to be aware of how difficult it is to identify the exact time of contagion during a pandemic infection because there are so many possible sources of contagion (consider

healthcare workers, for example). As a consequence, data are still of little use today, both when considering the different isotypes and comparing single or double positivity of different isotype antibodies.

It is worth noting the reported low rate of isolated IgM antibody positivity in the majority of the studies. We can speculate that this could be a false negative due to low antibody concentrations or to their short duration. Certainly, the post-pandemic retrospective studies, especially those conducted on asymptomatic carriers, will provide us with more precise information on the detection of single antibodies and on the virus infection time.

As these tests become more and more available, it is increasingly difficult to distinguish quality and clinical efficacy. In the absence of specific references, there is consequently an ongoing scientific and political debate on the most proper use of serological diagnostics, and on the best time to use them. We actually do not know if they perform better as a screening test (to be confirmed through NAAT testing), as a diagnostic tool alongside molecular diagnostics to achieve the greatest accuracy, or with the epidemiologic aim of getting a real picture of the pandemic at its end, thereby evaluating the immunization state of the population. In any case, it will be necessary to individuate people who have had contact with the virus (often completely asymptomatic) and have gained immunity, those who are still infectious although paucisymptomatic, and those who have no antibodies and are therefore potentially susceptible to contagion. This status is particularly important with the prospect of returning to work, especially for healthcare practitioners. Moreover, it could be helpful in isolating new outbreaks and for epidemiological purposes. Despite the urgency to get these tests in the field, laboratories should always be reminded that the kits used require formal, essential recognition, such as the CE mark, and that there must be strong evidence of the kits' reliability (accuracy, precision, specificity, and sensitivity).

In Italy, as well as in Spain, we have been seeing a different approach by individual regions and private/public bodies (e.g., companies, pharmacies, family doctors) in procuring and executing rapid tests that might be full of risks that could cause erratic results, bad health decisions, and risky plans for individuals and the community as a whole.

However, the current utilization of serological tests could provide more information about the kinetics of different immunoglobulin isotypes during the disease. We could then explore the existence of any correlation between the antibodies time of appearance and titers, and clinical features such as disease severity. Hence, it would be better to use quantitative antibodies detection (e.g., ELISA, CLIA) rather than qualitative (chromatographic immunoassay) methods. Although there is little and contrasting data available on this topic, antibodies may provide a mirror of how immunity is acting, giving clinicians a valid prognostic as well as diagnostic tool. If it is true that improper immune activation and a failure to develop virus-targeted adaptive immunity seem to be determinant in clinical precipitation, an observed delay in antibodies formation may elicit an alert on those patients and induce stricter monitoring. Nevertheless, knowledge from other infectious, as well as from autoimmune diseases, suggests that specific antibodies may contribute to determine organ damage. For example, immunoglobulins can activate immune cells as macrophages both in a pro-inflammatory and anti-inflammatory way through their interaction with different subtypes of cellular FcγRs. This topic is particularly interesting when considering the development processes of vaccines. In fact, it is a common observation that some attempts at active immunization fail because of their paradoxical effect of increasing infection-mediated injury [66]. A hypothesis is that diverse viral epitopes could generate antibodies with different behavior toward monocytic-macrophagic cells, also showing differences in response kinetics. This is consistent with the findings of Zhang et al. [67], where sera from patients who had recovered from SARS-CoV infection revealed a slower but significantly more persistent seroconversion after the first phase of viral-mediated lung injury, while deceased patients developed very high antibodies titers just in the early stage of infection but with an equally rapid decremental slope. So, when facing the same pathogen, the immune system of recovering patients might recognize those viral peptides leading to the production of more efficient antibodies in terms of timing, activity on immune cells as well as neutralizing power, whereas patients with the poorest prognosis could react against other epitopes, leading to a praecox and dysfunctional response.

In this complex scenario, once experience and comprehension have been gained in using SARS-CoV-2 antibodies, the tests could be added on to other known biomarkers such as D-dimer, LDH, and CK to more accurately predict the cytokinic storm, thereby allowing timely intervention with a pharmacological blockade. In this regard, there is a medical debate on when it is best to administer drugs such as tocilizumab so as not to depress the immune response too early while preventing its non-returning degeneration.

Nevertheless, what is fundamental to keep in mind, for clinicians as well as for laboratory doctors and public health administrators, is that no laboratory test, neither RT-PCR nor serology, could ever substitute clinical observation and practical experience. If there is clinical suspicion for COVID-19, a negative response from tests cannot exclude the presence of the disease. This finding is true for every medical condition, and even more so for such a critical situation, when a missed positive patient means a missed opportunity to adequately treat him/her and to accurately contain the devastating cascade of contagion.

COVID-19 diagnostics is now a critical public health tool and must be performed by authorized laboratories with highly

specific capabilities, also in terms of evaluating the kits to be used in the epidemic control chain.

For these reasons, we have tried to overview the little data currently available in the literature, to emphasize the need for a broader validation scale in the various subpopulations, especially in the asymptomatic carriers and convalescent patients.

Something that would seem to represent an opportunity might then become a dangerous weapon at a time when screening is actually the strongest tool we have to fight COVID-19 infection.

Correspondence
Dr. M. Infantino
Immunology and Allergy Laboratory Unit, San Giovanni di Dio Hospital, Florence 50143, Italy
Phone: (39-055) 6932502, **Fax:** (39-055) 6932289
email: maria2.infantino@uslcentro.toscana.it

References

1. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300: 1394-9.
2. Belouzard S, Chu V, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U A* 2009; 106: 5871-6.
3. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol* 2003; 77: 8801-11.
4. Burkard C, Verheije MH, Wicht O, et al. Coronavirus cell entry occurs through the endo-/lysosomal pathway in a proteolysis-dependent manner. *PLoS Pathog* 2014; 6: e1004502.
5. Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* 2016; 3; 531: 118-21.
6. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* 2015; 16; 202: 120-34.
7. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* 2019; 105: 93-116.
8. de Groot RJ. Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona- and toroviruses. *Glycoconj J* 2006; 23 (1-2): 59-72.
9. Chang CK, Hou MH, Chang CF, Hsiao CD, Huang TH. The SARS coronavirus nucleocapsid protein--forms and functions. *Antiviral Research* 2014; 103: 39-50.
10. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Struct Biol* 2011; 174: 11-22.
11. 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 Med* 2020; 1-5.
12. Qiu M, Shi Y, Guo Z, et al. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities. *Microbes Infect* 2005; 7 (5-6): 882-9.
13. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published online ahead of print, 2020 Mar 6]. *Cell* 2020.
14. Berry JD, Hay K, Rini JM, et al. Neutralizing epitopes of the SARS-CoV S-protein cluster 303 independent of repertoire, antigen structure or mAb technology. *MAbs* 2010; 2: 53-66.
15. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection–a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 20: 1-14. [Epub ahead of print].
16. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 1-9.
17. Huang C, Wang Y, Xingwang L, et al Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 16. pii: ciaa272. [Epub ahead of print]
18. Channappanavar R, Perlman S., Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39:52939.
19. 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 Mar 11.
20. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv*: 20200300026. 2020
21. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *Cell Death Differ* 2020; 10.1038/s41418-020-0530-3.
22. Ahmed SF, Quadeer AA, R. McKay M. preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses* 2020; 12. pii: E254.
23. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print, 2020 Feb 18] [published correction appears in *Lancet Respir Med* 2020 Feb 25]. *Lancet Respir Med* 2020; S2213-2600(20)30076-X.
24. Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARSCoV infection. *JCI Insight* 2019; 4.
25. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China, Clinical Infectious Diseases, ciaa248, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248
26. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID 19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8: e17.
27. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* preprint on February 20, 2020.
28. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020; 10.1038/s41569-020-0360-5.
29. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 30183-5.
30. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579 (7798): 270-3.
31. General Office of National Health Committee. Office of State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on the issuance of strategic guidelines for diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (fourth edition draft) (2020-01-28) [EB/OL]. [Available from https://www.bioconnections.net/uploads/4/8/8/4/48842659/evolving_status_of_the_2019_novel_coronavirus_infection-commentary_review_1_.pdf].
32. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019, China novel coronavirus investigating and research team. *N Engl J Med* 20200; 382: 727-33.
33. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020 Mar 2.
34. World Health Organization. 2019 Laboratory testing for coronoavirus (COVIC-19 in 2020). March 2 interim guidance: suspected human cases. World Health Organisation [Available from https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329].
35. Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* preprint on February 17, 2020. https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493
36. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv* preprint on March 08, 2020.
37. Ye B, Fan C, Pan Y, Ding R, Hu HX, Xiang ML. Which sampling method for the upper respiratory tract specimen should be taken to diagnose patient with COVID-19? *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2020; 55 (0): E003.
38. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. Published online March 11, 2020.
39. Zhuang GH, Shen MW, Zeng LX, et al. Potential false-positive rate among the 'asymptomatic infected individuals' in close contacts of COVID-19 patients. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41 (4): 485-8.
40. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177-9.

41. Chan KH, Poon LL, Cheng VC, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 294-9.
42. Chen X, Zhou B, Li M, et al. Serology of severe acute respiratory syndrome: implications for surveillance and outcome. *J Infect Dis* 2004; 189: 1158–63.
43. Hsueh PR, Hsiao CH, Yeh SH, et al. Microbiologic characteristics, serologic responses, and clinical manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1163-7.
44. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 319-1325.
45. Wu HS, Chiu SC, Tseng TC, et al. Serologic and molecular biologic methods for SARS-associated coronavirus infection. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 304-10.
46. Che XY, Qiu LW, Liao ZY, et al. Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229Eand OC43. *J Infect Dis* 2005; 191: 2033-7.
47. Dijkman R, Jebbink MF, Gaunt E, et al. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2012; 53: 135-9.
48. Wang Y, Sun S, Shen H, et al. Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. *Cell Mol Immunol* 2004; 1: 304-7.
49. Leung DT, Tam FC, Ma CH, et al. Antibody response of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) targets the viral nucleocapsid. *J Infect Dis* 2004; 190: 379-86.
50. Carattoli A, Di Bonito P, Grasso F, et al. Recombinant protein-based ELISA and immuno-cytochemical assay forthe diagnosis of SARS. *J Med Virol* 2005; 76: 137-42.
51. Guan M, Chen HY, Foo SY, Tan YJ, Goh PY, Wee SH. Recombinant protein-based enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatographic tests for detection of immunoglobulin G antibodies to severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus in SARS patients. *ClinDiagn Lab Immunol* 2004; 11: 287-91.
52. Liu X, Shi Y, Li P, et al. Profile of antibodies to the nucleo capsid protein of the severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus in probable SARS patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 227-8.
53. Shi Y, Yi Y, Li P, et al. Diagnosis of severe acute respiratory syndrome (SARS) by detection of SARS coronavirus nucleocap-sid antibodies in an antigen-capturing enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5781-2.
54. Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, et al. Relative rates of non-pneumonic SARS coronavirus infection and SARS coronavirus pneumonia. *Lancet* 2004; 363: 841-5.
55. Maache M, Komurian-Pradel F, Rajoharison A, et al. False-positive results in a recombinant severe acute respiratory syndrome-associatedcoronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid-based western blot assay were rectified by the use of two subunits (S1 and S2) of spike for detection of antibody to SARS-CoV. *Clin Vaccine Immunol* 2006 13: 409-14.
56. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; S0092-8674:30262.
57. Nisreen MAO, Müller MA, Wentao Li, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv* preprint on March 20, 2020.
58. Amanat F, Thi HO Nguyen, Chromikova V, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *medRxiv* preprint on March 18, 2020.
59. Zhao J, Q.Yuan, H.Wang, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Pre-print in *medRxiv* preprint on March 03, 2020.
60. Woo PC, Lau SK, Wong BH, et al. Longitudinal profile of immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies against the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in patients with pneumonia due to the SARS coronavirus. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 665-8.
61. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 21]. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa310.
62. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medRxiv preprint on March 20, 2020.
63. Luo B, Li T, Zheng S, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. Pre-print in *Medrxiv* on March 27, 2020.
64. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25727.
65. Jia X, Zhang P, Tian Y, et al. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. Pre-print in *medRxiv* on March 12, 2020.
66. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. *ACS Infect Dis* 2016; 2: 361-76.
67. Zhang L, Zhang F, Yu W, et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol* 2006; 78: 1-8.

Capsule

New ideas about neoantigens

Tumors with a low mutational burden are thought to have fewer neoantigens available for T cells to respond to and thus are not necessarily considered for checkpoint blockade therapy. **Subudhi** and colleagues treated patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer, which has a relatively low mutation burden, with the cancer drug ipilimumab. Patients that responded to the treatment had a T cell response signature and detectable neoantigen immunity. Checkpoint blockade therapy with ipilimumab can thus instigate T cell responses to tumor neoantigens, despite the low tumor mutational burden status.

Sci Transl Med 2020; 12: eaaz3577

Eitan Israeli

Capsule

Airway-hugging macrophages

Effective immune defense in the lungs relies on myeloid cells that phagocytose, process, and present foreign substances that enter the airways, including pathogens. **Ural** and co-authors studied a subset of pulmonary interstitial macrophages predominantly found within the lungs that serve an immunoregulatory role during responses to lung inflammation. These findings provide a deeper insight into the specialized myeloid subsets that contribute to maintaining pulmonary homeostasis.

Sci Immunol 2020; 5: eaax8756

Eitan Israeli

The Coronavirus Pandemic in Israel: Implications for Radiation Oncology Departments

Sarit Appel MD[1], Orit Kaidar-Person MD[1], Yaacov Richard Lawrence MD MBBS MA MRCP[1], Maoz Ben-Ayun PhD[1], Tamar Katzman MPH BASc[1], Jair Bar MD PhD[2], Anat Mansano BA[1] and Zvi Symon MD[1]

[1]Department of Radiation Oncology and [2]Institute of Oncology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, affiliated with Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

KEY WORDS: coronavirus pandemic, COVID-19, radiation therapy, oncologic treatment, preparation of healthcare system

IMAJ 2020; 22: 211–213

The coronavirus (COVID-19) pandemic has resulted in a global healthcare crisis. It spread fast, affecting all continents, with numbers of infected people increasing daily increasing, and resulting in a high mortality rate, especially in the older and/or co-morbid populations. The number of sick patients requiring respiratory support and intensive care treatment threatens to saturate the capacity of healthcare services. Infection of the medical staff is threatening the capacity of the healthcare system to treat patients presenting with virus, while still providing other routine medical services to the non-infected population.

There are many challenges for the healthcare system to consider during such a crisis, including the ability to address other routine medical needs, such as elective surgeries, heart disease treatments, and diagnostics. Cancer patients are considered a unique population. On the one hand, cancer patients tend to be immunocompromised and have co-morbidities, thus they are at a greater risk for serious disease or even death if infected by the COVID-19 virus [1]. On the other hand, for most cancer patients, delaying cancer treatment to the resolution of COVID-19 pandemic may significantly compromise their prognosis.

Radiation therapy (RT) is an important clinical modality in the treatment of patients with malignancies, and occasionally benign diseases. This treatment is indicated in 50–60% of cancer patients [2]. RT aims to deliver a precise dose of ionizing irradiation to a target volume, which encompasses the tumor volume and potential subclinical spread, while minimizing radiation exposure to the surrounding healthy tissue, resulting in eradication of the tumor cells, prolongation of disease-free survival, and overall survival. In addition to curative indications, RT is a major modality for palliation or symptom control. Palliative RT is applied to control pain and treat luminal patency, for example bronchus in dyspeptic patients, acute cancer-related bleeding, and impending pathological fracture. There are a number of RT techniques (e.g., external beam RT, brachytherapy, intraoperative) and different RT doses and fractionation (i.e., number of daily treatments needed) that are used according to the clinical indication. Most RT is delivered daily for consecutive weeks (5 days per week, 1–7 weeks of therapy) in the RT suites (the dedicated room with an RT machine). In some cases, concomitant treatment of systemic therapy and RT (CRT) is indicated. RT is a complex modality, and a multidisciplinary team of radiation oncologists, nurses, radiation technicians, dosimetrists, and physicists are needed to plan and apply treatments. The teams work physically close together and are in close contact with the patient. Therefore, RT at the time of the COVID-19 pandemic poses new challenges for cancer patients and the RT teams. Especially as there is no evidence for effective anti-viral therapy and the main public health intervention has been social distancing and isolation of infected patients for 14 days, which is not feasible in case of cancer treatments and RT [3].

In this focus article we address the adjustments made in the radiation oncology unit at Sheba Medical Center in preparation of the COVID-19 outbreak with the intent to provide oncological care in the safest conditions for patients and the hospital staff.

In early March 2020, Sheba Medical Center, as a national public hospital, started vigorously preparing for the COVID-19 outbreak and created a facility for the passengers who were quarantined on the Diamond Princess cruise ship and who would continue to be quarantined after disembarking. Following the outbreak news from Wuhan and the subsequent spread to Italy, it became very clear that this disease would present a huge challenge for healthcare systems worldwide. Our team prepared for the management of cancer patients in this pandemic with much uncertainty and with the understanding that rapid changes would require special consideration and preparation.

We identified the following major challenges:

- Many cancer patients are elderly or have co-morbidities
- Patients who are treated with CRT are often immune compromised and thus are at higher risk to develop complications of COVID-19

- Even in patients who receive RT alone, and are not necessarily considered immune compromised, may develop lymphopenia as lymphocytes are extremely sensitive to RT. It is unclear whether these patients are at a greater risk for COVID-19 complications
- Protracted fractionation over a few weeks of treatment may increase the chance for COVID-19 infection compared to short fractionation schemes
- Protracted fractionation over a few weeks of treatment may increase the chances of the RT staff testing positive for COVID-19 infection
- Patients, visitors, and personal touch different surfaces at the RT facility

In early March 2020 we started conducting daily department meetings to address the challenges.

1. Minimizing interpersonal contacts among staff to prevent cross contamination:
   - Ensure rapid transition to treatment preparation processes via electronic workflow (Care Path, Varian, USA)
   - Form teams of physicians and physicists who would work on alternating days to reduce exposure
   - Divide radiation therapists into teams working on the same radiation machine without direct contact with other teams
   - Provide remote access for radiation oncologists and physicists. Deploy and authorize distant access to the electronic medical records, imaging, and treatment planning software
   - Conduct staff meetings, quality assurance meetings, and multidisciplinary tumor boards performed via web-based video conferencing

2. Ensuring patient safely and screening:
   - Intensify general protective measures including the use of surgical masks, gloves, and hand washing
   - Clean public surfaces at short intervals, paying special attention to keyboards, door handles, tables, and treatment couches to avoid touch contamination
   - Screen all individuals for symptoms and fever before entering the clinic
   - Instruct patients to come alone whenever feasible and limit companions to one person
   - Refer any individual with suggestive symptoms to the hospital COVID-19 triage clinic
   - Transform the follow-up clinic for patients to video-based visits with remote access to the patients' current laboratory tests and imaging. Install video cameras and proprietary software protecting patient privacy in the physicians' offices. New patients were still required to come in for the first consult
   - Deploy the infectious disease epidemiology nursing team to recommend requirements for use of gloves, hand washing, and room and couch cleaning before and after each treatment
   - Require all staff and patients to wear surgical masks
   - Extend treatment slots on the radiation machines from 10 minutes to 15 minutes to prevent crowding and to allow for cleaning

3. Modifying radiation protocols:
   - Conduct daily web-based meetings with updates of measures taken at different centers worldwide
   - Adopt different protocols that do not compromise oncological treatment yet still reduce potential risk for infection. Elderly population with low-risk breast cancer can start adjuvant endocrine therapy and RT can be delayed or omitted (depending on the risk)
   - Postpone radiotherapy for low and intermediate prostate cancer patients who are treated with endocrine therapy
   - Shorten radiation regimens, such as using a single 8 Gy fraction for palliation instead of a 5 to 10 fraction course
   - Offer extreme hypo-fractionation, such as five treatments for breast and prostate cancer, rather than longer regimens

Table 1. Similarities among COVID-19, pneumonia, and oncologic treatment-related effects on the lung

	COVID-19 pneumonia	Immunotherapy-related pneumonitis [6,7]	Radiation pneumonitis [8]	Infectious (non-COVID-19) pneumonia
Chest X-ray	Diffuse bilateral opacities	Many possible patterns, including diffuse bilateral opacities	Confined to region of treatment unilateral, diffuse if large volume of radiation used	Usually unilateral, confined to specific lobes
Fever	High	Low	Low	High
Dyspnea onset	Acute	Acute or slowly progressive	Slowly progressive	Acute
White blood cell count	Lymphopenia, neutrophilia	Variable	Lymphopania	Leukocytosis
Medical treatment	Not proven	Steroids, hold immunotherapy	Steroids, prolonged	Anti-bacterial or anti-viral mediations

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR ONCOLOGIC POPULATIONS

Differential diagnosis of COVID-19 in cancer patients

Cancer patients receiving RT to the lung or mediastinum are potentially the most difficult patients to manage during the COVID-19 outbreak period. These patients present with overlapping symptoms of fever, cough, and dyspnea with hypoxemina that may be clinically difficult to distinguish from COVID-19. RT, chemotherapy, or immunotherapy and cancer itself may be associated with pneumonitis and fever similar to symptoms of the COVID-19 disease [Table 1]. Other causes such as, pulmonary embolism, lung atelectasis, tumor progres-

sion, aspiration as well as and bacterial or other viral pneumonia may cause dyspnea as well and should be kept in mind. Although evidence is limited, patients with lung cancer may be at high risk of sever pneumonia if they are contaminated [4,5].

Hypersalivation occurs in head and neck patients early in the course of radiotherapy before xerostomia occurs and requires extra caution by the staff. Daily contact with the immobilization masks that are contaminated by oral secretions may further increase the risk for the staff.

Active screening of cancer patients for infection should be conducted prior to treatment. If a patient tests positive, treatment should be postponed until the infection has subsided. Once treatment has started, meticulous monitoring of these patients is required to discern treatment effects from infection.

Consider delay of treatments if it does not compromise oncological outcome, especially for the geriatric patients.

CONCLUSIONS

We are currently in the acceleration phase of the COVID-19 pandemic and the future regarding effective treatment and vaccination is uncertain. As caregivers for cancer patients, we are obliged to remember that aggressive cancer does not wait for resolution of COVID-19 infection and we will need to carefully evaluate risks and benefits of initializing or delaying treatment for our patients. We need to be flexible and nimble to optimize cancer care in the context of this corona tsunami.

Correspondence
Dr. S. Appel
Dept. of Radiation Oncology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel
email: sarit.appel@sheba.health.gov.il

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
2. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci* 2012; 9 (3): 193-9.
3. 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; 395 (10229): 1054-62.
4. Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M. [Clinical management of lung cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)]. *Zhongguo fei ai za zhi* [Chinese journal of lung cancer] 2020; 23 (3): 136-41.
5. Yang L, Xu HY, Wang Y. [Diagnostic and therapeutic strategies of lung cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)]. *Zhonghua zhong liu za zhi* [Chinese journal of oncology] 2020; 42 (0): E006.
6. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35 (7): 709-17.
7. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (24): 6051-60.
8. Jain V, Berman AT. Radiation pneumonitis: old problem, new tricks. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (7): 222.

Capsule

Cells gone rogue

Autoantibodies are proteins produced by the immune system that attack a person's own tissues and organs, leading to autoimmune disease. Autoantibodies can be present in the serum years before the clinical onset of autoimmunity, but it is not understood how they cause disease. **Singh** et al. used multi-omics single-cell technology to trace the evolution of rogue cell clones responsible for producing pathogenic autoantibodies in the blood of patients with the autoimmune disease cryoglobulinemic vasculitis. The researchers found that a benign antibody can transform into one that causes inflammation of blood vessels in the skin, kidney, nerves, and joints. The gene mutations that accumulate in the rogue cells during the early stages of autoimmune disease have also been identified in cancer cells from patients with lymphoma.

Cell 2020; 180: 878
Eitan Israeli

Capsule

Structure of the nCoV trimeric spike

The World Health Organization has declared the outbreak of a novel coronavirus (2019-nCoV) to be a public health emergency of international concern. The virus binds to host cells through its trimeric spike glycoprotein, making this protein a key target for potential therapies and diagnostics. **Wrapp** and colleagues determined a 3.5-angstrom-resolution structure of the 2019-nCoV trimeric spike protein by cryo-electron microscopy. Using biophysical assays, the authors showed that this protein binds at least 10 times more tightly than the corresponding spike protein of severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV to their common host cell receptor. They also tested three antibodies known to bind to the SARS-CoV spike protein but did not detect binding to the 2019-nCoV spike protein. These studies provide valuable information to guide the development of medical countermeasures for 2019-nCoV.

Science 2020; 367: 1260
Eitan Israeli

Imaging Findings in Four COVID-19 Patients

Ariel Kerpel MD[1,3], Noam Nissan MD[1,3], Maximiliano Klug MD[1,3], Sharon Amit MD PhD[2,3], Eli Konen MD[1,3] and Edith M. Marom MD[1,3]

[1]Department of Diagnostic Radiology and [2]Clinical Microbiology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[3]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

KEY WORDS: corona virus, COVID-19, SARS-CoV-2, chest radiograph, computerized tomography

IMAJ 2020; 22: 214–215

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and has reached pandemic proportions [1]. The most common presenting clinical symptoms are fever and cough. Other non-specific symptoms include dyspnea, headache, muscle soreness, and fatigue [2]. The disease has a high mortality rate in high-risk populations, such as the elderly and those with a medical history of diabetes, hypertension, and other co-morbidities. The disease spreads easily and rapidly [1].

In this brief case series, we present the imaging findings of four COVID-19 patients confirmed by a positive real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test at our institution.

This retrospective analysis was approved by our institutional review board.

PATIENT DESCRIPTION

PATIENT 1

A 62-year-old man with a background of ischemic heart disease, coronary artery bypass surgery, cigarette smoking, type 2 diabetes mellitus , hypertension, and dyslipidemia presented to the emergency department (ED) with a 7-day history of cough, fever, and fatigue. He was treated in the community with antibiotics for 2 days. The patient was admitted to a dedicated corona virus department [Figure 1].

PATIENT 2

A 60-year-old man with a background of cigarette smoking and hypertension, presented to the ED with a 10-day history of fever, fatigue, as well as syncope on the day of presentation. The patient was admitted to a dedicated corona virus department [Figure 2].

PATIENT 3

A 60-year-old man with a remote history of prostatectomy for prostate cancer, presented to the ED with a 5-day history of dry cough, fever, and nasal congestion. He was discharged for home isolation [Figure 3].

PATIENT 4

A 59-year-old obese man, past smoker with a background of inflammatory bowel disease, presented to the ED with a 6-day history of fever, fatigue, cough, shortness of breath, and diarrhea. He reported contact with a known COVID-19 patient. The patient was admitted to a dedicated corona virus department, deteriorated, and was transferred to a dedicated corona virus intensive care unit one day after initial admission [Figure 4].

COMMENT

Viral nucleic acid detection using RT-PCR is the standard reference for COVID-19 diagnosis.

Patients with COVID-19 present with non-specific findings on chest radiographs. These typically show bilateral, lower lobe predominant peripheral opacities in the absence of pleural effusions or lymphadenopathy. A study from Hong Kong [3] found that the sensitivity of chest radiography in identifying COVID-19 pneumonia is 69%.

Routine screening computerized tomography (CT) for the identification of COVID-19 pneumonia is currently not recommended by most radiology societies [1,4] due to the lack of specificity of this exam. Nevertheless, as this disease is rapidly spreading, patients with or without respiratory symptoms may be imaged with chest CT, and it is essential to recognize the pattern of disease to alert the treating team of the suspicion of this contagious disease.

On CT, COVID-19 usually manifests as ground-glass opacities (GGO), which per definition are hazy increased opacities, with preservation of bronchial and vascular margins. They may appear with a slight thickening of the intralobular septa, resembling the "crazy paving pattern" or may have a nodular appearance. These opacities are usually multilobar and have a predilection to the periphery of the lungs and the posterior lower lungs [1,2]. Many patients have a diffuse pattern when imaged, and with time, these opacities become denser, and form consolidation, meaning, that they obscure the margins of vessels and bronchial walls. These described findings are not specific and can mimic other infections (especially influenza) and non-infectious inflammatory processes [1]. Lymphadenopathy and pleural effusions are rare [1].

Figure 1. Frontal chest radiograph of a 62-year-old man with a 7-day history of fever and cough, obtained 7 days after symptom onset. There are bilateral peripheral opacities, consolidation on the left (straight arrows) and more subtle heterogeneous opacities on the right (curved arrows), predominantly in the lower lungs. There are no pleural effusions. There are sternotomy wires from prior coronary artery bypass surgery

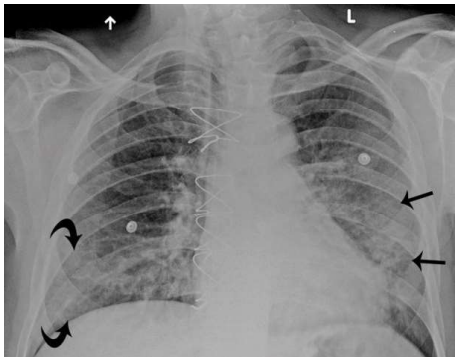


Figure 2. Frontal chest radiograph of a 60-year-old man with a 10-day history of fever and fatigue, obtained 10 days after symptom onset. There are subtle bilateral peripheral heterogeneous opacities (arrows) without full consolidation. There are no pleural effusions

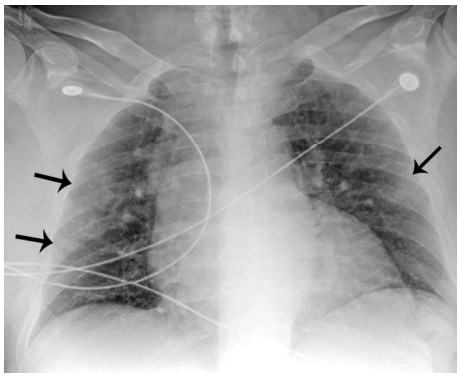


Figure 3. Frontal chest radiograph of a 60-year-old man with a 5-day history of cough and fever. There are bilateral opacities with lower lung predominance: consolidation in the right lower lung (curved arrow) while more subtle opacities are seen in other regions (straight arrows). There are no pleural effusions

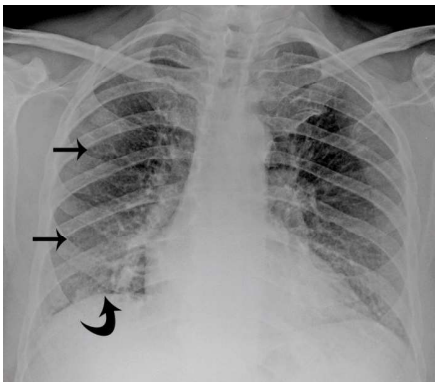


Figure 4. A 59-year-old man with a 6-day history of fever, fatigue, cough, and shortness of breath. Frontal chest radiograph **[A]** obtained 6 days after symptoms onset shows lower lobe predominant bilateral consolidation which obscures the left hemidiaphragm. There are no pleural effusions. Unenhanced chest CT **[B,C]** performed one day later **[B]** shows peripheral ground-glass opacities, some distributed in a nodular fashion (curved arrow **[C]** coned down view at the level of the takeoff of the right upper lobe bronchus, demonstrates the 'crazy paving pattern', thickened intralobular septa superimposed on ground glass opacities (straight arrows)



During the disease, the most extensive opacities are usually reached by the tenth day after symptom onset. However, up to 56% of patients have a normal chest CT in the first few days of infection, despite being ill with COVID19 pneumonia; Hence a normal chest CT, and most certainly chest radiograph, cannot rule out COVID-19 [1,2,5].

CONCLUSIONS

Typical chest imaging findings in patients with COVID-19 are peripheral multilobar opacities with a posterior and lower lung predilection. Early in the disease course (< 2–4 days), patients often show no imaging abnormalities by CT and chest radiography. A normal chest radiograph or CT cannot be used to exclude COVID-19 at presentation.

Correspondence
Dr. A. Kerpel
Dept. of Diagnostic Imaging, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 5265601, Israel
Phone: (972-3) 530-2530, **Fax:** (972-3) 535-7315, **email:** arikerp@gmail.com

References

1. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. 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. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020; 2 (2): e200152.
2. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 200463.
3. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in covid-19 positive patients. *Radiology* 2019; 201160.
4. Rubin GD, Haramati LB, Kanne JP, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology* 2020; 201365.
5. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020; 200370.

Clinical Characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: Preliminary Report from a Large Tertiary Center

Edward Itelman MD[1,4]*, Yishay Wasserstrum MD[1,4]*, Amitai Segev MD[1,4], Chen Avaky MD[1,4], Liat Negru MD[1,4], Dor Cohen MD[1,4], Natia Turpashvili MD[1,4], Sapir Anani MD[1,4], Eyal Zilber MD[1,4], Nir Lasman MD[1,4], Ahlam Athamna MD[1,4], Omer Segal MD[1,4], Tom Halevy MD[1,4], Yehuda Sabiner MD[1,4], Yair Donin MD[1,4], Lital Abraham MD[1,4], Elisheva Berdugo MD[1,4], Adi Zarka MD[1,4], Dahlia Greidinger MD[1,4], Muhamad Agbaria MD[1,4], Noor Kitany MD[1,4], Eldad Katorza MD[2,4], Gilat Shenhav-Saltzman MD[1,4]* and Gad Segal MD[1,3,4]*

[1]Department of Internal Medicine: Corona Care Unit and [2]Management Wing, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[3]Faculty of Medicine, University of Nicosia, Nicosia, Cyprus
[4]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT **Background:** In February 2020, the World Health Organisation designated the name COVID-19 for a clinical condition caused by a virus identified as a cause for a cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. The virus subsequently spread worldwide, causing havoc to medical systems and paralyzing global economies. The first COVID-19 patient in Israel was diagnosed on 27 February 2020.

Objectives: To present our findings and experiences as the first and largest center for COVID-19 patients in Israel.

Methods: The current analysis included all COVID-19 patients treated in Sheba Medical Center from February 2020 to April 2020. Clinical, laboratory, and epidemiological data gathered during their hospitalization are presented.

Results: Our 162 patient cohort included mostly adult (mean age of 52 ± 20 years) males (65%). Patients classified as severe COVID-19 were significantly older and had higher prevalence of arterial hypertension and diabetes. They also had significantly higher white blood cell counts, absolute neutrophil counts, and lactate dehydrogenase. Low folic acid blood levels were more common among severe patients (18.2 vs. 12.9 vs. 9.8, $P = 0.014$). The rate of immune compromised patients (12%) in our cohort was also higher than in the general population. The rate of deterioration from moderate to severe disease was high: 9% necessitated non-invasive oxygenation and 15% were intubated and mechanically ventilated. The mortality rate was 3.1%.

Conclusions: COVID-19 patients present a challenge for healthcare professionals and the whole medical system. We hope our findings will assist other providers and institutions in their care for these patients.

IMAJ 2020; 22: 269–272

KEY WORDS: COVID-19, coronavirus, internal medicine, Israel, patient characteristics

*These authors contributed equally to the study

In February 2020, the World Health Organization designated the name Coronavirus disease-2019 (COVID-19) to a clinical condition caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [1]. The virus was initially identified in December of 2019 as a cause for a cluster of pneumonia cases in several provinces in China. Its clinical features range from asymptomatic carriage, flu-like symptoms including cough, fever, general weakness, myalgia, and respiratory failure requiring mechanical ventilation. There are several reports of the virus having non-respiratory clinical manifestations such as diarrhea, myocarditis and even hemorrhagic necrotizing encephalopathy [2-4]. The disease is highly infectious with a reproductive number (R0) ranging from 2.2–3.5 [5], which explains its rapid spread throughout the world. As of April 2020, the worldwide patient population was 1,617,576 with 96,939 deaths. These numbers continued to dramatically increase. Accumulating evidence suggests that in contrast to the initial, mild disease caused by viral replication, more severe manifestations of disease are immune-mediated with a cytokine storm characteristic of its advanced, lethal stages [6].

Israel's first experience with the virus was atypical, comprising a mission to bring home the 11 Israeli citizens onboard the Diamond Princess cruise ship and who had not yet tested positive for the virus. On the night of 11 February 2020, those patients were flown to Israel via a private jet and immediately transferred to the quarantine facility at Sheba Medical Center, Tel Hashomer. Of that group, two patients later tested positive for the virus. The quarantine center, later converted into Department of Internal Medicine: Corona Care Unit, was the first internal ward department in Israel, designated to treat COVID-19 patients. The first COVID-19 case diagnosed in Israel, a 40-year-old male who returned from Italy, was diagnosed on 20 February 2020, and was hospitalized as an inaugural patient. From that moment on and up to the present time, the department continues to admit patients and treats the

Table 1. Patient characteristics according to disease severity

	Overall	Mild	Moderate	Severe	*P* value*
N	162	92	44	26	
Age, mean ± standard deviation	52 ± 20	47 ± 22	57 ± 15	61 ± 14	**0.001**
Male, n (%)	105 (64.8)	48 (52.2)	36 (81.8)	21 (80.8)	**0.001**
Body mass index, kg/m^2	27.3 (23.9–31.2)	27.1 (23.6–30.9)	29.0 (24.3–33.4)	26.9 (25.5–31.0)	0.394
Obesity, mean ± standard deviation	31 ± 19.1	14 ± 15.2	13 ± 29.5	4 ± 15.4	0.121
Ischemic heart disease, n (%)	12 (7.4)	5 (5.4)	3 (6.8)	4 (15.4)	0.228
Hypertension, n (%)	49 (30.2)	18 (19.6)	18 (40.9)	13 (50.0)	**0.002**
Chronic renal failure, n (%)	2 (1.2)	0(0)	1 (2.3)	1 (3.8)	0.224
Diabetes, n (%)	30 (18.5)	11 (12.0)	11 (25.0)	8 (30.8)	**0.040**
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	2 (1.2)	1 (1.1)	0(0)	1 (3.8)	0.364
Epilepsy, n (%)	1 (0.6)	0(0)	1 (2.3)	0 (0)	0.259
Smoking, n (%)	11 (8.9)	6 (9.4)	2 (5.3)	3 (13.6)	0.535

All data are presented in the form of median (interquartile range) unless otherwise specified
*Bold indicates significance

largest patient cohort in Israel, alongside other designated departments and intensive care units throughout Israel. As of 12 April 2020, the number of COVID-19 patients in Israel was 10,095 with 92 deaths [7].

PATIENTS AND METHODS

STUDY POPULATION

This analysis includes all patients who are admitted for COVID-19 in department of internal medicine: corona care unit and intensive care unit at the Sheba Medical Center from February 2020 to 10 April 2020. Clinical data including chronic illnesses, chronic medications, and laboratory workups were extracted from the medical registry. All-cause mortality was available for all patients.

AIM

The main goal of our study was to describe the population presenting with COVID-19 infection, including demographic characteristics, clinical characteristics, and short-term outcomes.

ETHICS

The study was approved by the local institutional ethics committee.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation when normally distributed or median with interquartile range (IQR) if skewed. Categorical variables were presented as frequency (%). Continuous data were compared with the Student *t*-test and categorical data were compared with the use of the Chi-square test or the Fisher exact test. A *P* value of < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with R, R Core Team (2013).

RESULTS

We treated a total of 162 patients, with a mean age of 52 ± 20, of whom 65% were male. The median body mass index (BMI) was 27 kg/m^2, IQR 24–31; and 19% were obese (BMI > 30 kg/m^2). Our cohort included 9% smokers. The prevalence of background medical conditions was 7% for ischemic heart disease, 30% for hypertension, and 19% for diabetes. Disease severity tended to be higher older individuals (mean age 47 vs. 57 vs. 61, $P = 0.001$) and patients were more likely to be male (80% vs. 84% vs. 52%). They were more likely to present with hypertension (50% vs. 41% vs. 20%, $P = 0.002$) and diabetes (31% vs. 25% vs. 12% $P = 0.001$).

Table 1 details patient characteristics according to the severity of disease. There are several methods for severity classification. We chose a simplified version to classify symptoms: mild disease included flu-like without clinical and imaging signs of pneumonia; moderate included pneumonia and hypoxemia; and severe included requiring intensive help for proper oxygenation (either high-flow oxygen delivery device or artificial ventilation, either non-invasive or invasive).

When observing the entire cohort population, we note that their differential blood counts were mostly unremarkable: white blood cells (WBC) 6.2 K/ml, absolute neutrophil count (ANC) 4.5 K/ml. The absolute lymphocyte count was lower than the normal reference range 0.9 K/ml. Platelets median was 189 K. Chemistry results were also within the normal reference range: sodium 136 mg/Dl, potassium 4.2 mg/dl, creatinine 0.9 mg/dl, and urea 32 mg/dl. Alanine aminotransferase (ALT) median was normal 27 IU/L and ALT was slightly elevated 43 IU/L. Temperature (37°C), room air 0_2 saturation 96%, and systolic blood pressure (127 mmHg) on presentation were also within normal ranges.

Severe patients, compared to the mild and moderate disease patients, differed in higher ANC (7.8 vs. 4.2 vs. 4.21 $P = 0.012$). A trend toward higher WBC (8.2 vs. 5.5 vs. 6.1, $P = 0.057$) and

Table 2. Patient vital signs and laboratory results according to disease severity*

	Overall	Mild	Moderate	Severe	*P* value**
N	162	92	44	26	
White blood count	6.2 (4.7–9.0)	6.1 (4.7–7.6)	5.5 (4.3–8.6)	8.2 (4.6–13.4)	0.057
Platelets	189.0 (139.0–239.2)	188.0 (154.5–231.5)	163.5 (104.5–213.5)	213.0 (144.0–299.0)	0.074
Absolute neutrophil count	4.5 (3.3–6.9)	4.2 (3.4–5.8)	4.2 (3.2–6.3)	7.3 (3.9–10.1)	**0.022**
Absolute lymphocyte count	0.9 (0.6–1.3)	1.0 (0.7–1.4)	0.7 (0.5–1.2)	0.8 (0.6–1.2)	0.118
Potassium	4.2 (3.9–4.5)	4.1 (3.8–4.4)	4.2 (3.9–4.4)	4.4 (3.9–4.6)	0.184
Sodium	136.0 (132.0–139.0)	138.0 (134.5–140.0)	135.5 (132.0–137.0)	134.0 (130.0–138.0)	**0.011**
Creatine phosphokinase	123.0 (81.5–300.8)	95.0 (68.0–128.8)	116.0 (70.0–234.5)	238.0 (118.0–828.0)	**0.012**
Aspartate transaminase	43.0 (31.0–60.0)	36.0 (27.0–48.5)	39.0 (29.5–54.2)	62.0 (42.0–83.0)	**0.001**
Alanine transaminase	27.0 (20.0–41.0)	25.0 (18.5–40.5)	26.0 (20.0–39.8)	31.0 (23.0–49.0)	0.392
C-reactive protein	95.3 (42.8–159.2)	68.1 (41.6–107.6)	98.5 (40.2–153.7)	132.4 (88.3–245.8)	**0.003**
Lactate dehydrogenase	372.0 (285.5–475.5)	298.0 (230.5–392.0)	367.5 (297.0–431.5)	538.0 (405.0–676.0)	**< 0.001**
Creatinine	0.9 (0.7–1.0)	0.8 (0.6–0.9)	1.0 (0.7–1.1)	0.9 (0.8–1.1)	**0.020**
Urea	32.0 (24.2–39.8)	26.0 (21.5–36.5)	31.5 (28.0–38.0)	38.0 (34.0–48.0)	**0.005**
Folic acid	12.4 (9.6–20.4)	18.2 (11.3–22.0)	12.9 (9.7–16.4)	9.6 (6.5–12.3)	**0.005**
Vitamin B12	517.5 (310.5–888.0)	393.5 (305.0–657.0)	470.5 (194.5–865.5)	797.0 (538.5–1375.5)	**0.039**
Ferritin	473.5 (198.3–843.1)	263.6 (80.2–473.6)	769.2 (321.6–1026.0)	579.8 (260.2–1005.1)	**0.030**
Transferrin	199.0 (141.0–239.0)	232.0 (207.0–266.0)	177.5 (137.5–211.8)	148.5 (135.8–193.2)	**0.003**
First temperature	37.1 (36.5–37.6)	36.9 (36.3–37.3)	37.5 (37.1–38.0)	37.2 (36.6–37.8)	**< 0.001**
Initial SPO_2 in room air	96.0 (94.0–98.0)	97.0 (96.0–98.0)	95.0 (93.0–96.0)	92.0 (89.0–97.0)	**< 0.001**
Initial SPO_2 with oxygen	95.0 (92.0–97.0)	96.0 (94.0–97.0)	94.0 (92.0–96.2)	95.0 (92.0–97.0)	0.616
Initial systolic blood pressure	127.0 (115.0–145.0)	129.0 (115.0–146.0)	129.5 (117.0–142.8)	116.5 (109.2–131.0)	0.053
Minimal SPO_2 in room air	94.0 (90.8–96.0)	95.0 (94.0–97.0)	92.0 (85.8–94.8)	84.0 (75.5–91.0)	**< 0.001**
Minimal saturation with oxygen	90.5 (82.0–92.8)	92.0 (91.0–95.0)	91.0 (85.8–92.5)	82.0 (68.0–90.0)	**< 0.001**
Minimal systolic blood pressure	107.0 (99.0–118.5)	109.0 (104.0–120.0)	107.5 (100.2–119.0)	85.5 (80.2–104.0)	**< 0.001**
Maximal systolic blood pressure	148.0 (136.0–163.5)	145.0 (131.0–159.0)	149.5 (143.8–161.2)	168.0 (150.0–180.0)	**< 0.001**
Maximal temperature	37.9 (37.2–38.6)	37.4 (36.9–38.0)	38.2 (37.8–38.9)	38.6 (38.3–39.1)	**< 0.001**

All data are presented in the form of median (interquartile range) unless otherwise specified
*Odds ratio (95% confidence interval)
**Bold indicates significance
SPO_2 = peripheral capillary oxygen saturation

higher platelet count (213 vs. 163 vs. 188, $P = 0.074$). Aspartate aminotransferase (AST) levels were higher (62 vs. 39 vs. 36, $P = 0.001$). Folic acid levels were significantly lower in severe patients (18.2 vs. 12.9 vs. 9.6, $P = 0.005$). They had higher lactate dehydrogenase levels (538 vs. 368 vs. 298, $P < 0.001$), higher C-reactive protein (CRP) levels (146 vs. 99 vs. 68, $P = 0.002$). Room air 02 saturation on arrival was lower (92 vs. 95 vs. 97, $P < 0.001$) and there was no significant difference in systolic blood pressure on presentation (116 vs. 130 vs. 129, $P = 0.53$). Table 2 details the differences in laboratory parameters by severity level in our patient cohort.

Of our patient cohort, 71% of patients were discharged either home or to other quarantine modalities. Death toll of patients treated by our department was 3.1% (5 patients). Median department length of stay was 6 days, IQR 3–10.

All deaths were in the severe disease subgroup. They account for 19.2% of the group total. Only two patients from the severe disease group were discharged.

Table 3 details the different treatment modalities and short-term clinical outcomes in our cohort. During their stay, aside from medical treatment, patients were encouraged to self-acquire prone position. This position resulted with significant improvements in their oxygenation values.

DISCUSSION

At the time of this publication, the COVID-19 pandemic was still in its early phase, with no foreseeable decline on a global or local level. We recorded new information about these patients daily and adapted our management strategy accordingly. Sheba Medical Center was the first to admit patients who were suspected to have been infected with SARS-CoV-2 and we continued to admit COVID-19 patients, with more departments opening, almost on a weekly basis.

In our department we began practicing restrictive medicine: entering the quarantine compound only as needed, usually for

Table 3. Treatments and short-term outcomes according to disease severity

	Overall	Mild	Moderate	Severe	*P value***
N	162	92	44	26	
Discharged, n (%)	115 (71.0)	84 (91.3)	29 (65.9)	2 (7.7)	**< 0.001**
Department length of stay*	6.0 (3.0–10.0)	4.0 (2.0–10.2)	6.0 (4.0–9.0)	8.0 (3.2–12.5)	0.176
Intensive care unit admission, n (%)	24 (14.8)	0 (0)	3 (6.8)	21 (80.8)	**< 0.001**
Mortality, n (%)	5 (3.1)	0 (0)	0 (0)	5 (19.2)	**< 0.001**
Levofloxacine, n (%)	59 (36.4)	20 (21.7)	27 (61.4)	12 (46.2)	**< 0.001**
Plaquenil, n (%)	44 (27.2)	6 (6.5)	19 (43.2)	19 (73.1)	**< 0.001**

All data are presented in the form of median (interquartile range) unless otherwise specified
*Odds ratio (95% confidence interval)
**Bold indicates significance

emergent medical treatment or to perform a list of pre-planned aggregated tasks. This reduced team exposure and the risk of infection. We were able to achieve this by combining telemedicine tools and expert clinical reasoning. The former allowed us to see our patients, talk to them, obtain vital signs, and perform basic physical examinations such as auscultation of the heart and lungs. The latter allowed us to direct evidence-based treatment that was incorporated into decades of clinical experience and apply medicine that is restrictive in physical contact with patients but not inferior in quality.

We considered the patients in the COVID-19 ward as first and foremost internal medicine patients with COVID-19 infection. The fact that they concurrently presented with a COVID-19 infection did not alter the complexity of their background diseases. Our clinical experience showed that young and healthy patients would emerge from the disease unscathed as was demonstrated by our data showing that the severe patients were older and are more likely to present with atherosclerosis-associated illnesses. The fact that more of them had diabetes supported our assumption that chronic medical conditions worsen prognosis even when not directly related to disease pathogenesis. As a result, the two most important anamnestic features for patient classification were age and previous medical history.

The data showed that major renal impairments related to acute disease were uncommon and that elevated blood pressure on presentation did not seem to have a major clinical impact. An interesting and possibly actionable finding was the significantly low levels of serum folic acid among severe patients.

With regard to clinical symptoms, we noticed that the most common presenting complaint was severe general weakness, which was disproportionate to objective findings. As a result, there was also a tendency for anorexia and dehydration. The myalgia was predominantly in the lower back and did not present as diffuse myalgia, without sensitivity on muscle palpation. The respiratory distress was at times overwhelming: isolated desaturation up to hypoxemic respiratory insufficiency with no or mild CO_2 retention. We found no wheezing or other clinical evidence for bronchoconstriction. Usage of high-flow oxygenation (Vapotherm, USA) was generally beneficial. Nevertheless, patients experiencing profound hypoxemia tended to deteriorate up to endotracheal intubation with no obvious means of stopping this sequence. With regard to hypoxemia, some patients were silently hypoxemic. Clinical trials to incorporate all of our patients should be initiated.

CONCLUSIONS

Management of COVID-19 patients presents a novel challenge for caregivers and medical systems alike. At such times when new information was being generated on a daily basis and the scientific community as a whole was gathered in the struggle to halt this pandemic before it took countless more lives, we presented our findings and thoughts to assist other providers and institutions in their care for patients.

Correspondence

Dr. G. Segal
Dept. of Internal Medicine: Corona Care Unit, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 5265601, Israel
email: gad.segal@sheba.health.gov.il

References

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [Available from https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020]
2. Song Y, Liu P, Shi XL, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *Gut.* 2020; gutjnl-2020-320891.
3. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Eur Heart J.* 2020; ehaa190.
4. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020; 201187.
5. Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214-217.
6. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning [published online ahead of print, 2020 Apr 5]. *Autoimmun Rev* 2020; 102538.
7. Worldometer. Coronavirus Cases. Worldometer. 2020. [Available from https://www.worldometers.info/coronavirus/]. [Accessed 12 April 2020].

Clinical Insights and Management Recommendations for COVID-19 Patients Hospitalized in Internal Medicine Departments: Recommendations by the Corona Department Heads in Israel

Gad Segal MD[1,6]*, Dror Mevorach MD[2,3]*, Avishay Elis MD[4,6] and Dror Dicker MD[5,6] and COVID-19 Task Force on behalf of the Israeli Society of Internal Medicine

[1]Department of Internal Medicine: Corona Care Unit, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[2]Department of Medicine B, Hadassah–Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel
[3]Hadassah Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, Israel
[4]Department of Medicine C, Rabin Medical Center (Beilinson Campus), Petah Tikva, Israel
[5]Department of Medicine D, Rabin Medical Center (Hasharon Campus), Petah Tikva, Israel
[6]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

KEY WORDS: COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), clinical guidelines, internal medicine, clinical management, Israeli Society of Internal Medicine

The global pandemic of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), began in Wuhan, China, in December 2019, and has since spread worldwide [1,2]. As of 16 April 2020, there have been more than 2 million reported cases and 135,000 deaths in more than 200 countries, including Israel, which has reported close to 13,000 cases and over 140 deaths [3]. Based on the genetic proximity of the virus, it likely originated from bat-derived corona viruses which spread via an unknown intermediate mammal host to humans. The viral genome of SARS-CoV-2 was rapidly sequenced to enable diagnostic testing, epidemiologic tracking, and future development of preventive and therapeutic strategies [4].

The current understanding of COVID-19 pathogenesis suggests both viral load effect and uncontrolled host immune response. Currently, there is no evidence from randomized clinical trials that any potential therapy improves outcomes in patients with COVID-19 infection. There are no data supporting any prophylactic therapy [5]. About 400 clinical trials are underway around the world.

In light of this situation, patient management, rather than therapy, should be the goal.

In Israel, COVID-19 patients who are classified with moderate disease (clinical and imaging evidence of pneumonia) are hospitalized in special wards based on the departments of internal medicine that have the capability to treat mechanical ventilated patients.

We suggest a management scheme for COVID-19 patients according to clinical manifestations and current evidence, primarily based on our accumulating experience. Accordingly, current recommendations are expected to change and be updated on a frequent basis.

At these times of uncertainty, the involvement of senior, experienced internal medicine specialists in all clinical and ethical decisions should be encouraged, as well as family support for patients, clinical teaching, and research and collaboration with other medical disciplines and healthcare workers.

PATIENT EVALUATION [6,7]

Disease severity is dynamic and should be defined daily according to different aspects of disease rather than a comprehensive patient definition. Patients may deteriorate from mild to moderate and severe within hours.

Blood tests should include complete blood count as well as biochemistry including kidney function and liver enzymes such as lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), D-dimer, ferritin, troponin and if feasible interleukin-6 (IL-6) levels. Chest imaging should be included. The frequency of such tests should be individualized to each patient's condition.

The most important risk factors and warning signs for progression to severe disease include advanced age, obesity, diabetes, days since infection [8-15], immune deficiency, clinical evidence for dyspnea and hypoxemia, persistent fever, high NEWS and SOFA scores, increased level of inflammation markers (CRP, IL-6, ferritin), and evidence of hypercoagulability (D-dimer).

All patients older than age 50 years, with a body mass index > 30 kg/m^2, oxygen room air saturation < 94% or lung infiltrates, or immune suppression should be considered for in-hospital observation for further evaluation.

*The first and second authors contributed equally to this study

Patients with negative polymerase chain reaction but evidence for clinical COVID-19 should be isolated and managed as COVID-19 patients.

PATIENT MANAGEMENT [6,9-10]

Initial in-hospital management should include measurement of oxygenation, monitoring of respiratory rate, characterization of inflammation level, evaluation of baseline chest X-ray and electrocardiogram, and measurement of troponin level. Empiric treatments should be considered.

IN-HOSPITAL MANAGEMENT ACCORDING TO RISK FACTORS

All patients with continuous fever, or high respiratory rate, D-dimer > 1000 ng/ml (2 × upper normal limit [UNL]), LDH > 500 IU/L (2 × UNL), ferritin > 600 ng/ml (2 × UNL), or platelets < 100,000 K/mcl should be classified as moderate disease and should be considered for the following treatments. Eligible patients should be incorporated into clinical trials or compassionate care settings.

TREATMENTS CURRENTLY UNDER CONSIDERATION

The following treatments are currently under consideration:

- Anti-viral medications such as remsedivir and favipiravir
- Anti-IL-6 medications such as tocilizumab and sarilumab
- Hydroxychloroquine
- Convalescence plasma administration

ANTIBIOTIC USAGE

Patients with high grade fever, alveolar infiltrates on chest X-ray, and elevated CRP during days 9–15 of infection should be considered for treatment with empiric antibiotics for bacterial superinfection (e.g., azithromycin, levofloxacin).

SYSTEMIC STEROID ADMINISTRATION

Patients at high risk of deterioration (according to the risk factors mentioned) after 5 days (considerable time) in hospital without improvement should be considered for treatment with systemic steroids (e.g., intravenous methylprednisolone, 62.5 mg/d). Tapering down after 3 days is suggested (e.g., to oral prednisone, 30 mg/d for 5 additional days).

ANTICOAGULATION

All hospitalized patients should be treated with low-molecular-weight heparin prophylaxis (enoxaparin 40 mg once a day, corrected to glomerular filtration rate) unless there are contraindications. Moderate COVID-19 patients with D-dimer > 5000 ng/ml (10 × UNL) should be treated with increased dosage up to 1–2 mg/kg twice a day. Patients with documented thromboembolic events, including deep vein thrombosis, pulmonary embolism, or stroke, should be treated according to regular treatment guidelines.

OXYGENATION AND RESPIRATORY SUPPORT

All hospitalized patients should be treated with nasal cannula, 3–5 L/minute. If the oxygen saturation with nasal cannula is < 94%, 100% oxygen mask should be introduced and the patient transferred to the intensive care unit (ICU). If the saturation with 100% mask is < 94% use high-flow nasal cannula (HFNC) should be introduced and the patient transferred to the ICU. If saturation with HFNC is < 94% invasive ventilation should be considered and the patient introduced to the ICU.

Awake-prone positioning is recommended for all patients with hypoxemia. Early endotracheal intubation should be considered for frail patients and patients with prominent tachypnea.

DIABETES MELLITUS MANAGEMENT

Stopping metformin and SGLT2 inhibitors should be considered. Target glucose of 140–180 mg/dl with basal-bolus insulin regimen is preferred. Mild hyperglycemia can be managed with basal insulin ± DPP4 inhibitors. For type 1 diabetes or type 2 diabetes on multiple daily insulin injections, application of remote, continuous glucose monitor should be considered. Stopping angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and an angiotensin receptor blocker (ARB) should be considered.

OTHER TREATMENTS, DIAGNOSIS, AND SUPPLEMENTAL MODALITIES

Folate and zinc supplementation should be considered. Maximal application of telemedicine technologies, assimilated into a clinical-judgment guided management scheme is encouraged.

DISCHARGE

Patients classified as presenting with mild disease at 14 days of illness should be discharged for further treatment in the community. Suitable patients should be referred to rehabilitation as soon as possible.

CONCLUSIONS

COVID-19 is a new disease and a major challenge for modern medicine, overwhelming healthcare systems worldwide [11]. Departments of medicine stand at the frontline and lead the medical fight in support of patients with COVID-19. In the absence of evidence-based medicine and approved drugs as well as a lack of previous knowledge and experience, accumulating data collaborative efforts in hospitals around the globe are important but frequently cumbersome. Therefore, experienced clinicians should pause and summarize their insights from time to time.

We believe that the up-to-date accumulated knowledge gathered in Israel could serve our colleagues in Israel and throughout the world. Frequent updates of these insights and recommendations is advisable.

Correspondence

Dr. G. Segal
Dept. of Internal Medicine: Corona Care Unit, Sheba Medical Center, Tel Hashomer
5265601, Israel
email: gad.segal@sheba.health.gov.il

References

1. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12 (4): E372.
2. Salzberger B, Glück T, Ehrenstein B. Successful containment of COVID-19: the WHO-report on the COVID-19 outbreak in China. *Infection* 2020; 48 (2): 151-3.
3. The novel coronavirus: Israel Ministry of Health. [Available from https://govextra.gov.il/ministry-of-health/corona/corona-virus-en/]. [Accessed 20 April 2020].
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [published correction appears in Nature. 2020 Apr;580(7803):E7]. *Nature* 2020; 579 (7798): 265-9.
5. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020; 30 (3): 313-24.
6. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020; 12 (4): e7560.
7. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A, Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Clin Immunol* 2020; 108409.
8. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e33213321.
9. Sheybani Z, Dokoohaki MH, Negahdaripour M, et al. The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by COVID-19. [Available from: https://chemrxiv.org/articles/The_Role_of_Folic_Acid_in_the_Management_of_Respiratory_Disease_Caused_by_COVID-19/12034980/1]. [Accessed 20 April 2020].
10. Bein B, Bachmann M, Huggett S, Wegermann P. SARS-CoV-2/COVID-19: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie [SARS CoV-2/COVID-19: Evidence-based recommendation on diagnosis and therapy]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2020; 55 (4): 257-65.
11. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 – Navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 12689.

Capsule

Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) most commonly presents with respiratory symptoms, including cough, shortness of breath, and sore throat. However, digestive symptoms also occur in patients with COVID-19 and are often described in outpatients with less severe disease. In this study, **Han** et al. sought to describe the clinical characteristics, results of stool testing for viral RNA, and outcomes of COVID-19 patients with digestive symptoms and mild disease severity. The authors described a unique sub-group of COVID-19 patients with low severity disease marked by presence of digestive symptoms. These patients were more likely to test positive in stool for COVID-19 RNA, to have a longer delay before viral clearance, and to experience delayed diagnosis compared to patients with respiratory symptoms but no digestive symptoms. In some cases, the digestive symptoms, particularly diarrhea, can be the initial presentation of COVID-19, and may only later or never present with respiratory symptoms or fever. These data emphasize that patients with new-onset digestive symptoms after a possible COVID-19 contact should be suspected for the illness, even in the absence of cough, shortness of breath, sore throat, or fever.

Amer J Gastroenterol 2020

Eitan Israeli

Capsule

Gut stem cell necroptosis by genome instability triggers bowel inflammation

The etiology of inflammatory bowel disease (IBD) is a multifactorial interplay between heredity and environment. **Wang** et al. reported that deficiency in SETDB1, a histone methyltransferase that mediates the trimethylation of histone H3 at lysine 9, participates in the pathogenesis of IBD. The authors found that levels of SETDB1 are decreased in patients with IBD, and that mice with reduced SETDB1 in intestinal stem cells developed spontaneous terminal ileitis and colitis. SETDB1 safeguards genome stability, and the loss of SETDB1 in intestinal stem cells released repression of endogenous retroviruses (retrovirus-like elements with long repeats that, in humans, comprise approximately 8% of the genome). Excessive viral mimicry generated by motivated endogenous retroviruses triggered Z-DNA-binding protein 1 (ZBP1)-dependent necroptosis, which irreversibly disrupted homeostasis of the epithelial barrier and promoted bowel inflammation. Genome instability, reactive endogenous retroviruses, upregulation of ZBP1 and necroptosis were all seen in patients with IBD. Pharmaceutical inhibition of RIP3 showed a curative effect in SETDB1-deficient mice, which suggests that targeting necroptosis of intestinal stem cells may represent an approach for the treatment of severe IBD.

Nature 2020; 580: 386

Eitan Israeli

"Everybody's talking about people breaking into houses but there are more people in the world who want to break out of houses"

Thornton Niven Wilder (1897–1975), American playwright and novelist, winner of three Pulitzer Prizes

Inhaled nebulized sodium pyruvate use in COVID-19 patients

Máté Hidvégi MSc PhD

Jewish Theological Seminary–University of Jewish Studies (OR-ZSE), Budapest, Hungary

TO THE EDITOR:

Hydrogen peroxide (H_2O_2) is ubiquitous in human tissues [1]. It is also excreted by airway cells including lung epithelia and its modest generation is part of a healthy immune response. Oxidative damage at cell and tissue level, however, is a serious risk factor for infected patients in intensive care units. If transition metal ions are present, H_2O_2, which is also generated in infected tissues of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients, triggers inflammation and promotes oxidative damage of airways and among others of lung alveolar epithelial cells. Large amounts of lipid peroxidation by-products in lung cell membranes have been observed in people who died from SARS-coronavirus infection [2]. It was also noted that these oxidized phospholipid moieties can further trigger cytokine production in macrophages and increase the severity of acute lung injury. This exuberant inflammation, often leading to cytokine storm via autocatalytic process, is thus largely responsible for developing acute severe lung and other multi-organ failures in coronavirus infected thus, also in COVID-19 patients. Cytokine storm has even been suggested as the most probable explanation for the enigma of the high mortality of COVID-19 (the illness that is caused by SARS-coronavirus-2) [3].

Nucleophilic addition of hydrogen peroxide to the alpha-carbonyl group in pyruvate can spontaneously take place under physiological conditions resulting in decarboxylation of pyruvic acid [4]. This nonenzymatic detoxifying chemical reaction results in fast and complete elimination of H_2O_2 from human tissues [5]. The reaction products, namely H_2O, acetic acid, and CO_2, are harmless. Pyruvate, one of the most ancient metabolically relevant molecules, is a central player of the intermediate metabolism and, consequently of the biochemical carbon-flux in humans. Pyruvate connects the cytosolic Embden-Meyerhof-Parnas pathway to the Szent-Györgyi-Krebs cycle in the mitochondria and influences several other biochemical pathways. Pyruvate, which is an effective physiologic scavenger of hydrogen peroxide, neutralizes oxygen radicals and reduces the concentrations of superoxide anions and inflammatory molecules. By its H_2O_2 and other reactive oxygen species eliminating function, pyruvate metabolism is important in maintaining the redox homeostasis in cells and organs.

Inhalation therapy with nebulized solutions has been widely used in pulmonary patients. This therapeutic method is advantageous when a direct contact of a water-soluble active ingredient with the human airways and lung epithelia is required. The sodium salt of pyruvic acid – sodium pyruvate (NaP), ($C_3H_3NaO_3$), molecular weight: 110.04 g/mol – is soluble in water (100 mg/ml). The solution is clear/colorless to faintly yellow. In a clinical study (NCT00262652), asthmatic patients were given 0.5 mM NaP in 5 ml 0.9% saline solution, nebulized via a Pari LC Plus® reusable nebulizer powered by a ProNeb® compressor (Midlothian, VA, USA). The scope of the research was the development of a nebulized NaP for the treatment of asthma. Although a pilot clinical study showed that 0.5 mM nebulized NaP resulted in a durable (4 hours) 30% reduction of expired H_2O_2 in asthmatics. The larger clinical study was terminated due to poor response by asthmatic patients. Unlike asthma, the outcome of COVID-19, when it has progressed to an advanced stage, will more probably be dependent on the oxidative injury provoked lung (and other organs) inflammation. Intracoronary NaP (300 mmol/l, 360 ml/h, over 30 minutes) was safely administered to cardiomyopathic patients (NCT00604331). When taken orally, pyruvate (in form of calcium pyruvate), even in massive doses (22–44 g/day) was not toxic. Therefore, also higher dosages of inhaled nebulized NaP, higher than 0.5 mM NaP / 5 ml normal saline, may safely be administered to COVID-19 patients.

CONCLUSIONS

The administration of inhaled nebulized NaP may provide efficient support for hospitalized COVID-19 patients by reducing their inner oxidative inflammatory milieu via diminishing H_2O_2 action and signaling. The use of inhaled nebulized sodium pyruvate solution in the treatment of hospitalized COVID-19 patients with inflammation-related impaired lung functions is suggested.

Correspondence

Dr. M. Hidvégi
Jewish Theological Seminary–University of Jewish Studies (OR-ZSE), Scheiber Sándor u. 2, Budapest 1084, Hungary
email: hidvegi@oncomate.com

References

1. Halliwell B, Clement MV, Ramalingam J, Long LH. Hydrogen peroxide. Ubiquitous in cell culture and in vivo? IUBMB Life 2000; 50: 251-7.
2. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. Cell 2008; 133: 235-49.
3. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. Autoimmun Rev 2020; April. 102538.
4. Guarino VA, Oldham WM, Loscalzo J, Zhang YY. Reaction rate of pyruvate and hydrogen peroxide: assessing antioxidant capacity of pyruvate under biological conditions. Sci Rep 2019; 9: 19568.
5. Giandomenico AR, Cerniglia GE, Biaglow JE, Stevens CW, Koch CJ. The importance of sodium pyruvate in assessing damage produced by hydrogen peroxide. Free Radic Biol Med 1997; 23: 426-34.

"It is health that is real wealth and not pieces of gold and silver"
Mahatma Gandhi (1869–1948), Indian political and spiritual leader

Rationale for Evaluating PDE4 Inhibition for Mitigating against Severe Inflammation in COVID-19 Pneumonia and Beyond

Charlie Bridgewood PhD[1], Giovanni Damiani MD[3,4], Kassem Sharif MD[1,5], Abdulla Watad MD[5,6], Nicola Luigi Bragazzi MD PhD MPH[7,8], Luca Quartuccio MD[9], Sinisa Savic MD[1,10] and Dennis McGonagle FRCPI PhD[1,2]

[1]Department of Musculoskeletal Disease, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, UK
[2]National Institute for Health Research (NIHR), Leeds Biomedical Research Centre (BRC), Leeds Teaching Hospitals, Leeds, UK
[3]Department of Clinical Dermatology, IRCCS Galeazzi Orthopedic Institute, Milan, Italy
[4]Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Milan, Italy
[5]Department of Medicine B and [6]Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[7]Department of Health Sciences (DISSAL), School of Public Health, University of Genoa, Genoa, Italy
[8]Laboratory for Industrial and Applied Mathematics (LIAM), Department of Mathematics and Statistics, York University, Toronto, Canada
[9]Clinic of Rheumatology, ASUFC, Department of Medicine (DAME), University of Udine, Udine, Italy
[10]Department of Clinical Immunology and Allergy, St James's University Hospital, Leeds, UK

ABSTRACT In the absence of definitive anti-viral therapy, there is considerable interest in mitigating against severe inflammatory reactions in coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia to improve survival. These reactions are sometimes termed cytokine storm. PDE4 inhibitors (PDE4i) have anti-inflammatory properties with approved indications in inflammatory skin and joint diseases as well as chronic obstructive pulmonary disease. Furthermore, multiple animal models demonstrate strong anti-inflammatory effects of PDE4i in respiratory models of viral and bacterial infection and also after chemically mediated lung injury. The rationale for PDE4i use in COVID-19 patients comes from the multimodal mechanism of action with cytokine, chemokine, and other key pathway inhibition all achieved with an excellent safety profile. The authors highlight how PDE4i could be an overlooked treatment from the rheumatologic and respiratory armamentarium, which has potential beneficial immune-modulation for treating severe COVID-19 pneumonia associated with cytokine storms. The proposed use of PDE4i is also supported by age-related immune changes in inflammation severity in PDE4i modifiable pathways in primate coronavirus disease. Over-exuberant anti-viral immune responses in older patients with COVID-19 may pose a substantial risk to patient survival and mitigation against such hyper-inflammation with PDE4i, especially with anti-viral agents, is a strategy that need to be pursed, especially in older patients.

IMAJ 2020; 22: 335–339

KEY WORDS: apremilast, coronavirus disease-2019 (COVID-19), cytokines, lung, phosphodiesterase 4 inhibitors (PDE4i)

Severe coronavirus disease-2019 (COVID-19) infections are characterized by pneumonia, lymphopenia, functional exhaustion of lymphocytes, and a prominent cytokine storm that is also termed as a macrophage activation syndrome-like state [1]. Prior to the COVID-19 pandemic, it was known that other corona viruses, including severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), Middle Eastern respiratory syndrome CoV (MERS-CoV), and even fatal influenza H7N9 virus infection, were often associated with severe pulmonary inflammation with systemic hypercytokinemia [2-5]. There is also some evidence that the severe inflammatory reactions that may accompany viral infection may be secondary to the viral load and thus immune responses may ultimately be beneficial and not harmful [6,7]. Accordingly, cytokine blockade in COVID-19 cases with active infection and both type-1 interferon pathway suppression, in addition to lymphopenia, is completely different for cytokine antagonism in settings such as CAR-T cell therapy or adult-onset Still's disease related macrophage activation syndrome (MAS) [8].

Unlike COVID-19 pneumonia, the latter two scenarios may occur in the setting of complete immunocompetence or even immune system gain of function, so cytokine blocking strategies are reasonable. However, the same strategies might be harmful in some COVID-19 cases due to relative immunodeficiency [8]. The situation is further complicated by our inability to currently evaluate active infection and viral loads that might be useful in directing anti-cytokine strategies [9].

Since the outset of the COVID-19 pandemic, at least 10 drugs, including anti-cytokine therapy and DMARDs approved for the therapy of the rheumatic diseases, have been suggested as potential targets to reduce COVID-19-related mortality [10,11]. A major problem with severe COVID-19 pneumonia is virally induced lymphopenia and the blunted type 1 interferon responses

[12,13]. With the exception of hydroxychloroquine, all of the proposed anti-rheumatic agents are associated with an increased risk of infections, especially respiratory infections, in patients who otherwise have normal pulmonary homeostasis. Given hydroxychloroquine's proven efficacy in diseases such as lupus, where interferon signatures are high prior to therapy, additional blunting of interferon responses in COVID-19 disease may be undesirable.

Many immunomodulatory or immunosuppressive therapies have been proposed to treat the hyperinflammation associated with COVID-19 pneumonia [14]. We have highlighted how the severe inflammation in COVID-19 pneumonia is not typical of MAS that is seen in rheumatology, hematology, or immunology but represents a pulmonary MAS-like state [8]. We have also drawn attention to how such inflammation driven immunothrombosis may drive a pulmonary microvascular coagulopathy and that this represents an overlooked lung-based hyper-inflammatory infection related state that is distinct from any rheumatological entity such as MAS [15].

There has been an emphasis on the use of targeting single cytokines or multiple cytokine pathways with drugs that can increase the risk of infection in healthy people, not to mention the implications of such therapy in COVID-19-induced type-1 interferon pathway abrogation, lymphopenia, or lung damage and the recognized development of secondary superinfections. With failed type-1 interferon responses it is likely that a second wave of pro-inflammatory cytokines rather than one specific molecule drives the severe inflammatory cascade in older patients. Therefore, an argument for strategies that target several inflammatory pathways without completely abrogating anti-viral-interferon strategies with therapies with good safety profile is needed. The phosphodiesterase 4 inhibitors (PDE4i) apremilast is a rheumatology therapy that may meet these requirements. In parallel therapy developments, PDE4i are also approved in respiratory medicine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with roflumilast being available with this agent representing a second available agent that could be repurposed [16].

Since PDE4i mitigate against pulmonary, joint, and skin inflammation, we suggest harnessing this proven role in the lung arena to mitigate against the severity of COVID-19-related pneumonitis with associated immunothrombosis in older patients. Presumably, the slow onset of action compared to anti-cytokine blockers in the face of a severe viral pneumonia may be a principle reason for lack of interest in these agents. Nevertheless, the idea of early use and prophylaxis against viral pneumonia evolution in at risk groups is worthy of consideration, especially given the safety and a comparative strong therapeutic rationale compared to some other agents. Also, these agents could be used at higher doses, the most common dose limiting factor being gastrointestinal intolerance. This treatment could be of particular value in relatively forgotten COVID-19 hotspots including residential care facilities. Given the emerging data showing that antiviral agents, especially remdesivir, reduces time to recovery but not mortality in COVID-19 pneumonia, it would seem advisable to use PDE4i as an add-on therapy rather than in isolation.

PDE4 inhibitors are small molecule inhibitors used to treat a range of inflammatory diseases, including psoriasis, psoriatic arthritis, and chronic obstructive pulmonary disease

Rationale for PDE4 inhibitors

The PDE4 enzymes are the main cyclic adenosine monophosphate (cAMP) degrading enzymes. The principle mechanism of PDE4i is to increase intracellular levels of cAMP. cAMP is a key intracellular second messenger, and its effects are transduced by two ubiquitously expressed intracellular cAMP receptors: protein kinase A and exchange protein directly activated by cAMP [17,18]. cAMP is able to inhibit activation of the NF-kβ pathway, and thus the production of inflammatory mediators [17]. PDE4 is present in a range of cells including, lymphocytes, monocyte/macrophages, granulocytes, fibroblasts, and epithelial cells. Accordingly, PDE4i have the ability to attenuate, but not completely block, various key inflammatory mediators including tumor necrosis factor (TNF), interleukin-12 (IL-12), IL-17, and several chemokines [19]. The most common PDE4i are apremilast (psoriasis and psoriatic arthritis) and those used for the management of COPD (cilomilast and roflumilast). The rationale for the potential use of PDE4i for treating COVID-19 can be divided between in vivo/in vitro evidence and knowledge gained from PDE4i use in psoriasis and COPD.

Lessons from the clinic including pulmonary pathology with PDE4i

When considering the potential benefit of PDE4i for COVID-19 infection, it is important to evaluate what is known about fPDE4i in the context of lung inflammation and indeed PDE4i lead to improvements in the spirometry and exacerbations of COPD patients. The exact mechanisms behind PDE4i in improving symptoms is unknown in COPD, but PDE4i does reduce the amount of pulmonary infiltrating neutrophils and lymphocytes [20,21]. Roflumilast use is not associated with an increase in upper respiratory tract infection or (URTI) influenza [16]. Similarly, apremilast is not associated with an increase in viral UTRI when used for psoriasis or psoriatic arthritis [22]. Like many other viral infections, COVID-19 neutralizes type-1 interferon responses and apart from partial attenuation of interferon-β signaling in the in vitro setting there is no obvious mechanistic downside of PDE4i [23].

Pathology of COVID-19-induced severe pulmonary inflammation and PDE4

The pathology of COVID-19 pneumonia includes prominent T cell, myeloid, and neutrophilic infiltration of alveoli and interstitium [24,25]. The most severe COVID-19 cases have elevation in many of the cytokines known to be inhibited by PDE4i, such as TNF and IL-1β [1]. Emergent single cell RNA sequences from bronchoalveolar lavage fluid show activated macrophages with expression of several chemokines, all of signal via G protein-coupled receptors (GPCRs) with cAMP as the second messenger [26]. Of considerable importance is that coronavirus inflammation is more severe in older people and also in older monkeys in experimental settings [27]. Among the most up-regulated molecules in this model is IL-8 and tissue factor, which likely play a major role in COVID-19- related immunothrombosis.

Inhibitors have shown promise, in animal models, of bacterial/ viral respiratory infection and of pulmonary injury models

The in vivo and in vitro case to support PDE4 inhibition in COVID-19

Since the advent of the original PDE4i rolipram in the1990s numerous in vivo and in vitro studies have been conducted on PDE4i in acute and chronic lung inflammation. Regarding the lung, numerous animal models support the beneficial effect of PDE4i in respiratory inflammation. Although no animal model regarding COVID-19 or the related SARS exists for PDE4i, positive effects in other respiratory viral models such as influenza have been demonstrated following PDE4i, which is summarized in Table 1.

A strength of PDE4i for COVID-19 may be with its ability to control neutrophil-mediated responses. In rat model of coronavirus infection, neutrophils were required to mediate disease [21]. Neutrophils are major players in the immunopathology of COPD. Treatment of COPD patients with either cilomilast or roflumilast reduced the number of lymphocytes and neutrophils recruited to the lung in addition to important chemokines associated with neutrophil recruitment, such as IL-8 [20,21]. Studies have also shown that PDE4i is able to prevent neutrophil migration/chemotaxis into lungs and also adherence to the endothelium [28]. Apremilast has shown positive evidence for treating neutrophilic dermatoses such as SAPHO and hidradenitis suppurativa, in addition to psoriasis in which there is prominent neutrophilic inflammation. Macrophage infiltration has also been reported in lungs of COVID-19 patients. PDE4i has well-documented anti-inflammatory effects on alveolar macrophages, attenuating cytokine secretion [29].

Table 1. Summary of pulmonary animal models with PDE4i.

Animal model	Key findings	Reference*
Mice infected with Influenza H1N1 virus	PDE4i reduced lung inflammation PDE4i Reduced mortality	Sharma et al, 2013, Emerging microbes and infections
Guinea-pigs were inoculated with parainfluenza type 3	PDE4i reduced airway inflammation PDE4i lowered number of infiltrating monocytes and neutrophils	Toward et al, 2005, International immunopharmacology
Chlorine-induced lung injury of mice	PDE4i inhibited chlorine-induced pulmonary edema	Chang et al, 2012, Toxicology and applied pharmacology
Murine acute lung injury model-LPS and Zymosan treated mouse model	PDE4i protects against lung injury	Miolta et al, 1998, American journal of respiratory cell and molecular biology
Rats infected with LPS	PDE4i reduced alveolar hemorrhage	Turner et al, 1993, Circulatory shock
Murine LPS model	PDE4i reduced neutrophil migration to the lung	Ariga et al, 2004, Journal of Immunology
Ferret LPS model	PDE4i reduced lung neutrophilia	Schafer et al, 2014, Cellular signaling
Guinea pig model LPS induced lung neutrophilia	PDE4i inhibited 63% neutrophil infiltration	Toward and Broadley, 2001, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
Bleomycin induced lung inflammation in rats and mice	PDE4i ameliorated pulmonary inflammation and fibrosis	Pan et al, 2009, Respirology Cortijo et al, 2009, British Journal of pharmacology
Rat model of hyperoxia-induced lung injury	PDE4i reduced inflammation PDE4i prolonged survival	de Visser et al, 2008, European Respiratory Journal
Mouse model of Streptococcus pneumonia	PDE4i reduced lung injury PDE4i reduced neutrophil recruitment	Tavares et al, 2016, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology

*References are not included in the Reference section
LPS = lipopolysaccharide, PDE4i =phosphodiesterase 4 inhibitor

PDE4i are also able to directly attenuate cytokine and chemokine secretion from a range of cells important in viral pulmonary pathology, such as macrophages, T-cells, fibroblasts, and epithelial cells. These also include TNF, IL-1β, IL-12, IL-23, IL-17, CCL2, IL-8, GM-CSF, and RANTES [19,29-31] [Figure 1]. Although PDE4i directly lower the production of numerous cytokines, PDE4i may also indirectly lower other cytokines, such as IL-6 and IL-8, by logic that there is less TNF or IL-17 to induce these. Both of these cytokines have been shown to be lower in lung injury models following PDE4i treatment [32]. With respect to structural integrity, elevating cAMP attenuates viral induced epithelial barrier damage [33]. Thrombotic complications are being widely reported the pathogenesis of COVID-19 infection [34], which is another area of potential benefit for PDE4i. Roflumilast inhibits leukocyte-platelet interactions and also the pro-thrombotic functions in leukocytes [35]. In a murine model, mimicking stroke, rolipram was demonstrated to be anti-thrombotic [36].

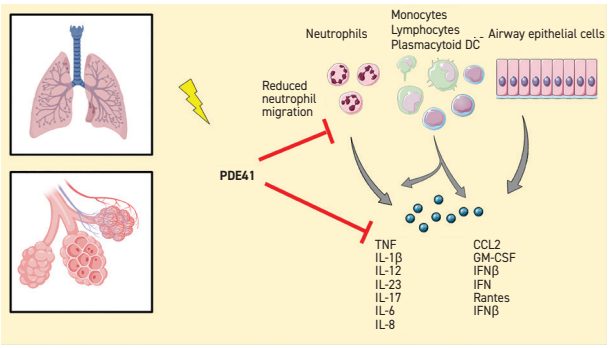
Regarding secretion of cytokines and chemokines, PDE4i have been shown to attenuate a range of important mediators also important in anti-viral response, which may be a potential downside. With respect to viral induced inflammation, the most important of these may be type 1 interferons. Plasmacytoid dendritic cells (pDC) are known to rapidly produce interferon-α in response to viral pathogens, including SARS [37] and have a role in pulmonary viral defense. Apremilast was shown to partially inhibit interferon-α from pDC following stimulation [19]. Interferon -β secretion has also been shown to be attenuated by elevating cAMP [23], while rolipram is able to reduce interferons-γ-inducible protein 10 (IP10) in a lung epithelial-PBMC co-culture model [38].

Of note, both severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and SARS-CoV-2 utilize the angiotensin receptor converting enzyme-2 (ACE2) for host cell entry and the serine protease TMPRSS2 for S protein priming [39]. The angiotensin-II molecule is metabolized into angiontensin-1-7 peptide, which exerts anti-inflammatory via engagement of the MAS receptor, which signals via GPCR and is thus potentially modifiable with PDE4i [40]. Given that PDE4i regulates cAMP, a key second messenger with many other potential targets, there are many other potential mechanisms that could be regulated and the net impact needs assessment.

Additional considerations

Severe inflammation in COVID-19 pneumonia might reflect the magnitude of the inflammatory reaction that is commensurate to the ongoing viral insult in the face of blunted type 1 interferon response and blunted adaptive immunity with viral associated lymphopenia. Therefore, just giving drugs or repurposing drugs on the basis of elevated inflammation in COVID-19 needs to be carefully balanced with therapy of ongoing viral infection. In that regard, anti-viral agents are available with some emerging efficacy data. Allowing for this treatment, the PDE4i agents have not been associated with exacerbations of viral infections.

Figure 1. The potential role of PDE4i in COVID-19 pulmonary infection. PDE4i reduces migration of neutrophils, monocytes, and lymphocytes to the inflamed lung. PDE4i reduces inflammatory cytokine and chemokine production from immune cells and airway epithelial cells



Conclusions

Several questions over PDE4i and COVID-19 at a mechanistic level still remain. Chief among these is the fast-evolving pathology of COVID-19 and where a small oral PDE4i with a narrow therapeutic index and no loading dose strategy can work quickly enough. Given the safety profile of PDE4 inhibitors it could represent a useful agent to test in carefully controlled trials for prophylaxis against most severe infection in older patients including nursing home residents who have been forgotten by clinical trials. This class of drugs may have a role in the elderly or those at risk for higher degrees of systemic inflammation that are linked to immunothrombosis. Indeed, older age and increased mortality following viral infection is well recognized and the current pandemic has likely crystallized a wider problem that is cases with severe and perhaps excessive inflammation could be usefully modified.

Due to their efficacy in treating pulmonary inflammation in chronic obstructive pulmonary disease, PDE4 inhibitors may be considered for COVID-19 infection

Acknowledgments

This review article presents independent research funded/supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Leeds Biomedical Research Centre (BRC). The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the NIHR or the Department of Health and Social Care.

Correspondence

Dr. C. Bridgewood
Dr. D. McGonagle
Dept. of Musculoskeletal Disease, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, LS7 4SA, UK
Phone: (44-113) 392-4883
Fax: (44-113) 392-4991
email: medcbri@leeds.ac.uk; meddgm@leeds.ac.uk

References

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033-4.
2. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJJVr. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res* 2008; 133 (1): 13-9.
3. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Me*d 2006; 12 (10): 1203-7.
4. Guo J, Huang F, Liu J, et al. The Serum Profile of Hypercytokinemia Factors Identified in H7N9-Infected Patients can Predict Fatal Outcomes [published correction appears in *Sci Rep* 2016; 6: 21230]. *Sci Rep* 2015; 5: 10942.
5. Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75 (2): 185-94.
6. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet* 2020; 395 (10230): 1111.
7. Lee N, Chan MC, Lui GC, et al. High Viral Load and Respiratory Failure in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. *J Infect Dis* 2015; 212 (8): 1237-40.
8. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (6): 102537.
9. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations, and perspectives. *IMAJ* 2020; 22 (4): 203-10.
10. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: faraway, so close! *Autoimmun Rev* 2020; 19 (5): 102523.
11. Marotto D, Sarzi-Puttini P. What is the role of rheumatologists in the era of COVID-19? *Autoimmun Rev* 2020; 19 (6): 102539.
12. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92 (4): 424-32.
13. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study [published correction appears in Signal Transduct Target Ther 2020 Apr 29; 5: 61]. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 33.
14. Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier MC, De Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine* 2020; 87 (3): 191-3.
15. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatology* 2020.
16. Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 27 (1): 83-9.
17. Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2013; 3 (1): 1-15.
18. Shenoy P, Agarwal V. Phosphodiesterase inhibitors in the management of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (7): 511-5.
19. Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal* 2014; 26 (9): 2016-29.
20. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62 (12): 1081-7.
21. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, et al. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 (8): 976-82.
22. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2012; 380 (9843): 738-46.
23. Xu XJ, Reichner JS, Mastrofrancesco B, Henry WL Jr, Albina JE. Prostaglandin E2 suppresses lipopolysaccharide-stimulated IFN-beta production. *J Immunol.* 2008; 180 (4): 2125-31.
24. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217 (6): e20200652.
25. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49 (0): E009. [Chinese].
26. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. *MedRxiv* 2020: 10.1101/2020.02.23.20026690.
27. de Lang A, Baas T, Teal T, et al. Functional genomics highlights differential induction of antiviral pathways in the lungs of SARS-CoV-infected macaques. *PLoS Pathog* 2007; 3 (8): e112.
28. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol* 2010; 159 (4): 842-55.
29. Lea S, Metryka A, Li J, et al. The modulatory effects of the PDE4 inhibitors CHF6001 and roflumilast in alveolar macrophages and lung tissue from COPD patients. *Cytokine* 2019; 123: 154739.
30. Bridgewood C, Watad A, Russell T, et al. Identification of myeloid cells in the human enthesis as the main source of local IL-23 production. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (7): 929-33.
31. Gianello V, Salvi V, Parola C, et al. The PDE4 inhibitor CHF6001 modulates pro-inflammatory cytokines, chemokines and Th1- and Th17-polarizing cytokines in human dendritic cells. *Biochem Pharmacol* 2019; 163: 371-80.
32. Kosutova P, Mikolka P, Kolomaznik M, et al. Reduction of lung inflammation, oxidative stress and apoptosis by the PDE4 inhibitor roflumilast in experimental model of acute lung injury. *Physiol Res* 2018; 67 (Suppl 4): S645-54.
33. Rezaee F, Harford TJ, Linfield DT, et al. cAMP-dependent activation of protein kinase A attenuates respiratory syncytial virus-induced human airway epithelial barrier disruption. *PLoS One* 2017; 12 (7): e0181876.
34. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 10.1111/jth.14844.
35. Totani L, Amore C, Di Santo A, et al. Roflumilast inhibits leukocyte-platelet interactions and prevents the prothrombotic functions of polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (1): 191-204.
36. Kraft P, Schwarz T, Göb E, et al. The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram protects from ischemic stroke in mice by reducing blood-brain-barrier damage, inflammation and thrombosis. *Exp Neurol* 2013; 247: 80-90.
37. Cervantes-Barragan L, Züst R, Weber F, et al. Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon. *Blood* 2007; 109 (3): 1131-7.
38. Torvinen M, Campwala H, Kilty I. The role of IFN-gamma in regulation of IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10) expression in lung epithelial cell and peripheral blood mononuclear cell co-cultures. *Respir Res* 2007; 8 (1): 80.
39. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271-280.e8.
40. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (14): 8258-63.

Bilateral Infiltrates: Not Only COVID-19

Oren Biham BMedSc*, Aviya Kedmi BMedSc*, Mohamad Abo Sbet MD and Lior Zeller MD

Department of Medicine C, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel

KEY WORDS: antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, COVID-19, dyspnea, diffuse alveolar hemorrhage, hemoptysis

IMAJ 2020; 22: 340–341

*The first and second authors contributed equally to this study. They are completing their medical internship at Soroka University Medical Center

During December 2019 dozens of pneumonia cases with an unknown etiology were reported from the Hubei province of the Republic of China. These cases turned out to be the initial presentation of the coronavirus disease-2019 (COVID-19) epidemic [1]. As of 1 May 2020, according the World Health Organisation, there were more than 3 million confirmed cases and more than 200,000 deceased worldwide from the disease. The global implications are massive in terms of public health, psychological effects, economic damage, and uncertainty. The epidemic has affected people's lives around the globe.

The presenting symptoms of COVID-19 are vague. They include fever, cough, and fatigue [2]. Other less frequent symptoms are headache, diarrhea, and dyspnea [2]. Blood counts of COVID-19 patients usually show leukopenia and lymphopenia and typical findings on chest imaging are bilateral infiltrates [2]. Thus, the clinical presentation of COVID-19 is not easily differentiated from other diseases that can exhibit similar symptoms.

One of these diseases with similar presentation is microscopic polyangiitis (MPA), a member of the antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) syndromes. The clinical characteristics of MPA are varied and may involve multiple organ damage. The initial presentation is usually nonspecific, including signs of systemic inflammation such as weight loss, loss of appetite, and low-grade fever. One of the possible acute presentations of MPA is diffuse alveolar hemorrhage (DAH), which can manifest as non-specific respiratory complaints. In a review paper that analyzed several retrospective studies, Villiger and Guillevin [3] found that the kidneys were affected in nearly all patients. Other organs affected included the lungs, gastrointestinal tract, skin, nervous system, and heart.

PATIENT DESCRIPTION

We present the case of a 64-year-old female with known myeloperoxidase (MPO)-ANCA-associated vasculitis, diagnosed in May 2018. After diagnosis, she completed induction therapy with pulse steroids followed by eight courses of intravenous cyclophosphamide (500 mg/m^2) and went into remission. Her maintenance therapy consisted of azathioprine (100 mg/day) and prednisone (5 mg/day). Other medical conditions include essential hypertension and dyslipidemia.

The patient presented to the emergency department with worsening symptoms of cough, dyspnea, and hemoptysis within the previous 3 weeks. She had no additional complaints and was not aware of any contact with suspected or confirmed COVID-19 patients.

On presentation, her vital signs were within normal ranges, except for low oxygen saturation of 91%, without supplementary oxygen. Physical examination revealed crackles over both lung fields.

Laboratory workup showed elevated white blood cell (WBC) count of 13.6×m^3/µl (normal range 4.8–10.8×m^3/µl), low absolute lymphocyte count of 0.48×m^3/µl (normal range 0.90–5.20×m^3/µl), low hemoglobin level of 7.5 gr/dl (normal range 12–16 gr/dl), compared to a previously documented value of 12.1 gr/dl from 6 months earlier, hematocrit 22% (normal range 37–47%), platelets 371×m^3/µl (normal range 130–400×m^3/µl), urea of 90 mg/dl (normal range 17–43 mg/dl), sodium 132 mEq/L (normal range 135–145 mEq/L), potassium 3.3 mEq/L (normal range 3.5–5.1 mEq/L), and impaired renal function with creatinine level of 1.45 mg/dl (normal range 0.5–0.95 mg/dl). Other laboratory findings, including venous blood gas, were all within normal limits. Chest X-ray showed multiple bilateral alveolar infiltrates [Figure 1].

In light of the global COVID-19 outbreak, and given the patient's respiratory complaints, lymphopenia, and suspicious chest X-ray, pneumonia associated with COVID-19 infection was suspected. A nasopharyngeal swab specimen was obtained, and the patient was admitted to a contact isolation unit in an internal medicine department according to the hospital new COVID-19 emergency working guidelines.

After the patient's admission to the isolation unit, a possible diagnosis of diffuse alveolar hemorrhage was suspected due to her medical history. The next diagnostic step would usually include chest computed tomography (CT) scan. However, due to her hemodynamically stable condition and to protect the staff from a possible COVID-19 contagion, it was decided to postpone the CT scan until COVID-19 was ruled out. Meanwhile, she was treated with 125 mg methylprednisolone and one unit of packed red blood cells. During her stay in the isolation unit she completed a urinalysis, which revealed massive proteinuria.

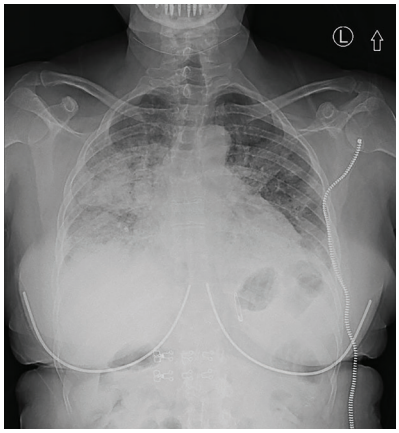


Figure 1. Initial chest X-ray showing bilateral alveolar infiltrates

A COVID-19 swab test result came back negative, and therefore the patient completed a chest CT scan that demonstrated extensive bilateral areas of ground glass opacities consistent with the diagnosis of alveolar hemorrhage. She was then treated with high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy (1 g\day) for 3 days, one dose of rituximab (1 gram) and an additional unit of packed red blood cell. She showed clinical improvement and an increase in hemoglobin level. After 5 days of hospitalization in our department she was discharged in a general good condition for further ambulatory surveillance.

COMMENT

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a severe clinicopathologic manifestation of many conditions, including ANCA-AAV. It can be serious and even life-threatening in up to 30% of cases and therefore should be diagnosed and treated early. Presentation of DAH is non-specific and may resemble other conditions such as pneumonia or pulmonary edema. Typically, the signs and symptoms of DAH include dyspnea, hemoptysis, cough, hypoxia, and anemia. Initial imaging evaluation usually includes a chest radiograph demonstrating bilateral infiltrations. Further investigations include CT scan, fiberoptic bronchoscopy, and bronchoalveolar lavage. In the setting of AAV high-dose corticosteroids and intravenous cyclophosphamide or rituximab are the main treatments [4].

After the outbreak of the COVID-19 pandemic, great efforts were made and large resources were allocated to quickly identify affected patients, both to provide them with suitable treatment and to isolate them from other people to prevent further spreading of the infection. These measures led to dramatic changes in health systems throughout the world. Elective procedures were canceled, non-emergency clinics were closed, and hospitals established new working protocols for suspected and confirmed COVID-19 patients. Isolation wards were prepared, and medical staff members started working in shifts to reduce the possibility of medical personnel infecting each other. These changes affected the admission patterns of all patients, and particularly patients whose symptoms resembled those of COVID-19. Using the experience gained during the pandemic, it will thus be useful to refine the admissions protocols to improve the diagnosis of these patients.

In this report, we describe a patient with known AAV who presented to the hospital with DAH. Due to her respiratory complaints, she was referred to a special area in the emergency department dedicated to suspected COVID-19 patients. She was evaluated by medical staff members who were fully protected. The possible diagnosis of COVID-19 infection was supported by lymphopenia and presentation on X-ray. A nasopharyngeal swab for the detection of the virus was sent to the laboratory and she was admitted into a contact isolation unit intended for suspected COVID-19 patients until test results are obtained. At the time, the isolation unit lacked advanced monitoring systems. It also maintained minimal contact protocols between patients and medical staff to reduce the risk of medical personnel being infected. Thus, the unit lacked the appropriate monitoring capacities for a patient with DAH who is in critical condition and should be monitored and observed frequently.

Furthermore, the uncertainty of COVID-19 status delayed additional diagnostic procedures such as CT scan or bronchoscopy, which delayed adequate early treatment with high-dose intravenous corticosteroids.

The possible implications of delayed diagnosis and therapy for DAH could be fatal and healthcare professionals should consider alternative diagnoses even during an epidemic such as COVID-19.

There is no doubt of the importance of identifying suspected COVID-19 cases as early as possible avoid further contagion. Meanwhile, it is imperative to address the complaints adequately without endangering the staff and other patients [5].

CONCLUSIONS

Our case highlights that, beyond the direct effects of the COVID-19 outbreak, medical staff members should be aware of the possibility of adverse indirect effects on non-COVID patients, in particular patients whose symptoms resemble those of COVID-19. These patients may receive less efficient treatment than usual protocol due to the extra measures taken to prevent the spread of COVID-19 and public insecurity surrounding the situation.

Correspondence

Dr. L. Zeller
Dept. of Medicine C, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva 84101, Israel
Phone: (972-8) 640-3940
Fax: (972-8) 640-0216
email: zellerl@bgu.ac.il

References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382 (8): 727-33.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
3. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (12): 812-9.
4. West S, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey CD. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2013; 52 (1): 5-13.
5. Wee LE, Fua T-P, Chua YY, et al. Containing COVID-19 in the emergency room: the role of improved case detection and segregation of suspect cases. *Acad Emerg Med* 2020; 27 (5): 379-87.

Eliminating the sterility of a patient–doctor relationship during the corona era

To the Editor:

Empathy is a well-known concept whose roots can be found in ancient Greek philosophy. However, there is ambiguity about its definition, and it has been formulated differently over the years. According to Kohut's advanced concept, empathy is the ability to think and feel into the inner world of others and to experience and respond to the feelings of others [1].

In the context of patient care, empathy is defined as the healthcare provider's ability to understand a patient's feelings and thoughts and effectively communicate that understanding. Empathy has been shown as predictor of better patient healthcare outcomes, patient satisfaction, and improvement in the wellbeing of the treatment provider [2,3]. Empathy is a core value in modern medicine and healthcare.

During this period of the global coronavirus epidemic, leading to quarantines and social distancing, people must deal with feelings of loneliness. Loneliness was found to be a predictor of negative physical and mental processes [4]. Medical staff in coronavirus wards wear extensive personal protective equipment (PPE). As a result of the necessary PPE worn by medical staff during the corona crisis, feelings of social remoteness and loneliness among patients may increase, and both the patients and the medical staff are robbed the ability to give and receive empathy using face-to-face communication.

More than Masks (Hebrew: Meir Panim) is a project developed and founded in Israel by medical students. As students we became aware of the difficult working conditions our fellow medical staff colleagues had to endure in corona wards. Not only was the time spent by the medical staff in the corona ward itself restricting, new physical barriers, in the form of PPEs, were added.

Our colleagues felt that their human connection with the patients was interrupted and were also having a difficult time recognizing one another. We came up with a rather easy solution: printing stickers with faces of the staff members on them and placing these stickers on the chest and back of their PPE. Word spread quickly about the More than Masks initiative on social media and national news. The project has expanded not only to corona wards but also to other wards in need such as geriatric and children's medical centers, in which a smiling sticker of the medical staff member can alleviate anxiety and may even help prevent the occurrence of states such as delirium.

Figure 1. A nurse at the corona ward, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel, behind the glass wall of the restricted corona area. The nurse is wearing a sticker with her photograph on her personal protective equipment. She is making a heart shaped sign with her hands to show her appreciation and gratitude for the More than Masks project



Seeing the medical staff can promote feelings of closeness and help patients see that there are those who see them and try to fine-tune themselves to their needs. The effort to understand the patient experience and act in a way that reflects and addresses patient needs is the essence of empathy.

As of June 2020, the project has printed stickers for approximately 2200 medical staff members from 42 corona wards in 16 different hospitals in Israel.

Nisim Asayag BA[1]*, Anat Skliar BSc[1]*, Lior Rozental MD[2], Rotem Moshe MA[4] and Yona Kitay-Cohen MD[1,3]

[1]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
[2]Department of Medical Education, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel
[3]Corona Ward C, Meir Medical Center, Kfar Saba, Israel
[4]Department of Psychology, Hadassah–Hebrew University Medical Center, Mount Scopus, Jerusalem, Israel

*The first and second authors contributed equally to this study. They are medical students in the MD graduate program at Sackler Faculty of Medicine

Correspondence

Ms. Anat Skliar
Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
email: anat1627@gmail.com

References

1. Kohut H. On empathy. *Int J Psychoanal Self Psychol* 2010; 5 (2): 122-31.
2. Del Canale S, Louis DZ, Maio V, et al. The relationship between physician empathy and disease complications: an empirical study of primary care physicians and their diabetic patients in Parma, Italy. *Acad Med* 2012; 87 (9): 1243-9.
3. Ogle J, Bushnell JA, Caputi P. Empathy is related to clinical competence in medical care. *Med Educ* 2013; 47 (8): 824-31.
4. Hawkley LC, Thisted RA, Masi CM, Cacioppo JT. Loneliness predicts increased blood pressure: 5-year cross-lagged analyses in middle-aged and older adults. *Psychol Aging* 2010; 25 (1): 132-41.

The Smell in COVID-19 Infection: Diagnostic Opportunities

Paula David MD[1] and Yehuda Shoenfeld MD FRCP MACR[1,2,3]

[1]Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[2]Laboratory of the Mosaics of Autoimmunity, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
[3]Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

ABSTRACT There is a high prevalence of olfaction changes, especially in the early presentation, in coronavirus disease-19 (COVID-19) patients. The mechanisms through which the virus leads to anosmia/hyposmia are still not fully understood. However, olfaction changes could be used as an indication for testing or quarantine. Screening for infections and other diseases by recognizing volatile organic compounds (VOCs) has been previously conducted. Hence, if the coronavirus infection also results in VOCs excretion, physicians could "smell" the virus by using electronic noses. We conducted a literature review on olfaction changes and the COVID-19. Our results suggest that these changes could be used as an indication for early testing, even as an isolated symptom. We propose that the electronic nose could be used as a future screening tool, especially in agglomeration spaces such as airports, for screening for the COVID-19 infection.

IMAJ 2020; 22: 401–403

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), electronic nose, olfaction, smell

The olfaction in COVID-19

The coronavirus disease-19 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), is an infectious condition that rapidly spread internationally. It was defined as a pandemic in March 2020 by the World Health Organisation. Health systems worldwide were alarmed. It has been described as a large spectrum of symptoms from asymptomatic to severe systemic disease. Its classic symptoms include fever, fatigue, dry cough, myalgia, and dyspnea [1,2]. The confirmation of the disease has been performed by real-time reverse-transcription polymerase chain (rt-PCR) identification of the viral RNA and serological assays to SARS-CoV-2, the last mainly being used in asymptomatic population to map and prevent the spread [3].

Evidence shows that anosmia/hyposmia is a common symptom in the early phase of COVID-19 infection, commonly also seen as the only clinical manifestation in positive-tested patients

Although anosmia and olfactory alterations are still not officially recognized as one of the COVID-19 symptoms, it has been widely reported as a common initial finding in patients tested positive for the virus infection [4-8]. Moreover, it has also been reported in patients who presented with no other respiratory symptoms [9]. An Italian study showed that from 202 COVID-19 patients, almost 25% presented with olfactory alterations as the only symptom or prior to others [10]. In addition, during the COVID-19 pandemic, a study in London described the new onset of anosmia in 2428 patients: 17% had no other symptoms and 51% had at least one symptom that pointed to self-isolation, such as fever or cough [11]. In another study in the United States, 73% of 237 COVID-19 confirmed patients presented with anosmia prior to the diagnosis and almost 27% presented with it as the initial symptom [6]. At the University of Pennsylvania, USA, a quantitative smell testing was applied to 60 confirmed COVID-19 patients and to 60 controls matched for gender and age. Results showed that COVID-19 infected patients had a higher incidence, with 98% having a level of olfactory dysfunction and more than half being either completely anosmic or with severe hyposmia [12].

The exact mechanism through which SARS-Cov-2 interferes in the sense of smell raised curiosity in the scientific community, but it is still unclear [13]. The cellular receptor for the virus, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), is largely found in the nasal mucosa and known to have a role in respiratory inflammation regulation, such as its influence in bradykinin levels [14,15]. Nonetheless, the olfactory alterations found in COVID-19 patients most commonly are not associated with rhinitis symptoms [4,5]. Thus, one theory is that SARS-CoV-2 leads to those symptoms by causing damage in the olfactory pathways instead of local inflammation and congestion. Anosmia was also a symptom in other coronavirus infections [16]. When analyzing the effects of SARS-CoV-1 in the central nervous system, a study performed in transgenic mice for the human ACE2 receptor did not detect signs of local inflammation and suggested that there was a neuronal death secondary to a

cytokines storm, specially IL-6, that followed the viral stimulation in the mice [17].

The COVID-19 olfactory disruption has been reported to regain function a few weeks after its onset and, moreover, the neurologic symptoms are significantly less common than the olfactory ones, not corroborating with the neuronal definitive damage hypothesis [4-6,18,19]. Other non-neural ACE2 expressing cells found in the olfactory pathways were suggested to be responsible for the changes in those neurons function, including olfactory epithelium sustentacular cells, microvillar cells, Bowman's gland cells, horizontal basal cells, and olfactory bulb pericytes [20]. Those cells express two genes required for the SARS-CoV-2 entry, in contrast to olfactory sensory neurons [20]. Olfactory changes secondary to trauma or respiratory tract infection can commonly be demonstrated on olfactory bulb MRI as a reduction of volume of the olfactory bulb and its tract [21]. However, one recent report did not demonstrate those findings in a COVID-19 patient with anosmia [22].

Olfaction changes should be an indication for testing, for quarantine and possibly for early treatment in the future

Furthermore, olfactory changes were already associated with other immune responses involving cytokines, such as in autoimmune diseases [2,23-25]. Recently, COVID-19 has been described in correlation with autoimmune conditions, for example, with Guillain-Barre syndrome, anti-phospholipid syndrome, and Kawasaki disease [26-28]. Thus, there is a possibility that one of the mechanisms through which COVID-19 causes anosmia is related to autoimmunity.

Volatile organic compounds from excretions of infected individuals might be used to screen for COVID-19 infection by electronic noses in agglomeration spaces such as airports, malls, and conference venues

Smelling the coronavirus

Interestingly, smell could be related to COVID-19 infection screening in a reverse way, by potentially using an electronic nose to diagnose the infection in early stages. Many diseases generate volatile organic compounds (VOCs) in human excretions. For example, dogs were shown to be able to recognize specific VOCs from human urine, feces, and blood and to distinguish the samples from sick patients in diseases like prostate and lung cancer [29-32]. Electronic noses, devices that are able to identify VOCs, largely explored in the army and food industry, have been recently tried as a diagnostic innovation to systemic and infectious diseases, including various types of cancer [33,34]. The technology has already successfully identified in vitro infectious respiratory disease pathogens, such as *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, and *Pseudomonas aeruginosa* [35,36]. Likewise, it has also shown to work in vivo with respiratory diseases, including aspergillosis, ventilator-associated pneumonia, pneumonia in COPD patients during exacerbation, and idiopathic pulmonary fibrosis [33,37-39]. Recently the Penn Vet-University of Pennsylvania website (https://www.vet.upenn.edu/about/press-room/press-releases/article/penn-vet-launches-covid-19-canine-scent-detection-study) published information about an on-going study in which odor imprinting techniques, commonly used to train dogs, were used to train Labrador retrievers to recognize VOCs in COVID-19 patients. This training would enable canine surveillance for screening the disease. There are still no published studies on electronic nose and COVID-19. However, if the dogs will be able to recognize it, VOCs released by COVID-19 patients could be a potential target for new screening and diagnostic tools, such as the electronic nose.

Conclusions

COVID-19 infection has been described as three main syndromes: asymptomatic, mild upper respiratory tract infection, and severe systemic disease. Most recently, it has been suggested that isolated onset of anosmia should be considered as a forth common syndrome of COVID-19 infection [8]. It is still not known exactly why SARS-CoV-2 leads to olfactory changes but there is evidence that this correlation exists. In addition, many other respiratory infectious diseases were shown to be successfully recognized by electronic devices that identify specific VOCs [37,40]. Therefore, we suggest that changes in olfaction during the pandemic should be considered as a critical sign for early identification of possibly infected individuals who should be tested and considered for early treatment and/or quarantine. In addition, using electronic noses to detect VOCs could be a potential target for new screening tests for COVID-19, and would be especially useful in agglomerations spots like airports, malls, and scientific conference venues.

Correspondence

Dr. P. David
Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases,
Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel
email: paulardavid@gmail.com

References

1. 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; 323 (13): 1239-42.

2. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (6): 102538.
3. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives. *IMAJ* 2020; 22 (4): 203-10.
4. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020; 130 (7): 1787.
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 1-11.
6. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denneny JC 3rd. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163 (1): 132-4.
7. Gilani S, Roditi R, Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med Hypotheses* 2020; 141: 109757.
8. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?. *Rhinology* 2020; 58 (3): 299-301.
9. Lorenzo Villalba N, Maouche Y, Alonso Ortiz MB, et al. Anosmia and dysgeusia in the absence of other respiratory diseases: should COVID-19 infection be considered?. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7 (4): 001641.
10. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2020; 323 (20): 2089-90.
11. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 2020; 58 (3): 295-8.
12. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10.1002/alr.22587.
13. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10.1002/alr.22593.
14. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579 (7798): 270-3.
15. Ohkubo K, Lee CH, Baraniuk JN, Merida M, Hausfeld JN, Kaliner MA. Angiotensin-converting enzyme in the human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11 (2): 173-80.
16. de Haro-Licer J, Roura-Moreno J, Vizitiu A, González-Fernández A, González-Ares JA. Long term serious olfactory loss in colds and/or flu. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013; 64 (5): 331-8.
17. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008; 82 (15): 7264-75.
18. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Med Mal Infect* 2020; S0399-077X(20)30110-4.
19. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol* 2020; 77 (6): 1-9.
20. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Logan D Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv* 2020 [Available from https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.009084v3].
21. Pattisapu P, Lambert EM. Clinical image: olfactory bulb and tract aplasia/hypoplasia on MRI. *Otolaryngol Res Rev* 2017; 1 (1): 34-5.
22. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, Naeini AS, Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report. *Acad Radiol* 2020; 27 (6): 892-3.
23. Perricone C, Shoenfeld N, Agmon-Levin N, de Carolis C, Perricone R, Shoenfeld Y. Smell and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45 (1): 87-96.
24. Rattazzi L, Cariboni A, Poojara R, Shoenfeld Y, D'Acquisto F. Impaired sense of smell and altered olfactory system in RAG-1(-/-) immunodeficient mice. *Front Neurosci* 2015; 9: 318.
25. Katzav A, Ben-Ziv T, Blank M, Pick CG, Shoenfeld Y, Chapman J. Antibody-specific behavioral effects: intracerebroventricular injection of antiphospholipid antibodies induces hyperactive behavior while anti-ribosomal-P antibodies induces depression and smell deficits in mice. *J Neuroimmunol* 2014; 272 (1-2): 10-15.
26. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020; 10 (6): 537-40.
27. Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7 (4): e741.
28. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): e38.
29. Gao Q, Su X, Annabi MH, et al. Application of urinary volatile organic compounds (VOCs) for the diagnosis of prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17 (3): 183-90.
30. Mazzola SM, Pirrone F, Sedda G, et al. Two-step investigation of lung cancer detection by sniffer dogs. *J Breath Res* 2020; 14 (2): 026011.
31. Lippi G, Heaney LM. The "olfactory fingerprint": can diagnostics be improved by combining canine and digital noses?. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (6): 958-67.
32. Cambau E, Poljak M. Sniffing animals as a diagnostic tool in infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26 (4): 431-5.
33. Dragonieri S, Scioscia G, Quaranta VN, et al. Exhaled volatile organic compounds analysis by e-nose can detect idiopathic pulmonary fibrosis. *J Breath Res* 2020; 10.1088/1752-7163/ab8c2e.
34. Matsumoto K, Murakami Y, Shimizu Y, Hirayama T, Ishikawa W, Iwamura M. Electronic nose to distinguish bladder cancer by urinary odour feature: a pilot study. *Cancer Biomark* 2020; 28 (1): 33-9.
35. Lai SY, Deffenderfer OF, Hanson W, Phillips MP, Thaler ER. Identification of upper respiratory bacterial pathogens with the electronic nose. *Laryngoscope* 2002; 112 (6): 975-9.
36. Pavlou A, Turner APF, Magan N. Recognition of anaerobic bacterial isolates in vitro using electronic nose technology. *Lett Appl Microbiol* 2002; 35 (5): 366-9.
37. de Heer K, Kok MGM, Fens N, et al. Detection of airway colonization by aspergillus fumigatus by use of electronic nose technology in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2016; 54 (3): 569-75.
38. Schnabel RM, Boumans MLL, Smolinska A, et al. Electronic nose analysis of exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Respir Med* 2015; 109 (11): 1454-9.
39. Shafiek H, Fiorentino F, Merino JL, et al. Using the electronic nose to identify airway infection during COPD exacerbations. *PLoS One* 2015; 10 (9): e0135199.
40. Dragonieri S, Pennazza G, Carratu P, Resta O. Electronic nose technology in respiratory diseases. *Lung* 2017; 195 (2): 157-65.

"Transport of the mails, transport of the human voice, transport of flickering pictures - in this century, as in others, our highest accomplishments still have the single aim of bringing men together"

Antoine de Saint-Exupery (190–1944), best remembered for his novella The Little Prince (Le Petit Prince) and for his lyrical aviation writings, including Wind, Sand and Stars and Night Flight

Freedom is not worth having if it does not include the freedom to make mistakes.

Mahatma Gandhi (1869–1948), Indian political and spiritual leader

Telemedicine after COVID-19: The Israeli Perspective

Alexander Gamus PhD[1] and Gabriel Chodick PhD[1,2,3]

[1]College of Law and Business, Ramat Gan, Israel
[2]Maccabi Healthcare Services, Tel Aviv, Israel
[3]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv. Israel

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), telemedicine, tele-health, remote care, Israel

IMAJ 2020; 22: 467–469

The first half of the year 2020 might be remembered as important for telemedicine in Israel amid the coronavirus disease-2019 (COVID-19) outbreak. The immediate deployment of video conferencing technologies and digital monitoring systems during the Covid-19 outbreak demonstrated the acceptance and ability of medical staff to cope with technology, which is usually one of the barriers to the successful implementation of telemedicine [1].

Telemedicine has long been established as a treatment modality. The progress of communication and information technologies throughout recent decades both in capacity and quality facilitated its massive implementation worldwide [2]. Although published studies in Israel demonstrated the clinical effectiveness and cost-effectiveness of telemedicine, as well as improved patient quality of life, its implementation as a mainstream service remained relatively slow [3,4].

A PubMed search (using the terms: MeSH "telemedicine", "telehealth", "remote care" and "Israel") of studies on the evaluation of telemedicine in the Israeli clinical environment over the last 5 years yielded only a limited number of clinical research specialties, which may indicate limited attention given to the remote patient care in a pre-pandemic era [Table 1].

During the COVID-19 outbreak, telemedicine was mentioned as a major modality of patient care. However, the question of telemedicine development and deployment amid COVID-19 and beyond remains open with additional challenges to be met for successful dissemination of telemedicine.

First, the labor agreement, legal and fiscal, of a physician utilizing telemedicine, has to be defined, given a new promising clinical treatment modality. The existing physician's anxiety of an increased workload due to an additional treatment method would be resolved, leading to a wider remote care acceptance.

The actual development and deployment of telemedicine as a mainstream service require a multi-faced approach including clinical, technical, legal, financial, and organizational considerations, rather than just utilizing the existing communication facilities. While the general concept of telemedicine today is a well-defined, there is no uniform telemedicine application or setup [2]. Additional research would be appropriate to demonstrate the effectiveness of remote medical care in each specific morbidity and environment. Evidence-based considerations may lead to better health care.

Contrary to some concerns, telemedicine as a remote care method may not replace the standard face-to-face intervention in all morbidities. Probably the effective way of utilization would be a consolidation of both. A demand for a physical check-up would be satisfied in both self-care and an assisted-care mode. Virtual sessions following the initial face-to-face intake may save patient visits to the hospital/clinic, and effort in time and costs related to travel, parking, and loosing working hours. Subsequently, it may lead to better satisfaction and patient quality-of-life. Medical and support staff may gain a better working environments with less crowded waiting rooms. Consolidation of methods may be a win–win solution to stakeholders and patients, including better distribution of medical services within a country.

During the COVID-19 outbreak, many hospital employees had to be quarantined at home, intensifying the enormous workload imposed by the pandemic. The remote availability, if provided similarly to high-tech workers from home, of this much-required staff, would mitigate some of the stress at the corona wards. However, a COVID-19 outbreak demonstrated that only those who had operational telemedicine services could respond to the immediate demand imposed by the highly contagious environment [5].

Telemedicine may change the effectiveness of treatment and the pattern of treatment and may increase the availability of medical care. New jobs and positions may be needed to define, design, and support telemedicine services [1]. The conditions for the successful deployment of telemedicine in Israel are promising: the population has unique identification numbers, digital medical records kept in large databases, medical insurance is provided to all, a level of medicine is high, communication technologies are of good quality and availability countrywide.

Table 1. Published studies of telemedicine in Israel from 2016 to 2020

#	Authors and title	Population size	Study type	Comparator	Conclusion
1	Haimi M, Brammli-Greenberg S, Baron-Epel O, Waisman Y. Assessing patient safety in a pediatric telemedicine setting: a multi-methods study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020; 20 (1): 63.	339	Retrospective mixed method	Safety of a pediatric telemedicine service	Overall high patient safety in the pediatric tele-triage service
2	Shemesh T, Barnoy S. Assessment of the intention to use mobile health applications using a technology acceptance model in an Israeli adult population. *Telemed J E Health* 2020; 10.1089/tmj.2019.0144.	168	Questionnaire-based survey	Factors affecting behavioral intention to use mHealth apps in an Israeli adult population	Developers of health care-related technologies will need to elucidate the behavior using technology
3	Chudner I, Goldfracht M, Goldblatt H, Drach-Zahavy A, Karkabi K. Video or in-clinic consultation? selection of attributes as preparation for a discrete choice experiment among key stakeholders. *Patient* 2019; 12 (1): 69-82.	Ten focus group interviews	Qualitative study	Attributes and levels for a discrete choice experiment (DCE) of stakeholders' choice-VC or traditional in-clinic consultation (I-CC)	Adds to the literature about the stakeholder benefits in the area of telemedicine in healthcare
4	Gamus A, Chodick G. Costs and benefits of telemedicine compared to face-to-face treatment in patients with lower extremity ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2019; 8 (7): 291-7.	650	Observational study	Costs and benefits of telemedicine in Lower Extremities Ulcer treatment	Telemedicine costs per patient may be lower than the face-to-face intervention
5	Haimi M, Brammli-Greenberg S, Waisman Y, Stein N, Baron-Epel O. The role of non-medical factors in physicians' decision-making process in a pediatric telemedicine service. *Health Informatics J* 2020; 26 (2): 1152-76.	339	Mixed method	A role of non-medical factors in doctors' decision-making process in a telemedicine setting	Non-medical factors have an impact on doctor decisions
6	Video instead of in-clinic consultations in primary care in Israel: discrete choice experiment among key stakeholders-patients, primary care physicians, and policy makers. *Value Health* 2019; 22 (10): 1187-96.	508 patients, 311 physicians, and 141 policy makers.	Survey	To quantify the preferences of key stakeholders	Findings show key stakeholders' preferences about VC integration
7	Power gaps among stakeholders in Israel's primary care and the role of primary care physicians' relative power in their intention to use video consultations with patients. *Telemed J E Health* 2020; 26 (2): 190-204.	508 patients, 311 PCPs, and 141 PMs	A convergent parallel mixed-methods design	Primary care physicians, of patients and policy makers' views of their power to to use video technologies	Primary care physicians power should be strengthened by
8	Maor E, Abend Y, Ganem D, et al. Sex disparities in first medical contact of patients with suspected acute coronary syndrome using telemedicine technology. *Telemed J E Health* 2020; 26 (4): 411-18.	14420 calls	Observational study	Sex differences in first medical contact using telemedicine	Women with prehospital chest pain or ischemic ST segment changes tend to seek medical help later than men
9	Gamus A, Kaufman H, Chodick G. Remote care of lower extremities ulcers: an observational pilot study. *IMAJ* 2019; 21 (4): 265-8.	111	Observational pilot study	The effectiveness of a telemedicine with the face-to-face treatment	Telemedicine may be a feasible and efficient method for LEU treatment

#	Authors and title	Population size	Study type	Comparator	Conclusion
10	Gamus A, Keren E, Kaufman H, Chodick G. Synchronous video telemedicine in lower extremities ulcers treatment: A real-world data study. *Int J Med Inform* 2019; 124: 31-6.	650	A Real-world data study	Effectiveness of synchronous video Telemedicine compared to the conventional face-to-face treatment	Synchronous video- based telemedicine may be a feasible and efficient method of LEU management
11	Haimi M, Brammli-Greenberg S, Waisman Y, Baron-Epel O. Physicians' experiences, attitudes and challenges in a pediatric telemedicine service. *Pediatr Res* 2018; 84 (5): 650-6.	15	Qualitative study	Experiences, attitudes, and challenges of the physicians in a Pediatric Telemedicine Service operated in Israel	Special measures are needed to obtain proper diagnosis and decisions
12	Yulzari R, Bretler S, Avraham Y, Sharabi-Nov A, Even-Tov E, Gilbey P. Mobile technology-based real-time teleotolaryngology care facilitated by a nonotolaryngologist physician in an adult population. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018; 127 (1): 46-50.	48	Prospective Study	To evaluate the use of mobile teleotolaryngology facilitated by a nonotolaryngologist physician	Synchronous telehealth consultations, facilitated by a general physician, can be an alternative to visiting a general otolaryngology clinic.
13	Gur M, Nir V, Teleshov A, et al. The use of telehealth (text messaging and video communications) in patients with cystic fibrosis: A pilot study. *J Telemed Telecare* 2017; 23 (4): 489-93.	18	Pilot Study	To assess the feasibility of using WhatsApp and Skype to improve communications	A telehealth-based approach was feasible and acceptable in this pilot study
14	Kizony R, Weiss PL, Harel S, et al. Tele-rehabilitation service delivery journey from prototype to robust in-home use. *Disabil Rehabil* 2017; 39 (15): 1532-40.	82	Retrospective Study	Clients with acquired brain injury enrolled in a tele-motion-rehabilitation service program .	The service appears to be feasible clinical outcomes related to improvements in upper extremity function
15	Leshem-Rubinow E, Assa EB, Shacham Y, et al. Expediting time from symptoms to medical contact utilizing a telemedicine call center. *Telemed J E Health* 2015; 21 (10): 801-7.	46556 calls	Retrospective observational study	Telemedicine and characterization of its utilizers for its efficacy in reducing this possibly life-threatening time lag	A telemedicine system could be a promising strategy for shortening the time between symptom onset and a call

CONCLUSIONS

The greater management acceptance of telemedicine by decision makers and greater willingness to fund its deployment may lead to accelerated dissemination of the technology to cope with the ever-growing needs of the Israeli health-care system, and allow quick response in times where face-to-face visits are not accessible.

Correspondence

Dr. A. Gamus
College of Law and Business, Ramat Gan, Israel
email: alex.gamus@gmail.com

References

1. Scott Kruse C, Karem P, Shifflett K, Vegi L, Ravi K, Brooks M. Evaluating barriers to adopting telemedicine worldwide: a systematic review. *J Telemed Telecare* 2018; 24 (1): 4-12.
2. World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in member states: report on the Second Global Survey on eHealth 2009. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. Gamus A, Keren E, Kaufman H, Chodick G. Synchronous video telemedicine in lower extremities ulcers treatment: a real-world data study. *Int J Med Inform* 2019; 124: 31-6.
4. Gamus A, Kaufman H, Chodick G. Remote care of lower extremities ulcers: an observational pilot study. *IMAJ* 2019; 21 (4): 265-8.
5. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1679-81.

Emergency Department Triage in the Era of COVID-19: The Sheba Medical Center Experience

Yuval Levy MD MHA[1,7]*, Yael Frenkel Nir MD[1,6,7]*, Avinoah Ironi MD[2,7], Hindy Englard RN MSc[2,7], Gili Regev-Yochay MD[4,7], Galia Rahav MD[5,7], Arnon Afek MD[1,7] and Ehud Grossman MD[3,7]

Departments of [1]Medical Management, [2]Emergency Medicine, [3]Internal Medicine D, [4]Infection Prevention and Control and [5]Unit of Infectious Disease and Laboratories, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

[6]Medical Corps, Israel Defense Forces, Ramat Gan, Israel

[7]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT **Background:** Sheba Medical Center, Tel Hashomer, is a tertiary hospital located in the center of Israel. It is the largest hospital in Israel and was the first to face coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients in the country at the beginning of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic.

Objectives: To describe our experience with the COVID-19 pandemic, focusing on our triage method in the emergency department (ED). Our goal was to keep the main hospitalization buildings clean of infection by separating COVID-19 positive patients from COVID-19 negative patients.

Methods: We divided our ED into two separate sections: a regular non-COVID-19 ED and an advanced biological ED. We created clear protocols of triage for suspected and confirmed COVID-19 patients. We reviewed the data of patients admitted to our ED during the month of March and analyzed the results of our triage method in separating COVID-19 positive from negative patients.

Results: During the month of March 2020, 7957 patients were referred to our ED. Among them 2004 were referred to the biological ED and 5953 were referred to the regular ED. Of the 2004 patients referred to the biological ED, 1641 (81.8%) were sampled for SARS-CoV-2 polymerase chain reaction of whom 143 (8.7%) tested positive. Only two COVID-19 positive patients unintentionally entered the main clean hospital, making our triage almost full proof.

Conclusions: Our triage method was successful in separating COVID-19 positive from negative patients and maintained the regular hospital clean of COVID-19 allowing treatment continuation of regular non-COVID-19 patients.

IMAJ 2020; 22: 470–475

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), emergency department (ED), pandemic, triage

The world pandemic of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) began in China at the end of December 2019 and began spreading around the world during the month of January 2020 [1]. The contagious nature of coronavirus disease-2019 (COVID-19) and the high number of patients seeking medical assistance presented a great challenge of triage for hospital emergency departments (EDs). Several medical centers have described their experience of triage in medical facilities and EDs [2-8].

The European Society for Emergency Medicine recently published a position paper on how to treat COVID-19 patients in the ED [9]. To date, no good model exists for protecting patients and healthcare workers from infection; hence, enabling continued medical care to patients without COVID-19.

The first known patient in Israel was detected on 20 February 2020 and was hospitalized in our hospital, making Sheba Medical Center the first hospital in Israel to face COVID-19 patients [10]. One of our main goals and challenges was to prevent the admission of COVID-19 positive patients into hospital units to protect both patients and healthcare workers from infection and to enable ongoing care to regular non-COVID-19 patients.

For this purpose, we designated a unique section for COVID-19 patients, which was separated from other facilities. This section consisted of four main components: a corona internal medicine building (a total of six wards with 250 beds), a corona critical care unit (CCCU) with a maximum capacity of 97 beds, a corona psychiatric ward with 16 beds, and a corona ED for quick triage of suspected or confirmed corona patients.

The biggest challenge was to keep our hospital facilities as clean as possible to avoid COVID-19 infection. Once a COVID-19 positive patient enters the hospital, both the healthcare workers and other patients are in danger of getting infected. In addition, environmental contamination with SARS-CoV-2 of medical equipment and the facility itself is a significant threat. The best way to deal with this hazard is to prepare an attentive and methodological triage by managing suspected COVID-19 positive patients with effective, professional, and fast diagnostic and treatment techniques using maximum isolation of staff and other patients.

*The first and second authors contributed equally to this study

In this article we describe our experience with triage in the ED of the Sheba Medical Center in the beginning of the COVID-19 pandemic.

PATIENTS AND METHODS

EMERGENCY DEPARTMENT

The ED is the main port of entry to the hospital; hence, it has an important role as the main gatekeeper. We divided the ED into two main sections: a general ED dealing with non-COVID-19 patients and an advanced biological ED dealing with suspected and confirmed COVID-19 patients. A professional well-trained and experienced triage nurse wearing protecting personal equipment (PPE) was placed in front of the main entrance to the ED and directed all incoming patients to one of the two sections. Screening for suspected COVID-19 patients was based on epidemiology, medical history, and clinical manifestations.

High suspicion based on epidemiology and medical history included:

- Mandatory home isolation due to arrival from abroad within the past 14 days
- Exposure to a verified COVID-19 patient within the past 14 days
- Arrival from an endemic community within Israel
- Highly suspected clinical manifestations included one or more of the following:
- Fever above 38ºC
- Cough not related to a chronic lung condition such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease
- Respiratory distress
- Community-acquired pneumonia

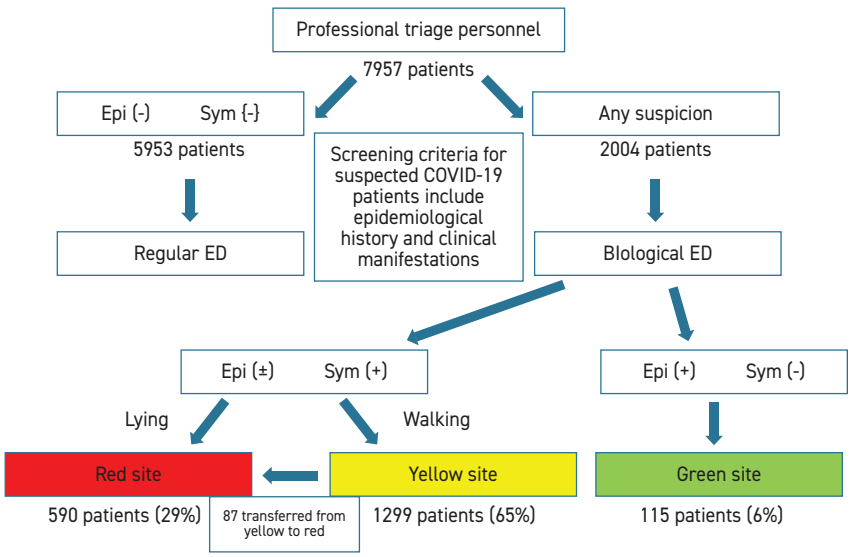
A patient with no epidemiological or clinical criteria entered the clean ED while a patient exhibiting one or more of the COVID-19 positive criteria was sent to the biological ED.

The biological ED was also subdivided into three different sections, which were assigned three different colors (green, yellow, red). The triage nurse directed each patient to a different section according to the clinical and epidemiological status [Figure 1]. All three sections had no contact with the clean ED so that patients would not interact with each other. Medical teams were also separated.

All suspected patients were screened for SARS-CoV-2 using rtPCR testing for three genes (N gene, E gene, and RdRP gene; Seegene, South Korea). Nasopharyngeal samples were taken via three swabs obtained from the throat and each nasal nare, reaching the nasopharynx.

The green section was designated for patients with high epidemiological suspicion but no clinical manifestations suggestive of COVID-19, for example an orthopedic patient in home isolation with no fever or respiratory symptoms. Patients with high clinical suspicion (with or without a clear epidemiological history) were treated in the yellow or red sites depending on the severity of their symptoms. Walking patients were treated in the yellow site (no more than two patients at a time with a two-meter distance between them). Prone patients were transferred to the red site via a different entrance from the regular ED entrance. The red section had three different compartments. Compartment A, which included two negative pressure beds and four highly separated beds, was reserved for patients with high epidemiological suspicion and a highly suggestive respiratory illness. Compartment B consisted of 14 beds and was reserved for patients with a medium epidemiological risk (e.g., home

Figure 1. Schematic triage in the emergency department



ED = emergency department, Epi = epidemiological history, Sym = clinical symptoms

isolation due to remote contact) but clear clinical features of COVID-19, and compartment C, consisting of 10 beds, was kept for patients with low epidemiological risk. Figure 2 shows the decision making process of the triage nurse.

DEVICES TO IMPROVE ISOLATION IN THE BIOLOGICAL EMERGENCY ROOM AND ENHANCE SAFETY OF STAFF

- Portable flat panel detector allowed for digital radiography enableed bedside high image quality with fast wireless data transmission
- Arterial blood gas point-of-care machine in a biological safety cabinet with laminar airflow inside the biological ER enabled fast test results, without having to transfer the samples to a clean area inside the hospital
- Safe COVID nasopharyngeal screening devices enabled nasal and oral samples for COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) without direct contact with the patient
- Noninvasive ventilation devices, such as hood-helmet, allowed treating patients in need for respiratory support without creating aerosolized droplets
- Intubation with a glidescope, which is used for difficult airway management, provided better visualization of the larynx, making the intubation process shorter and safer for the physician
- Room monitoring by camera and remote robots with examination capabilities enabled collection of preliminary medical information and allowed for basic physical examination of simple cases with minimal contact with the patient. Basic physical examination included visual observation, measurement of vital signs, and remote examinations of larynx, heart, and lungs

PATIENTS WHO REQUIRED EMERGENCY TREATMENT OUTSIDE THE EMERGENCY DEPARTMENT

If a patient in the biological ED required emergency treatment that could not be administered in that section, such as surgery, catheterization, computed tomography scan, cesarean section, they were transferred, via a specific route cleared in the hospital, to the designated area for suspected or confirmed COVID-19 patients. Medical staff treating these patients were required to wear the same PPE as the ED personnel.

DISCHARGING A PATIENT FROM THE BIOLOGICAL EMERGENCY DEPARTMENT

Patients were discharged from the biological ED according to their clinical condition to one of four possible locations: home isolation, isolation outside the hospital facility (collective isolation in designated facilities such as COVID-19 hotels), hospitalization in one of the COVID-19 designated wards, and hospitalization in one of the clean non-COVID-19 wards. When the medical and social condition allowed, the patient was discharged to home isolation, even before receiving the COVID-19 PCR results. On receiving the results, the patient was notified at home and if necessary, was transferred to another isolation facility. This method of discharge was organized with a designated car taking the patients directly to their place of residence without contacting any other person on the way. All other discharge options required a confirmation of COVID-19 virus status.

Those with a negative COVID-19 result who required hospitalization were transferred to one of the clean non-COVID-19 hospital wards, but droplet+ isolation precautions were used. These precautions included hospitalization in single-bed rooms when possible, PPE including surgical mask, gown, gloves, and face shield visor. Those with a verified positive COVID-19 were transferred to the specialized COVID-19 wards depending on their clinical status. Positive COVID-19 patients were transferred via a rear exit of the red site without entering the hospital corridors [Figure 2].

RESULTS

EXPERIENCE IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

From 1 to 31 March 2020, 7957 patients were referred to our ED. Among them 2004 patients were referred to the biological ED and 5953 patients were referred to the regular ED. Among those who were referred to the biological ED, 503 patients were referred directly to the red section and 87 were transferred from the yellow to the red section due to their clinical status or need for monitoring, bringing the total patients in the red site to 590. The yellow section received a total of 1386 patients, of whom 87 were transferred during their stay to the red section, making the total number of patients in this section 1299. The green section received a total of 115 patients [Figure 1]. The average time for decision making in the biological ED was 5.25 hours. Of the 2004 patients referred to the biological ED, only 1641 (81.8%) were sampled for SARS-CoV-2 PCR; 1476 (89.9%) tested negative and 143 (8.7%) tested positive [Table 1]. Of the 590, 1299, and 115 patients in the red, yellow and green sections, respectively, 67 (11.3%), 75 (5.8%), and 1 (0.9%) eventually tested positive for SARS-CoV-2.

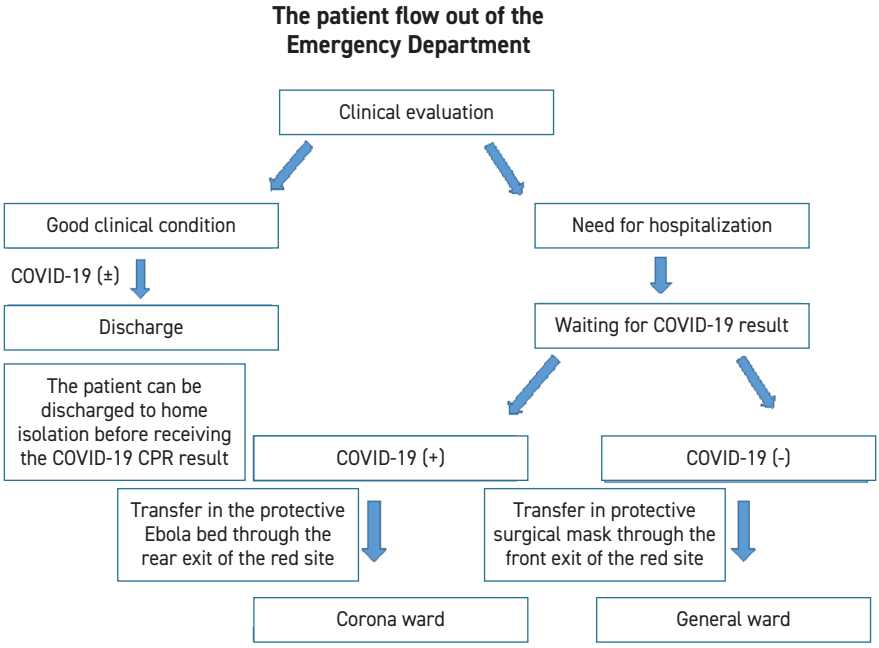
Among the 143 positive patients, 67 were in the red section, 75 in the yellow section, and only one patient in the green section, showing that separating the green patients from the rest was indeed beneficial. The rate of positive results was 13.8% in the red section, 5.4% in the yellow section, and 0.8% in the green section. The rate of positive results increased over time from 0% during the first week of the month to 14.3% during the last week of the month [Figure 3].

During the entire month of March 2020, only two patients who eventually had positive PCR results were accidentally hospitalized in the clean hospital.

DISCUSSION

We described our method of triage that enabled us to prevent the admission of positive COVID-19 patients into the main hospital

Figure 2. The patient flow out of the emergency department



and thus to protect our patients and our medical staff from infection. It also allowed for the continuation of care to COVID-19 negative patients. Our triage was based on two separate sections in the ED: a regular ED dealing with non-COVID-19 patients and an advanced biological ED dealing with suspected and confirmed COVID-19 patients.

Healthcare workers are at the front lines of this kind of warfare and as such, should be fully protected, both to ensure their own safety and to guarantee the best patient treatment. One of the major threats for a hospital during a pandemic is losing trained healthcare workers to the biological infection at hand.

All healthcare workers in the biological ED used full PPE, which included a disposable surgical cap, N95 protective mask, goggles, two layers of disposable latex gloves, a protective robe (liquid impermeable), and protective overshoes. We also distributed surgical masks to every patient entering the biological ED for them to wear through the entire stay. These masks were required to protect both healthcare workers and other patients in the same ED site.

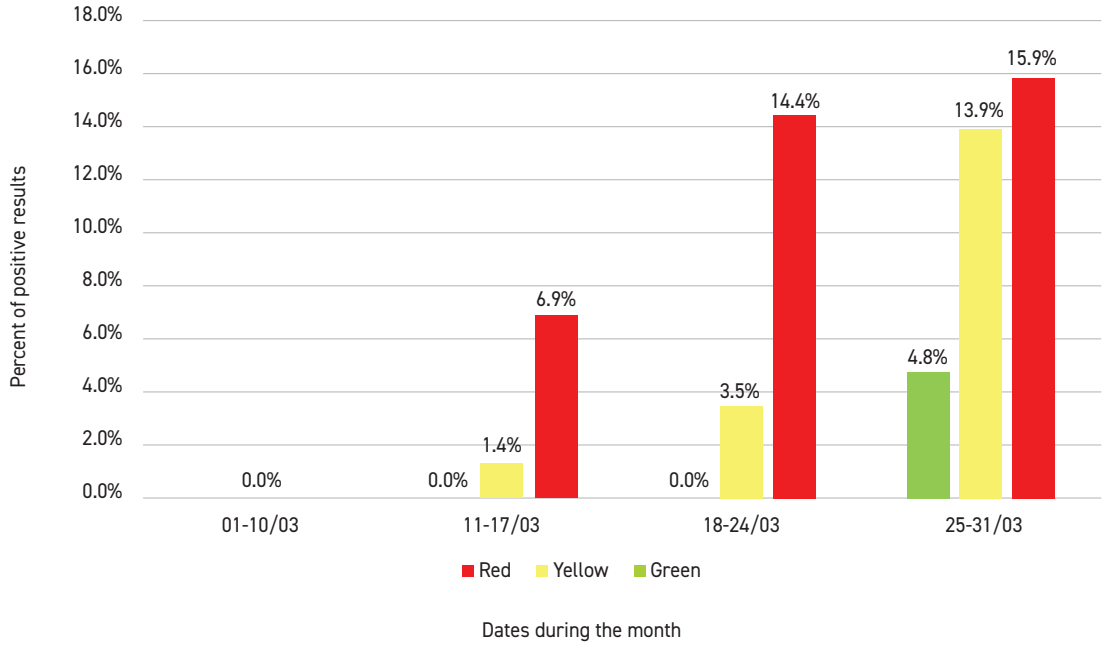
The first triage was conducted by a trained and experienced nurse who directed the patients to the designated section according to their answers to a questionnaire regarding their epidemiological and medical history and off-course their clinical manifestations. Nevertheless only 81.8% were sampled for SARS-CoV-2 PCR, which indicates that additional physician evaluation may eliminate some unnecessary testing. The rate of positive tests was

Table 1. Total number of patients and the rate of positive and negative results in the different sections of the biological emergency department

Section	Total	Positive PCR N (%)	Negative PCR N (%)	Inconclusive Result (%)	Sample invalid (%)
Red	590	67 (11.4%)	511 (86.6%)	-	12 (2%)
Yellow	1021	75 (7.4%)	935 (91.6%)	6 (0.6%)	5 (0.4%)
Green	31	1 (3%)	30 (97%)	-	-
Total	1642	143 (8.7%)	1,476 (89.9%)	6 (0.4%)	17 (1%)

PCR = polymerase chain reaction

Figure 3. Percent of positive results in the three sections (red, yellow, green) of the biological emergency department during the month of study (March 2020)



8.7% and increased over the month, which reflected the better selection of patients directed to the biological ER and the overall increased COVID-19 prevalence in the country. Using similar case criteria Wee et al. [7] reported lower rates of positive tests (3.8%), and Tolia et al. [8] reported similar rates (10.2%). These findings suggest that only one out of 10–20 suspected patients had COVID-19 infection. In order to decide whether a patient could enter the main hospital building or should be sent to the designated COVID-19 facilities, the patient was required to wait in the ED for the SARS-CoV-2 PCR results. Therefore, one of the greatest challenges was to shorten the time interval to receive the reverse transcriptase polymerized chain reaction (rt-PCR) results for the COVID-19. In our ED the average time to make the decision was 5.25 hours and the rate limiting factor was the time to receive the lab results. We gave our ED the highest priority in getting results from our lab but still it took between 4-10 hours to receive the results. This poses a great threat on the patient flow regarding the biological ED. Currently, we have started using a rapid test (GeneXpert®, Cepheid, USA). We worked on a test that would enable us to receive accurate results within 2 hours. This faster time would allow an easier decision making and relieve the pressure on the red site.

As mentioned, the biological ED had a limited capacity that could limit patient inflow. To improve the patient inflow we had to improve the outflow. We therefore discharged patients to home isolation, when the medical and social condition allowed it, even before receiving the COVID-19 PCR results. We were in contact with the patients and after receiving the results, we notified them at home and if necessary, transferred them to another isolation facility. This method of discharge was organized with a designated car taking the patients directly to their place of residence to eliminate any further contacts.

One major dilemma of this routine, however, was how to manage patients who stayed in the biologic ED and were finally negative for COVID-19. Because the length of stay in the biological ED (especially in the red site) was quite long due to the time needed for PCR results, these patients were exposed to COVID-19 positive patients for a time ranging between 4 to 10 hours. Even though we tried to separate the patients inside the biological ED using 2 meters spacing between beds when possible and applying a surgical mask to every patient, this was not full proof and patients sometimes took off their mask.

Further complicating the patient placement issue was the fact that an initial negative PCR does not fully rule out COVID-19. False negative results have been reported, either due to low initial viral load, imperfect nasopharyngeal sampling, or test sensitivity. Thus, any patient from the COVID-ED with a negative result, was isolated under droplet + precautions in a non-COVID regular ward.

Due to these circumstances, we treated COVID-19 negative patients leaving the red site as being exposed, and therefore we put patients in droplet+ isolation if hospitalized. Potentially,

routine serologic testing, which is expected to become available, will resolve this dilemma and relinquish the need for isolation. During the study period we were successful in keeping our hospital clean almost 100% of the time (2 of 7957 patients unintentionally entered the clean ED = 0.02%). Wee et al. [7] were able to pick up 84.2% (59/70) of COVID-19 cases in the ED. While, our system successfully identified COVID-19 patients in 98.5% (143/145).

We encourage all hospitals, to adopt our practices. These actions could help hospital management focus attention as needed on the different aspects of the hospital needs.

CONCLUSIONS

Making an effort to separate the patient flow (COVID-19 vs. non-COVID-19) from their arrival at the ED until their discharge from the hospital will help hospitals deal successfully with the pandemic and better protect healthcare workers and non-COVID patients.

Correspondence

Dr. Y. Frenkel Nir
Dept of Medical Management, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel
Fax: (972-3) 530-5288
email: yael.frenkelnir@sheba.health.gov.il

References

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-3.
2. Mareiniss DP. The impending storm: COVID-19, pandemics and our overwhelmed emergency departments. *Am J Emerg Med* 2020; 38 (6): 1293-4.
3. Carenzo L, Costantini E, Greco M, et al. Hospital surge capacity in a tertiary emergency referral centre during the COVID-19 outbreak in Italy. *Anaesthesia* 2020; 75 (7): 928-34.
4. Davarpanah AH, Mahdavi A, Sabri A, et al. Novel screening and triage strategy in Iran during deadly coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic: value of humanitarian teleconsultation service. *J Am Coll Radiol* 2020; 17 (6): 734-8.
5. Qadan M, Hong TS, Tanabe KK, Ryan DP, Lillemoe KD. A multidisciplinary team approach for triage of elective cancer surgery at the Massachusetts General Hospital during the novel coronavirus COVID-19 outbreak. *Ann Surg* 2020; 272 (1): e20-e21.
6. Shah PB, Welt FGP, Mahmud E, et al. Triage considerations for patients referred for structural heart disease intervention during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an ACC /SCAI consensus statement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 13 (13): 1607-8.
7. Wee LE, Fua TP, Chua YY, et al. Containing COVID-19 in the emergency room: the role of improved case detection and segregation of suspect cases. *Acad Emerg Med* 2020; 27 (5): 379-87.
8. Tolia VM, Chan TC, Castillo EM. Preliminary results of initial testing for coronavirus (COVID-19) in the emergency department. *West J Emerg Med* 2020; 21 (3): 503-6.
9. Garcia-Castrillo L, Petrino R, Leach R, et al. European Society for Emergency Medicine position paper on emergency medical systems response to COVID-19. *Eur J Emerg Med* 2020; 27 (3): 174-7.
10. Appel S, Kaidar-Person O, et al. The coronavirus pandemic in Israel: implications for radiation oncology departments. *IMAJ* 2020; 22: 211-13.

Capsule

Association between statewide school closure and COVID-19 incidence and mortality in the United States

In the United States, states enacted non-pharmaceutical interventions, including school closure, to reduce the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19). All 50 states closed schools in March 2020 despite uncertainty if school closure would be effective. COVID-19 cumulative incidence in states at the time of school closure ranged from 0 to 14.75 cases per 100 000 population. School closure was associated with a significant decline in the incidence of COVID-19 (adjusted relative change per week, -62% [95% CI, -71% to -49%]) and mortality (adjusted relative change per week, -58% [95% CI, -68% to -46%]). Both of these associations were largest in states with low cumulative incidence of COVID-19 at the time of school closure. For example, states with the lowest incidence of COVID-19 had a -72% (95% CI, -79% to -62%) relative change in incidence compared with -49% (95% CI, -62% to -33%) for those states with the highest cumulative incidence. In a model derived from this analysis, **Auger** et al. estimated that closing schools when the cumulative incidence of COVID-19 was in the lowest quartile compared with the highest quartile was associated with 128.7 fewer cases per 100 000 population over 26 days and with 1.5 fewer deaths per 100 000 population over 16 days. States that closed schools earlier, when cumulative incidence of COVID-19 was low, had the largest relative reduction in incidence and mortality. However, it remains possible that some of the reduction may have been related to other concurrent non-pharmaceutical interventions.

JAMA 2020; Published online July 29, 2020
Eitan Israeli

Nothing limits intelligence more than ignorance; nothing fosters ignorance more than one's own opinions; nothing strengthens opinions more than refusing to look at reality.

Sheri Stewart Tepper (1929–2016), American writer of science fiction, horror and mystery novels)

Flattening the COVID-19 Curve: The Unique Role of Emergency Medical Services in Containing a Global Pandemic

Eli Jaffe PhD[1,2], Roman Sonkin B.EMS[1], Evan Avraham Alpert MD[3], Avi Magid PhD[4] and Haim Y. Knobler MD[1,5]

[1]Community Division, Magen David Adom, Tel Aviv, Israel
[2]Department of Emergency Medicine, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel
[3]Department of Emergency Medicine, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel
[4]Department of Health Systems Management, Peres Academic Center, Rehovot, Israel
[5]Jerusalem Mental Health Center, Hebrew University–Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel

ABSTRACT **Background:** The potential excess flow of patients into emergency departments and community clinics for testing and examination during a pandemic poses a major issue. These additional patients may lead to the risk of viral transmission to other patients and medical teams. To contain the spread of coronavirus disease-2019 (COVID-19), the Israeli Ministry of Health initiated a plan spearheaded by Magen David Adom (MDA), Israel's national emergency medical services (EMS) organization.

Objectives: To describe outbreak containment actions initiated by MDA, including a COVID-19 tele-triage center and home testing by paramedics.

Methods: Retrospective analysis was conducted of de-identified data from the call management and command and control systems during the first period of the COVID-19 outbreak in Israel (23 February 2020–15 March 2020).

Results: During the study period, the total number of calls to the dispatch centers was 477,321 with a daily average of 21,696, compared to 6000–6500 during routine times. The total number of COVID-19 related calls was 334,230 (daily average 15,194). There were 28,454 calls (8.51% of all COVID-19 related calls, average 1293/day) transferred to the COVID-19 call center. Of the COVID-19 call center inquiries, 8390 resulted in the dispatch of a dedicated vehicle, including a paramedic wearing personal protective equipment, to collect samples for testing (daily average 381).

Conclusions: Maximizing EMS during a pandemic using phone triage, in addition to dispatching paramedics to perform home testing, may significantly distance infected patients from the public and health care system. These steps can further minimize the spread of disease.

IMAJ 2020; 22: 476–482

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), emergency medical services (EMS), epidemics, Magen David Adom (MDA), pandemics

In December 2019, the World Health Organization (WHO) China Country Office was informed of cases of pneumonia of unknown etiology detected in Wuhan City, Hubei Province of China. In January 2020 a new type of coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), was isolated and identified as the cause of the rapidly evolving endemic known as coronavirus disease-2019 (COVID-19). This virus soon spread to many countries, leading the WHO to declare it a pandemic [1]. This novel coronavirus proved to be highly contagious and resilient. Fever and cough are the most common symptoms along with fatigue, pneumonia, headache, diarrhea, hemoptysis, and dyspnea [2-4].

A major problem that occurred in the Hubei Province of China (and later in Northern Italy) was the excess flow of patients into hospital emergency departments and community outpatient clinics. This increase caused a crisis for these medical facilities and elevated the risk of viral spread, including to medical teams. The Israeli Ministry of Health (IMOH) anticipated these threats, and by the end of January 2020, initiated a national plan for the prevention and containment of COVID-19 [5].

Magen David Adom (MDA), Israel's national emergency medical services (EMS) organization, was chosen as the main coordinator of this plan. Acting on this directive, MDA expanded its National Medical Emergency Dispatch Center (NMEDC), opened a dedicated COVID-19 call center, and trained its paramedics to collect samples from suspected patients.

EMS are designed to provide citizens with prompt, safe, and effective access to the healthcare system in times of urgent need and are defined by the WHO as an integral part of any effective and functional health care system [6,7]. EMS operate through first responders and ambulances [8]. Its main role is to respond quickly and efficiently by providing first aid instructions via the dispatcher while simultaneously sending first responders and ambulance teams to provide emergent medical care and transport to the hospital [9,10]. Appropriate telephone-triage

is essential to ensure proper response and to prioritize limited resources [11].

During epidemic outbreaks, EMS should be involved in the decision-making processes together with all health care leaders to improve the effectiveness of outbreak containment [12-14]. Containment should begin at the dispatch center where a high index of suspicion needs to be implemented. In suspected cases, the dispatcher should instruct the responding teams to take preventive measures such as donning personal protective suits and notifying the hospital to prepare isolation units [15,16].

The objective of this paper is to describe the role of EMS in a pandemic outbreak, including the dedicated MDA COVID-19 tele-triage center and home testing by paramedics.

PATIENTS AND METHODS

SETTING

Israel has a population of over 8.9 million residents living in a region of 22,072 square kilometers [17]. Medicine in Israel is socialized, and all citizens belong to one of four health maintenance organizations (HMOs), except for soldiers who receive health care from the military [18,19].

MDA operates eight emergency medical dispatch centers where in routine times 22 call takers are receiving emergency calls and eight dispatchers are responsible for 743 basic life support (BLS) ambulances, 308 mobile intensive care units (MICUs), and over 600 first responder motorcycles, bicycles, and mini vehicles in 163 stations spread throughout 10 regions countrywide. The emergency phone number is 1-0-1. Information from received calls is entered by the dispatchers into a unified command and control system. The dispatchers, both volunteer and employed, are trained and experienced emergency medical technicians and paramedics. The system automatically dispatches the closest first responders together with the appropriate level ambulances, depending on the urgency and medical needs at the scene. The command and control system is connected to the dedicated "My MDA" telephone-based application developed by MDA for the general public. All aspects of event management are conducted through the MDA Teams application including requests from dispatch and notification to hospitals [20].

MDA RESPONSE TO COVID-19

THE COVID-19 CALL CENTER

The first COVID-19 case in Israel was diagnosed on 20 February 2020 and hospitalized in what later became the Department of Internal Medicine: Corona Care Unit at the Sheba Medical Center [21]. Three days later a special call center was opened specifically to deal with issues related to COVID-19. This facility was first located in a computer classroom, mobile command and control center truck, and other ad hoc rooms adding up to 100 workstations. Later an emergency tent was added containing 100 more workstations divided into six separate compartments to avoid the spread of infection if one of the call takers became ill.

The COVID-19 call center was opened as a subsidiary of the NMEDC and was staffed 24 hours per day, seven days per week by EMS dispatchers together with public health representatives from the IMOH. In addition, it was staffed by 300 call takers from management as well as volunteers. One experienced supervisor oversaw every six call takers. Information technology staff provided 24-hour on-site support and installed updates and upgrades for the system during the night. MDA call takers and dispatchers were trained to conduct initial triage for signs suspicious for COVID-19.

The main goal of the center was to prevent the spread of COVID-19 to non-exposed patients and to identify and test those who were suspected of having the disease.

WORKFLOW

When a call was received by the emergency number and an emergency was ruled out, if there were either concerning epidemiologic or clinical criteria, the call was transferred to the COVID-19 center.

To facilitate the work at the call center, a flowchart that was jointly developed by MDA and the IMOH was programmed into the command and control system together with information on endemic areas and infected patient routes to identify suspicious cases [Figure 1]. In addition, the "My MDA" application used by the public was updated with a self-use interactive questionnaire based on the flowchart so that in many cases one did not need to call the emergency number.

Using the flowchart, COVID-19 call takers then inquired about symptoms and possible exposure. The calls were divided into three categories:

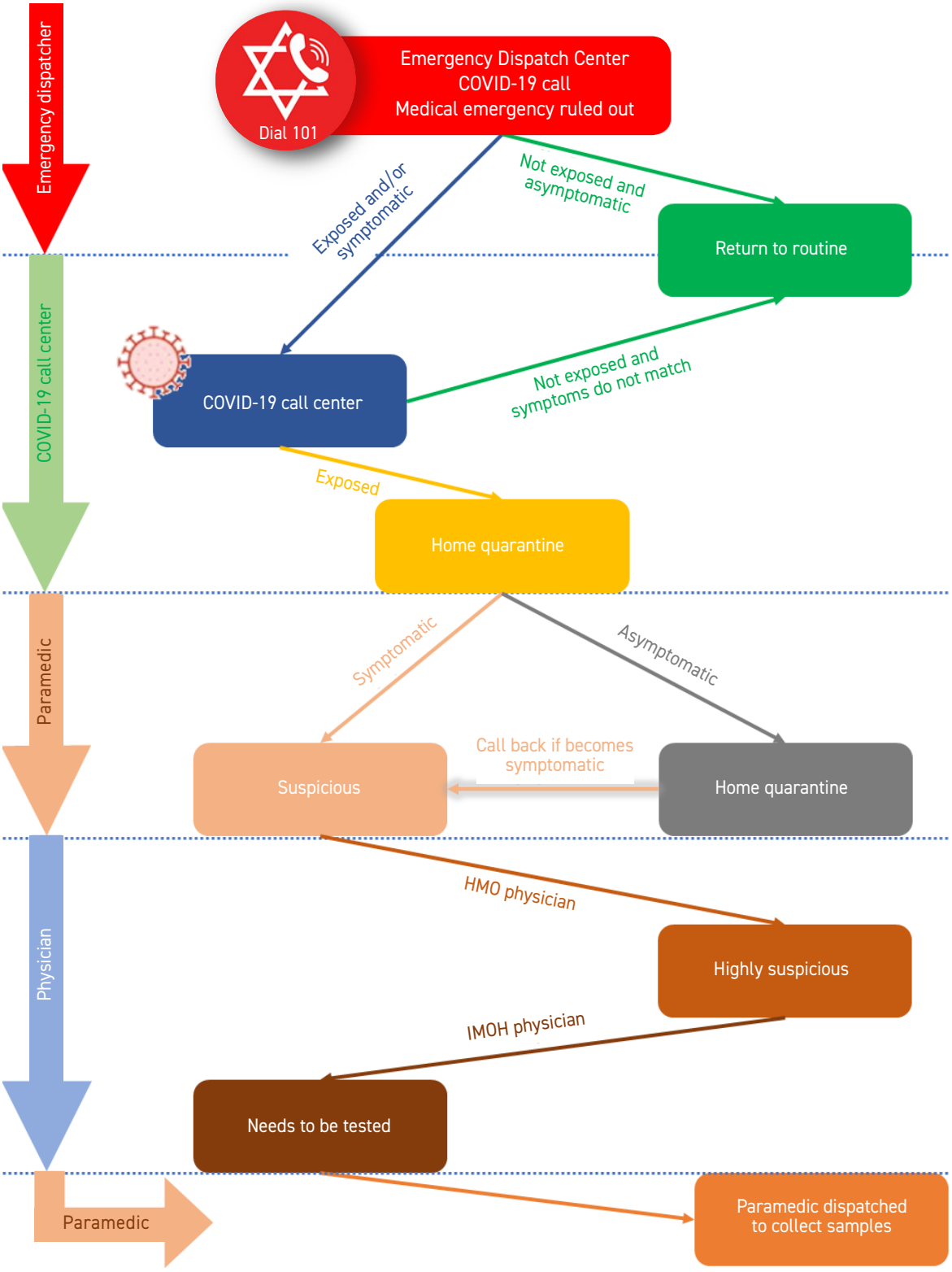
- Unexposed
- Exposed or spent over 15 minutes near a confirmed case but asymptomatic
- Exposed or spent over 15 minutes near a confirmed case and symptomatic

If exposure was confirmed, the callers were instructed to stay at home and quarantine. They then received a call from a paramedic to further inquire about symptoms. If there was a clinical picture suspicious of COVID-19, the paramedic then contacted a physician. After a conversation with the HMO/military physician, if there was a suspicion of COVID-19, the details were transferred to an IMOH physician for a final decision whether to send a paramedic for sample collection. In that case, an MDA paramedic wearing personal protective equipment was dispatched to collect the samples.

In cases where COVID-19 was confirmed by the laboratory after sample collection, an ambulance team was sent to transport the patient on a dedicated negative-pressure hooded bed to the dedicated COVID-19 sections of the emergency departments.

Figure 1. Coronavirus disease-2019 (COVID-19) work flowchart

IMOH = Israeli Ministry of Health, HMO = health maintenance organization



DATA COLLECTION

The study period began on 23 February 2020, with the opening of the dedicated COVID-19 call center and extended through 15 March 2020. Data was extracted through the institutional business intelligence system from the call management and the command and control systems. The data were entered into a spreadsheet Excel 2016 (Microsoft Corp, Redmond, WA, USA). Data were analyzed and compared between the COVID-19 outbreak and the pre-pandemic period in February and March 2019. Data on confirmed COVID-19 positive patients were collected from the IMOH Spokesman daily reports [22]. This study involved only retrospective de-identified data. It was approved by the Scientific Committee of Magen David Adom and the Shaare Zedek Medical Center institutional review board, which waived written informed consent.

RESULTS

During routine times there are approximately 6000–6500 daily calls to the NMEDC. In the study period, there was a gradual increase in the total number of calls ranging from 10,762 daily at the beginning of the study period to a maximum of 52,714 on the last day. This is an average 17.72% daily increase and an absolute increase of 389.82% compared to the pre-endemic period [Figure 2]. The number of confirmed COVID-19 cases in Israel increased from 2 to 252 during this time. As of 3 March 2020, the number of confirmed cases in Israel was 250 of which 231 (92.4%) were in mild condition, 11 (4.4%) in moderate condition, 4 (1.6%) in critical condition, and 4 (1.6%) recovered [22].

Initially, exposure was defined as return from endemic countries (including China, Thailand, Korea) and direct contact with a group of travelers from South Korea in Israel. On 3 March 2020, the IMOH added quarantine requirements for those returning from Germany, Switzerland, Spain, and Austria. The NMEDC received 40,168 calls on the next day compared with the daily average of 10,297 since the establishment of the COVID-19 call center, an increase of 290%. The next morning, the IMOH was notified about confirmed cases in a group of tourists after returning to Greece and one American tourist after returning to the United States. On that day 28,018 calls were received, marking another 111% increase in calls over the daily average, which on that day was already 13,285.

During the study period, the total number of calls to the NMEDC was 477,321 with a daily average of 21,696. The total number of COVID-19 related calls was 334,230 with a daily average of 15,194. This represented 70% of the total number of calls. The total number of routine emergency calls was 143,091 with a daily average of 6,504. There was no increase in the routine emergency calls beyond the natural growth rate [Figure 2]. Similarly, the increase in the average number of ambulances dispatched daily during the studied period from 2080 per day

Figure 2. Correlation between number of confirmed coronavirus disease-2019 (COVID-19) cases in Israel and calls to the National Medical Emergency Dispatch Center

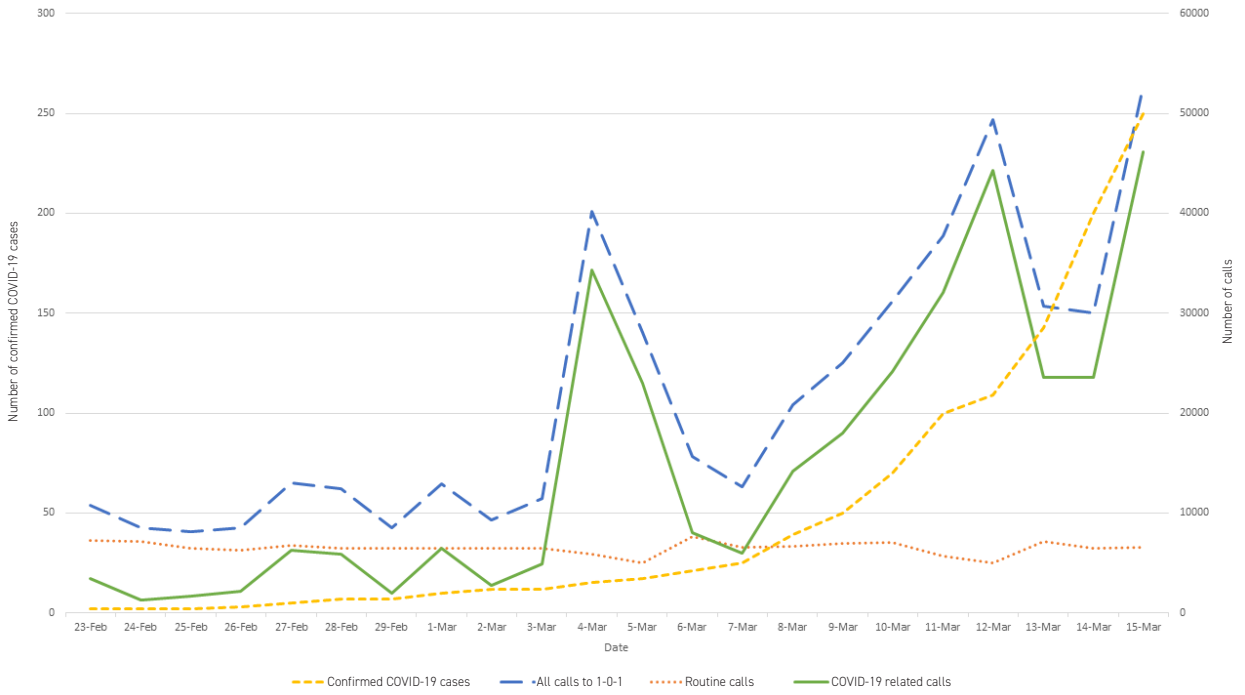
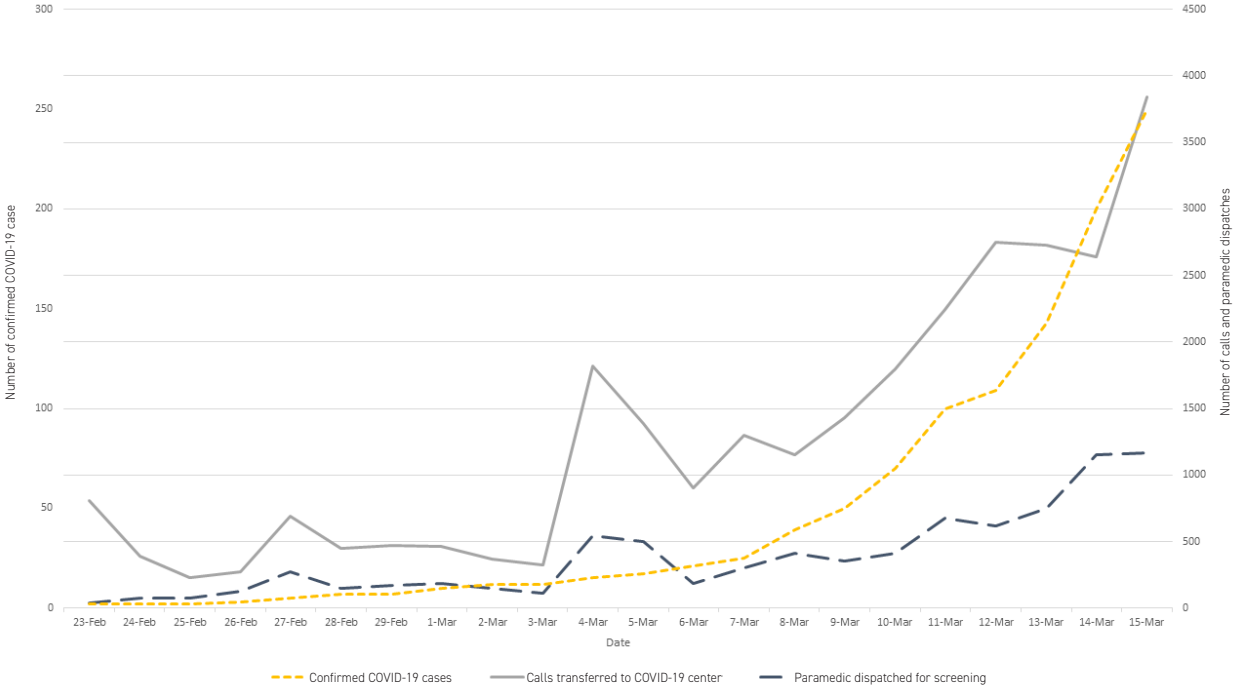


Figure 3. Correlation between the number of confirmed coronavirus disease-2019 (COVID-19) cases in Israel, calls to the COVID-19 call center, and dispatches for sample collection



to 2209 in February/March 2019 was within the natural yearly increase of 3–6% [23].

There were a total of 28,454 calls (average of 1293 per day) which were transferred to the COVID-19 call center, which amounted to 8.51% of all COVID-19 related calls. Eventually 8390 (29.49%) of the calls transferred to the COVID-19 call center resulted in a paramedic dispatched on a dedicated vehicle equipped with personal protective equipment, disinfection materials, and kits to collect a sample for testing (an average of 381 per day, range 41–1165) [Figure 3].

DISCUSSION

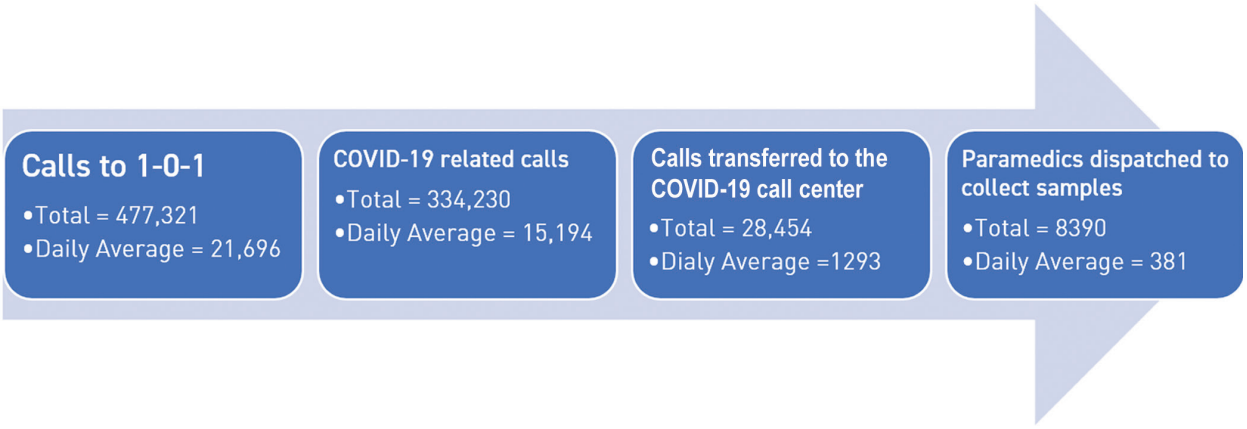
The WHO national capacities review tool for a novel coronavirus (nCoV) checklist states the measures needed for a state/country to contain an endemic of nCoV [24]. MDA, with its position in the Israeli health system, was able to provide an answer to most of these measures. The only major change was training MDA teams to collect samples from suspected patients.

The number of routine ambulance calls did not change during this time. As the number of exposed and confirmed cases in Israel increased, more calls were made to the emergency number [Figure 2]. The addition of the COVID-19 dedicated call center together with additional call takers allowed the main dispatchers to maintain routine emergency calls.

The rate of dispatch of paramedics for sample collection increased with the number of ill citizens and the number of calls to the COVID-19 call center [Figure 4]. However, the number and rate of confirmed COVID-19 cases did not rise exponentially unlike other infected countries around the globe. Particularly in the Lombardy region of Italy, one can observe that the epidemic curve (number of infected patients over time) from 19 February 2020 to 8 March 2020, was growing exponentially, whereas in Israel the epidemic curve was growing linearly [25]. Despite efforts by the Italian authorities to limit the viral transmission of the disease in the Lombardy region by restricting movement, the number of people visiting emergency departments was much greater than the health system could cope. As a result, the disease transmission rate and mortality rate increased, including among medical staff, due to the limited capacity of the health system to provide appropriate medical care. MDA's efforts at that time were to distance the patients who were either suspected or confirmed to be positive for COVID-19 from the public by screening them at home and by providing protected transport to the dedicated COVID-19 sections of the emergency departments. Thus, these patients did not spread the infection to drivers, on public transportation, or in hospital and clinic waiting rooms.

During the study period, there were three dates (29 February 2020, 7 March 2020, and 14 March 2020) that were Saturday, the Jewish Sabbath when Orthodox and traditional Jews

Figure 4. Flowchart depicting the activities of Magen David Adom including those of the National Medical Emergency Dispatch Center, coronavirus disease-2019 (COVID-19) call center, and paramedic dispatch to collect samples



may have avoided calling the COVID-19 center for information, except if they believed it was an urgent health matter. This can explain the decrease in the total number of calls on Saturdays while the rate of calls transferred to the COVID-19 call center and the rate of paramedics dispatched for sampling both remained in the same trajectory. One can infer from this that the initial triage concerning COVID-19 made before transfer to the dedicated COVID-19 call center was done correctly.

MDA is required by law to be prepared for any occurrence of a natural or other type of disaster. For this reason, MDA is a dynamic and elastic organization with features that are based on organizational, human, and technological factors. The organizational factor is based on the method that: "what works in routine has a better chance of functioning during an emergency." The human factor is based on 2500 employees and 24,000 volunteers who are a major force multiplier especially during times of disaster. MDA volunteers undergo the same training as salaried staff and take part in all aspects of MDA activities, thereby staying up to date with medical and organizational protocols. During their volunteering, they gain extensive experience in triage, which prepares them for an active role in disaster response without any delay for training. The technological factor is based on an in-house information technology department which includes a programming unit. The telephony and command and control array are designed to be expandable to a capacity of at least 10 times that of routine activity and all systems are flexible as the programming department can add and update features immediately as needed [20]. This allows the ability to maintain routine functions in addition to responding adequately to a pandemic outbreak.

CONCLUSION

Maximizing EMS during a pandemic using dedicated phone triage along with dispatching paramedics to carry out home testing, may significantly distance infected patients from the public and the health care system. This can further minimize the spread of disease. An EMS organization should employ volunteers in their routine activities, as they will be prepared for response during times of disaster.

It seems that incorporating MDA from the beginning of the COVID-19 pandemic in Israel helped slow the spread of disease by enabling suspected patients to avoid hospitals and community clinics and by managing the treatment of mild cases of COVID-19 patients at home allowing hospitals to be used for severe cases.

While Israel is a relatively small country with a nationwide standardized EMS system, the same concepts presented here may apply to designated geographic regions, provinces, or individual states around the world.

Correspondence

Mr. R. Sonkin
Community Division, Magen David Adom, Tel Aviv 67062, Israel
email: romans@mda.org.il

References

1. World Health Organisation. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Situation Report 88. Geneva, 2020. [Available from https: //apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331685/nCoVsitrep01Apr2020-eng.pdf]. [Accessed 2 April 2020].
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-20.
3. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382 (16): 1564-7.

4. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9 (1): 29.
5. Litzman Y. The minister of health signs the people's health decree to expand the ministry's powers over the coronavirus. Jerusalem [Available from https: //www.health.gov.il/English/News_and_Events/Spokespersons_Messages/Pages/27012020_3.aspx]. [Accessed 2 April 2020].
6. Varghese M, Sasser S, Kellermann A, Lormand JD. Prehospital trauma care systems. Geneva, 2005. [Available from https://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/services/39162_oms_new.pdf]. [Accessed 2 April 2020].
7. Shine KI, Hill MN, Pope AM, Altevogt BM. Research priorities in emergency preparedness and response for public health systems: a letter report. Washington, DC: National Academies Press, 2008. [Available from https: //doi.org/10.17226/12136]. [Accessed 2 April 2020].
8. Al-Shaqsi S. Models of International Emergency Medical Service (EMS) Systems. *Oman Med J* 2010; 25 (4): 320-3.
9. Roudsari BS, Nathens AB, Cameron P, et al. International comparison of prehospital trauma care systems. *Injury* 2007; 38 (9): 993-1000.
10. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101623.
11. Khorram-Manesh A, Lennquist Montán K, Hedelin A, Kihlgren M, Örtenwall P. Prehospital triage, discrepancy in priority-setting between emergency medical dispatch centre and ambulance crews. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2011; 37 (1): 73-8.
12. Department of Communications, WHO Global. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Plan. Geneva, 2020. [Available from https: //www.who.int/publications/i/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus]. [Accessed 2 April 2020].
13. Mounier-Jack S, Coker RJ. How prepared is Europe for pandemic influenza? Analysis of national plans. *Lancet* 2006; 367 (9520): 1405-11.
14. Elmore JG. Wild DMG. Nelson HD. Katz DL. Investigation of epidemics. In: Jekel's Epidemiology, Biostatistics, Preventive Medicine, and Public Health. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020: 35-54.
15. Gershon RR, Vandelinde N, Magda LA, Pearson JM, Werner A, Prezant D. Evaluation of a pandemic preparedness training intervention of emergency medical services personnel. *Prehosp Disaster Med* 2009; 24 (6): 508-11.
16. Catlett CL, Jenkins JL, Millin MG. Role of emergency medical services in disaster response: resource document for the National Association of EMS Physicians position statement. *Prehosp Emerg Care* 2011; 15 (3): 420-5.
17. Biton L, Yagur-Kroll A. Israel in Numbers - 2019 Statistics. Jerusalem, 2019. [Available from https://www.cbs.gov.il/he/publications/DocLib/isr_in_n/isr_in_n19h.pdf]. [Accessed 2 April 2020].
18. Rosen B, Waitzberg R, Merkur S. Israel: Health System Review. *Health Syst Transit* 2015; 17 (6): 1-212.
19. Clarfield AM, Manor O, Nun GB, et al. Health and health care in Israel: an introduction. *Lancet* 2017; 389 (10088): 2503-13.
20. Dadon Z, Alpert EA, Jaffe E. Enhancing early response to out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2020; 38 (1): 155.
21. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 271-4.
22. Basson E. Israel Ministry of Health Press Release. Jerusalem, 2020. [Available from https://www.health.gov.il/English/Topics/Diseases/corona/Pages/press-release.aspx]. [Accessed 2 April 2020].
23. Jaffe E, Bin E. Israeli National Prehospital Emergency Medical Services Annual Report. Tel Aviv Jaffo, 2019. [Available from https://www.mdais.org/about/sikumshana]. [Accessed 2 April 2020].
24. World Health Organization. National capacities review tool for a novelcoronavirus. Geneva, 2020. [Available from https: //www.who.int/publications-detail/national-capacities-review-tool-for-a-novelcoronavirus]. [Accessed 2 April 2020].
25. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next?. *Lancet* 2020; 395 (10231): 1225-8.

Capsule

Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19

Zhang et al. analyzed clinical, molecular, and immunological data from 326 patients with confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection in Shanghai. The genomic sequences of SARS-CoV-2, assembled from 112 high-quality samples together with sequences in the Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) dataset, showed a stable evolution and suggested that there were two major lineages with differential exposure history during the early phase of the outbreak in Wuhan. Nevertheless, they exhibited similar virulence and clinical outcomes. Lymphocytopenia, especially reduced CD4+ and CD8+ T cell counts at hospital admission and was predictive of disease progression. High levels of interleukin (IL)-6 and IL-8 during treatment were observed in patients with severe or critical disease and correlated with decreased lymphocyte count. The determinants of disease severity seemed to stem mostly from host factors such as age and lymphocytopenia (and its associated cytokine storm), whereas viral genetic variation did not significantly affect outcomes.

Nature 2020; 583: 437
Eitan Israeli

A book must be an axe for the frozen sea inside of us.
Franz Kafka (1883–1924), Bohemian novelist and short-story writer, widely regarded as one of the major figures of 20th century literature

Impact of the COVID-19 Outbreak on Routine Obstetrical Management

Raanan Meyer MD[1,2,4]*, Gabriel Levin MD[3]*, Natav Hendin BSc[4] and Eldad Katorza MD[1,4]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, and [2]Borenstein Talpiot Medical Leadership Program, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[3]Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah–Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel
[4]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT **Background:** Channeling medical resources for coronavirus disease-2019 (COVID-19) management can potentially endanger routine healthcare practices. As a preventive measure, a department of obstetrics and gynecology in Israel constructed a separate, designated complex for its COVID-19-exposed patients.

Objectives: To evaluate the effect of the COVID-19 pandemic infection control measures on obstetric care in the obstetrical emergency department and delivery unit.

Methods: The authors collected data retrospectively from February 2020 to March 2020 and compared it to data of a parallel period in 2019.

Results: From 1 February 2020 to 28 March 2020, 3897 women were referred to the emergency department (ED), compared to 4067 the previous year. Mean duration of treatment until decision and referral indications did not differ between 2020 and 2019 (207 vs. 220 minutes, $P = 0.26$; urgent referrals 58.8% vs. 59.2%, $P = 0.83$). A per-week comparison showed a significant reduction in ED referrals only in the last week of the period (337 [2020] vs. 515 [2019], $P < 0.001$). The proportion of women admitted to the delivery unit in active labor was significantly higher in the last three weeks (39.1% vs. 28.2%, $P = 0.005$). During February and March 2020, 1666 women delivered, compared to 1654 during February and March 2019. The proportion of types and modes of delivery did not differ. In a per-week comparison, the number of deliveries did not differ (mean 208 vs. 206, $P = 0.88$).

Conclusions: With timely preparation and proper management, negative impact of COVID-19 can be reduced in obstetrical emergency departments.

IMAJ 2020; 22: 483–488

KEY WORDS: cesarean delivery, coronavirus disease-2019 (COVID-19), emergency department, infection prevention, neonatal outcome

* The first and second authors contributed equally to this study

Coronavirus disease-2019 (COVID-19), which is manifested by a highly contagious and infectious pneumonia, is a public health emergency of international concern [1-3]. The COVID-19 pandemic has greatly affected medical systems in countries worldwide, causing significant burden on healthcare systems, especially in countries that did not adopt strict public health outbreak response tactics such as isolation, quarantine, social distancing, and community containment [4]. Channeling medical resources for COVID-19 treatment and management can potentially endanger routine, life-saving, healthcare practice.

Obstetrics is a discipline requiring emergent management, especially in the setting of labor and delivery [5]. In Israel, hospitals are the sole place that provides obstetric services. Thus, the COVID-19 pandemic could adversely affect the treatment and management of healthy pregnant women attending maternity units.

Evidence is currently accumulating regarding the impact of the COVID-19 on infected pregnant women [6-8]. However, the impact of the COVID-19 pandemic on routine obstetrical care is still largely under-reported.

In order to provide optimal infection control without endangering the parturient population, our obstetrics and gynecology department was the first in Israel to construct a separate, geographically isolated, complex for its COVID-19-exposed patients.

We evaluated the effect of the COVID-19 pandemic infection control measures on obstetric care in the setting of the obstetrical emergency department (ED), and the short-term outcomes following hospitalization and delivery with regard to prevention measures.

PATIENTS AND METHODS

We conducted a cohort study between February and March 2020, the time period of the COVID-19 pandemic outbreak onset in Israel. The Sheba Medical Center, a tertiary, university affiliated hospital, is the largest hospital in the Middle East. Our department serves large, heavily populated urban and rural areas, and treats a heterogeneous population with over 10,000 deliveries per year.

We collected data from the obstetrical emergency department, hospitalization records, and delivery units.

We compared the 2-month period in 2020, the pandemic period, to a parallel period in 2019. We subsequently divided the periods into 8 weeks, which we compared week vs. week.

We collected the following data from the ED: number of ED referrals, referral indications, time duration spent in ED, discharge rate, delivery unit admission rate, and hospitalization rate. Deliv-

Table 1. Characteristics of deliveries and neonates from February to March for the years 2019 and 2020

Characteristics	2019	2020	*P* value
Deliveries, n	1654	1666	
Women			
Age (year)	32 ± 5.5	32 ± 5.2	0.96
Previous cesarean (%)	278 (16.8)	255 (15.3)	0.23
Multiple pregnancy (%)	142 (8.6)	118 (7.1)	0.10
Gestational age at delivery			
Gestational age, weeks§	40 1/7 ± 2 2/7	40 2/7 ± 2 2/7	0.26
Delivery < 34 weeks (%)	52 (3.1)	53 (3.2)	0.95
Delivery < 37 weeks (%)	189 (11.4)	177 (10.6)	0.46
Delivery > 41 weeks (%)	142 (8.6)	146 (8.8)	0.85
Intrapartum characteristics			
Intrapartum fever (%)	55 (3.3)	46 (2.8)	0.34
Spontaneous onset of labor (%)	715 (32.2)	684 (41.1)	0.20
Second stage of labor, minutes (%)	76 ± 77.1	80 ± 111.2	0.42
Mode of delivery			
Cesarean delivery (%)	463 (28.0)	491 (29.5)	0.33
Intrapartum cesarean delivery (%)	118 (7.1)	114 (6.8)	0.26
Operative vaginal delivery (%)	108 (6.5)	124 (7.5)	0.25
Neonatal outcome			
Birthweight, grams	3,117 ± 598	3,138 ± 604	0.30
Composite adverse neonatal outcome (%)*	117 (7.1)	96 (5.8)	0.12

Continuous variables are expressed as means ± standard deviation. Categorical variables are presented as n (%)
*A composite neonatal adverse outcome consisted of any of the following: stillbirth, neonatal death during the first 24 hours, mechanical ventilation during the first 24 hours, asphyxia, 5-minute Apgar score < 7, pH arterial cord blood < 7.0, neonatal intensive care unit admission
§Superscript refers to days/days (i.e., 2/7 means two days out of seven)

ery unit data collected included the number of deliveries, maternal characteristics (age and obstetrical history), pregnancy and delivery characteristics (number of fetuses, gestational age at delivery, intrapartum fever, mode of the onset of labor, length of the second stage of labor, and mode of delivery), and neonatal outcome (birth weight and a composite of adverse neonatal outcome).

Intrapartum fever was defined as body temperature of 38°C or higher, measured orally or rectally [9]. The composite neonatal adverse outcome consisted of any of the following: stillbirth, neonatal death during the first 24 hours, mechanical ventilation during the first 24 hours, asphyxia, 5-minute Apgar score < 7, pH arterial cord blood < 7.0, and neonatal intensive care unit admission.

STATISTICAL ANALYSIS

Patient characteristics are described as proportions for categorical variables and as means and standard deviations for continuous variables. Significance between groups was assessed by the Chi-square test and Fisher's exact test for categorical variables, and the Mann-Whitney U test, a non-parametric test for continuous variables without a normal distribution. A 2-sided *P* value < 0.05 indicated statistical significance. Statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics software, version 24 (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

ETHICS APPROVAL

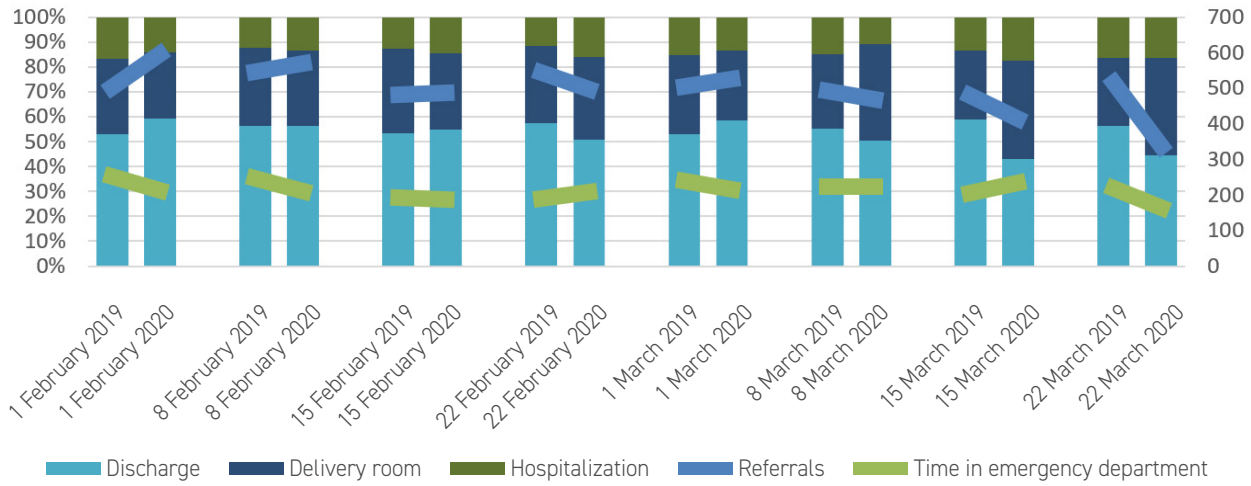
Institutional review board approval was obtained for this study (7068-20-SMC, 03/30/2020).

RESULTS

EMERGENCY DEPARTMENT

From February to March 2020, 3897 women were referred to the ED, compared to 4067 women in the previous year [Table 1, Figure 1]. The mean duration of treatment until decision and referral indications did not differ between 2020 and 2019 (207 vs. 220 minutes, $P = 0.26$; urgent referrals: 58.8% vs. 59.2%, $P = 0.83$). The per-week comparison showed a significant reduction in ED referrals only in the last week of the period [337 (2020) vs. 515 (2019), $P < 0.001$] [Figure 1]. The proportion of women admitted to the delivery unit in active labor was significantly

Figure 1. Obstetric emergency department referrals



ED = emergency department

The columns represent the 100% percent of women attending the emergency department. The three colors in the columns represent the relative proportion of the next referral- hospitalization, delivery room or discharge. The "referrals" (light blue) and "time in ED" lines represent the absolute number of cases in each week described in 2019, and the trend when compared to the parallel period in 2020

Table 2. Characteristics of deliveries and neonates in February and March 2020, compared to February and March 2020, stratified by weeks

Characteristic	1 February 2019	1 February 2020	P value	8 February 2019	8 February 2020	*P* value
Deliveries, n	211	222	NS	252	225	NS
Spontaneous onset of labor (%)	44.5	42.8	NS	43.7	42.7	NS
Intrapartum fever (%)	6.6	5.4	NS	3.2	2.2	NS
Second stage of labor, minutes	79	68	NS	69	84	NS
Delivery < 34 weeks (%)	1.9	0.9	NS	4.0	4.0	NS
Delivery < 37 weeks (%)	14.2	9.9	NS	12.7	13.8	NS
Delivery > 41 weeks (%)	7.1	11.3	NS	10.3	8.4	NS
NVD (%)	64.5	59	NS	63.1	67.1	NS
OVD (%)	8.0	7.7	NS	7.9	7.1	NS
CD (%)	27.5	33.3	NS	29.0	25.8	NS
Birth weight (g)	3093	3174	NS	3105	3086	NS
Composite neonatal* (%)	6.6	3.6	NS	6.7	8.0	NS

higher in the last three weeks (39.1% vs. 28.2%, $P = 0.005$), and the rate of discharge was inversely correlated (45.8% vs. 56.7%, $P = 0.01$).

DELIVERY UNIT

In February and March 2020, 1666 women delivered, compared to 1654 in February and March 2019 [Table 1]. The proportions of spontaneous onset of labor, trials of labor, preterm delivery, post full-term deliveries, operative vaginal delivery, and cesarean deliveries did not differ between the periods. The duration of the second stage of labor did not differ either. A trend was observed toward a lower rate of composite adverse neonatal outcomes in 2020 compared to 2019 (5.8% vs. 7.1%, $P = 0.08$). In the per-week comparison, the number of deliveries did not differ between the periods (mean 208 vs. 206, $P = 0.88$) [Table 2].

DISCUSSION

In this study of the current COVID-19 pandemic versus the parallel period in the previous year, we report a similar rate of ED re-

Characteristic	15 February 2019	15 February 2020	P value	22 February 2019	22 February 2020	*P* value
Deliveries, n	174	207	NS	223	209	NS
Spontaneous onset of labor (%)	43.7	36.7	NS	52.5	40.7	0.01
Intrapartum fever (%)	5.7	1.4	0.02	1.8	1.4	NS
Second stage of labor, minutes	64	68	NS	66	102	NS
Delivery < 34 weeks (%)	3.4	2.4	NS	3.1	3.3	NS
Delivery < 37 weeks (%)	12.6	8.7	NS	13.9	8.6	NS
Delivery > 41 weeks (%)	6.3	7.2	NS	8.5	7.2	NS
NVD (%)	70.1	59.4	NS	69.5	60.7	NS
OVD (%)	2.3	9.7	0.02	7.6	5.3	NS
CD (%)	27.6	30.9	NS	22.9	34.0	0.01
Birth weight (g)	3074	3130	NS	3122	3145	NS
Composite neonatal* (%)	10.3	4.8	0.04	6.3	7.7	NS

Characteristic	1 March 2019	1 March 2020	P value	8 March 2019	8 March 2020	*P* value
Deliveries, n	217	192	NS	192	211	NS
Spontaneous onset of labor (%)	41.5	39.6	NS	41.1	48.3	NS
Intrapartum fever (%)	3.2	3.6	NS	1.6	1.4	NS
Second stage of labor, minutes	75	83	NS	87	73	NS
Delivery < 34 weeks (%)	4.6	3.1	NS	2.6	4.3	NS
Delivery < 37 weeks (%)	10.1	11.5	NS	8.3	8.5	NS
Delivery > 41 weeks (%)	9.7	7.8	NS	7.8	10.4	NS
NVD (%)	68.2	63	NS	63	71.6	NS
OVD (%)	5.5	4.7	NS	5.7	5.2	NS
CD (%)	26.3	32.3	NS	31.3	23.2	NS
Birth weight (g)	3100	3140	NS	3151	3174	NS
Composite neonatal* (%)	8.3	5.2	NS	6.8	5.2	NS

Characteristic	15 March 2019	15 March 2020	P value	22 March 2019	22 March 2020	*P* value
Deliveries, n	194	222	NS	191	178	NS
Spontaneous onset of labor (%)	36.6	36.0	NS	40.8	41.6	NS
Intrapartum fever (%)	2.6	4.5	NS	2.1	1.7	NS
Second stage of labor, minutes	92	83	NS	75	81	NS
Delivery < 34 weeks (%)	2.1	2.3	NS	3.1	5.6	NS
Delivery < 37 weeks (%)	9.8	9.9	NS	8.9	14.6	NS
Delivery > 41 weeks (%)	6.2	9.5	NS	12.0	7.9	NS
NVD (%)	65	59.9	NS	60.7	64.1	NS
OVD (%)	5.6	10.4	NS	8.4	9.5	NS
CD (%)	29.4	29.7	NS	30.9	26.4	NS
Birth weight (g)	3113	3140	NS	3179	3113	NS
Composite neonatal* (%)	5.2	5.9	NS	6.8	5.6	NS

CD = cesarean delivery, NS = non significant, NVD = normal vaginal delivery, OVD = operative vaginal delivery
A composite neonatal adverse outcome consisted of any of the following: stillbirth, neonatal death during the first 24 hours, mechanical ventilation during the first 24 hours, asphyxia, 5-minute Apgar score < 7, pH arterial cord blood < 7.0, neonatal intensive care unit admission

ferrals and deliveries, and similar delivery and perinatal outcomes.

Pregnant women traditionally deliver in hospitals. During pandemics, an important area of concern is the implementation of infection control practices in delivery units, with emphasis on the best practices to keep healthy pregnant and postpartum women and newborns from being exposed to infected individuals [10].

Patients' fear of seeking hospital-based care may be an important determinant of hospital services utilization during a pandemic outbreak [11]. Thus, a hospital's level of preparedness for pandemics may play a central role in a woman's decision to attend it.

The first COVID-19 confirmed infection in Israel occurred on 27 February 2020. However, Sheba Medical Center was the first Israeli hospital to construct a specifically designated, geographically isolated complex for COVID-19-exposed patients, more than 2 weeks prior to the first confirmed infection. On 20 February, the first Israelis exposed to COVID-19 were hospitalized in this complex. Subsequently, our department was the first department of obstetrics and gynecology in Israel to construct a separate, designated complex for its COVID-19-exposed patients. This complex was constructed to provide all obstetrical and gynecological treatment and management facilities, including a fully equipped ED, delivery unit, operating rooms, and hospitalizations rooms. Women suspected with COVID-19 infection were first identified at a triage ward at the department's entrance. These women were subsequently referred to the designated complex for further treatment. The measures undertaken in our hospital, aimed at providing optimal isolation and separation of healthy population and COVID-19 suspected individuals, were widely reported over television broadcasts in Israel.

Our results, indicating similar ED number of referrals between 2020 and 2019, suggest that the measures taken to provide isolation accessibility at our hospital reassured the parturient population to attend it, despite increasing restrictions on mobility imposed by the government.

The World Health Organization advised parents to consider reducing prenatal clinic visits to a minimum during the pandemic influenza A [12]. Turrentine et al. described a drive-through prenatal care model to reduce the number of in-person prenatal visits during the COVID-19 outbreak [13].

Current data regarding hospital referrals rate during the COVID-19 from other medical centers are still lacking. However, a study on the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) outbreak has found a significant decrease in the number of hospital admission rate during this period [11]. This contrasts our results, but evidently does not represent exactly the same population.

We did observe a decrease in the number of referrals in the final week of the study period, probably due to further enforcement of lockdown. This finding corresponds with the observation that a higher proportion of women were admitted to the delivery unit and a lower proportion of women were discharged home in the final weeks of the period, and to the decreased time spent in the ED during the final week of the period.

We did not observe a significant difference in delivery or neonatal outcomes between the 2020 and 2019 periods, nor on a week-per-week stratification. This is an important point to underline, as burnout and exhaustion of obstetrical staff imposed by physical strain of personal protection equipment, physical isolation and long shift hours might impact medical staff and result in decreased relational skills, an impairment of empathic skills and a negative or hasty approach [14,15]. However, the radical shift in working practice characteristics during the outbreak did not result in a difference in obstetrical outcome.

Following professional recommendations and guidelines to reduce elective and ambulatory antenatal care to a minimum [15,16] during the study period in 2020, the hospital's ambulatory activity was reduced, and medical staff was allocated to provide care for urgent cases. Nevertheless, as our results demonstrate, we have managed to keep our obstetrical care in routine standard.

LIMITATIONS

First, our study's comparison to retrospective data from the previous year may increase the risk of bias inherent to such investigations. Second, we could not obtain data of referral rates from other medical centers in our area, limiting our ability to infer conclusions from our number of ED referrals. Third, the limited period of time evaluated in our study might under represent the actual impact of the current outbreak on obstetrical care in our center.

The main strength of our study is the relatively large cohort of patients and deliveries in a short period. Second, the meticulous data collection and the stratification of the period to weeks allowed optimization of our study results.

CONCLUSIONS

With timely preparation and proper management, negative impact of the COVID-19 outbreak on obstetrical emergency departments and delivery units can be reduced. Our results can aid in better decision management in the current and future infection outbreaks.

Correspondence

Dr. R. Meyer
Dept. of Obstetrics and Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel
Phone: (972-3) 530-2882
email: raananmeir@gmail.com

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
2. Nelson LM, Simard JF, Oluyomi A, et al. US public concerns about the COVID-19

pandemic from results of a survey given via social media. *JAMA Intern Med* 2020; 180 (7): 1020-2.

3. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: responding to a rapidly evolving situation. *Obstet Gynecol* 2020; 135 (5): 999-1002.
4. 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; 10.1001/jama.2020.2648.
5. Weber Lebrun EE, Moawad NS, Rosenberg EI, et al. COVID-19 pandemic: staged management of surgical services for gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223 (1): 85.e1-85.e19.
6. Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 395 (10229): 1038] [published correction appears in *Lancet* 2020; 395 (10229): 1038]. *Lancet* 2020; 395 (10226): 809-15.
7. Iqbal SN, Overcash R, Mokhtari N, et al. An uncomplicated delivery in a patient with COVID-19 in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382 (16): e34.
8. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223 (1): 36-41.
9. Practice CoO. Committee Opinion No. 712: Intrapartum management of intraamniotic infection. *Obstet Gynecol* 2017; 130 (2): e95-e101.
10. Williams JL, Mersereau PW, Ruch-Ross H, Zapata LB, Ruhl C. Influenza infection control practices in labor and delivery units during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2013; 42 (5): 527-40.
11. Schull MJ, Stukel TA, Vermeulen MJ, et al. Effect of widespread restrictions on the use of hospital services during an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *CMAJ* 2007; 176 (13): 1827-32.
12. World Health Organization. Pregnancy and pandemic influenza A (H1N1) 2009: information for programme managers and clinicians. 2010 Jul [Available from http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidance_pregnancy.pdf]. [Accessed 10 May 2020].
13. Turrentine M, Ramirez M, Monga M, et al. Rapid deployment of a drive-through prenatal care model in response to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Obstet Gynecol* 2020; 136 (1): 29-32.
14. Ravaldi C, Levi M, Angeli E, et al. Stillbirth and perinatal care: are professionals trained to address parents' needs? *Midwifery* 2018; 64: 53-9.
15. Wilson AN, Ravaldi C, Scoullar MJL, et al. Caring for the carers: ensuring the provision of quality maternity care during a global pandemic. *Women Birth* 2020; S1871-5192 (20) 30212-2.
16. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID 19) in *Pregnancy* Guidance. In: United Kingdom: 2020. [Available from https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-18-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf]. [Accessed 10 May 2020].

Capsule

Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets

Bojkova and co-authors identified the host cell pathways that are modulated by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and showed that inhibition of these pathways prevents viral replication in human cells. The authors established a human cell-culture model for infection with a clinical isolate of SARS-CoV-2. Using this cell-culture system, they determined the infection profile of SARS-CoV-2 by translatome and proteome proteomics at different times after infection. These analyses revealed that SARS-CoV-2 reshapes central cellular pathways such as translation, splicing, carbon metabolism, protein homeostasis (proteostasis) and nucleic acid metabolism. Small-molecule inhibitors that target these pathways prevented viral replication in cells. These results reveal the cellular infection profile of SARS-CoV-2 and have enabled the identification of drugs that inhibit viral replication. The authors anticipate that the results will guide efforts to understand the molecular mechanisms that underlie the modulation of host cells after infection with SARS-CoV-2. Furthermore, the findings provide insights for the development of therapies for the treatment of COVID-19.

Nature 2020; 583: 469
Eitan Israeli

Capsule

Global prospects for COVID-19 control

Lower income countries have recognized the potential impact of coronavirus disease-2019 (COVID-19) from observing ongoing epidemics. Many have intervened quickly and early with measures to slow viral transmission, which may partly explain the low rates observed so far in these countries. **Walker** et al. calibrated a global model with country-specific data. Despite the potentially protective effects of younger demographics, the closer intergenerational contact, limitations on health care facilities, and frequency of co-morbidities in lower income countries require sustained non-pharmaceutical interventions (NPIs) to avoid overwhelming healthcare capacity. As a result of strict NPIs, the protective effects of immunity will be reduced, and it will be important to improve testing capacity. Ensuring equitable provision of oxygen and—when they are ready—pharmaceutical interventions should be a global priority.

Science 2020; 369: 413
Eitan Israeli

Electronic Distance Learning of Pre-clinical Studies During the COVID-19 Pandemic: A Preliminary Study of Medical Student Responses and Potential Future Impact

Yoram Sandhaus MD[1], Talma Kushnir PhD[1,2] and Shai Ashkenazi MD[1]

[1]Medical Education, Adelson School of Medicine and [2]Department of Psychology, Ariel University, Israel

ABSTRACT **Background:** Social distancing, implemented to decrease the spread of coronavirus disease-2019 (COVID-19), forced major changes in medical practices, including an abrupt transition from face-to-face to remote patient care. Pre-clinical medical studies were concomitantly switched to electronic distance learning.

Objectives: To explore potential implications of COVID-19 on future pre-clinical medical studies.

Methods: We examined responses of pre-clinical medical students to the remote electronic learning in terms of quality of and satisfaction with teaching and technical support, attendance to classes, and the desire to continue electronic learning in the post-epidemic era. A survey of responses from first-year students at the Adelson School of Medicine was conducted. To optimize the reliability of the survey, a single research assistant conducted telephone interviews with each student, using a structured questionnaire concerning aspects of participation and satisfaction with teaching and with technical components of the remote electronic learning.

Results: With 100% response rate, the students reported high satisfaction with the electronic learning regarding its quality, online interactions, instructions given, technical assistance, and availability of recording for future studies. Most of the students (68.6%) noted a preference to continue > 90% of the learning online in the post-outbreak era. A high level of overall satisfaction and a low rate of technical problems during electronic learning were significantly correlated with the desire to continue online learning ($P < 0.01$).

Conclusions: The high satisfaction and the positive experience with the electronic distance learning imposed by the COVID-19 epidemic implied a successful transition and might induce future changes in pre-clinical medical studies.

IMAJ 2020; 22: 489–493

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), medical education, medical students, electronic learning

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) is caused by an infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), which crossed the species barrier, leading to significant morbidity and mortality worldwide [1-3], including in Israel [4,5]. Since a vaccine against the infection is not yet available, personal hygiene measures, quarantine, and social distancing have been implemented in an attempt to decrease the spread of the epidemic [3,6]. These preventive measures forced major changes in our practice of medicine in hospitals and in the community [7,8]. Transition from the traditional face-to-face medical care to remote medicine has occurred abruptly, using video conferencing, audio conferencing, tele-health services, and other digital methods such as smart mobile phone-based applications (e.g., WhatsApp Messenger, WhatsApp, Inc.) and advanced technological infrastructures for remote examination and diagnosis (e.g., Tyto Care home kits, TytoCare Ltd.) [9,10].

In addition to its effects on patient care, the COVID-19 outbreak has had a major impact on pre-clinical and clinical medical education [11]. Quarantine and social distancing precluded students from gathering in lecture halls or even in small-group rooms. Pre-clinical medical studies are mostly based on frontal lectures, complemented by exercises, laboratory experience, and anatomic dissections. These had to be disrupted promptly with a quick transition of the entire pre-clinical curriculum to a mode of distance learning, which is defined as a, "form of learning in which the main elements include physical separation of teachers and students during instruction and the use of various technologies to facilitate student-teacher and student-student communication" [12]. It is important to explore whether the actual revolution in pre-clinical studies that has been imposed on medical educators and students may influence the future of pre-clinical medical education.

The aims of the present study were to examine the responses of the medical students to the remote electronic learning methods and tools in terms of satisfaction with perceived quality of teaching, technical assistance, and training, as well as their relationship to attendance and active participation. In addition, we explored the potential implications of COVID-19 on the structure of pre-clinical medical studies in the future. To this end,

we examined the extent that the students expressed a desire to continue with electronic learning in the post-epidemic era.

METHODS

STUDY SETTING

The academic year at the Adelson School of Medicine at Ariel University started on 27 October 2019. During the first semester, formal lectures constituted approximately 70% of the curriculum and were complemented by small-group exercises, small-group interactive teaching and exercising of communication skills in our simulation center, and anatomic dissections. The opening day of the second semester was scheduled for 12 March 2020. However, due to the measures of quarantine and social distancing imposed by the COVID-19 outbreak, the opening was postponed. Intensive instructions/training of the lecturers and students on electronic distance learning were conducted, and the semester opened on 15 March 2020 with online distance learning.

ELECTRONIC TEACHING DURING THE COVID-19 EPIDEMIC

Teaching was switched to an online electronic format using mainly the Zoom Video Communications platform [13]. The platform enables the adoption of prepared presentations, mainly using Microsoft PowerPoint software (Microsoft Corp, Richmond, CA, USA). The learning options included online interactive lecturer-student and student-student communications via computer audio and video, written chats, polls, electronic division rooms, and recordings of all video, audio, and chat correspondence. Unlimited future viewing of sessions was possible. All formal curriculum–including lectures of the courses in anatomy, embryology, neuroanatomy, pathology, physiology, medical education, ethics and law, clinical epidemiology, clinical microbiology, and clinical immunology–were delivered by electronic distance learning throughout the semester. On 15 May, eight weeks after the semester opening, teaching in groups of 15 students in the university was allowed by the Ministry of Health and the Committee for Higher Education, with adherence to face masks and personal hygiene measures. From that day, complementary teaching of concentrated small-group anatomic dissections was performed.

STUDENT SURVEYS

A survey of the responses of the first-year students to the remote electronic learning was conducted toward the end of the second semester. To increase the reliability of the survey, a single research assistant conducted telephone interviews with each of the 70 students, using a structured questionnaire. The response rate was 100%. The research assistant recorded student responses anonymously using Microsoft Excel (Version 97–2003) software (Microsoft Corp, Richmond, CA, USA). The study was approved by the ethics committee at Ariel University.

To prevent any possible identification of the students, personal questions (gender, family status, number of children) were not asked. The study questionnaire contained 12 questions, related to the following five categories:

- **Satisfaction with electronic learning:** This category included six questions concerning overall satisfaction; including satisfaction with the quality of teaching, the technical instruction and assistance given prior to and during the semester, interactions with the lecturers, and the availability of recorded lectures. The responses to each question were rated on a 5-point Likert-type scale ranging from 1 (very low) to 5 (very high).
- **Technical difficulties:** One question rated the frequency of technical difficulties on a 5-point Likert-type scale ranging from 1 (never) to 5 (in all lectures).
- **Attendance and active participation in online lectures:** Three questions rated the percent of online lectures in which the student participated synchronically, interacted actively with the lecturers by asking/answering questions, and viewed the recorded presentations on his/her free time. For each question, five possible responses were offered: 0–29%, 30–49%, 50–69%, 70–90%, and > 90%.
- **Expected attendance in planned frontal lectures:** One question rated the percent of frontal lectures the student might have attended had the pandemic not occurred during the second semester. Five possible responses were offered: 0–29%, 30–49%, 50–69%, 70–90%, and > 90%.
- **Desire for distance learning in the future:** One question rated the student's desire to continue distance electronic learning in the post-epidemic era, when no social distancing is required. Five possible responses were offered: > 90%, 50–90%, 10–49%, < 10%, and 0.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics software, version 24 (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA). To identify the various facets of satisfaction and technical factors associated with the extent of the student desire to continue electronic learning in the future, we assessed the bivariate associations (Spearman's Rho) between the responses to 'desire to continue' and responses to the six questions on student satisfaction, as well as the questions on technical problems/malfunctions. Notably, the responses to the question on the desire to continue online learning were not normally distributed; 68.6% of the students preferring that most future lectures would be delivered online [Figure 1]. Therefore, we divided the sample into two groups representing: 1 = a high desire for future online learning (all those choosing that > 90% of classes be continued with electronic learning, n=48); and 2 = a moderate or low desire (all students checking any of the other responses, n=22). A series of Mann-Whitney U tests were performed to compare responses to the other questions between the two groups.

RESULTS

STUDENT SATISFACTION WITH THE ELECTRONIC DISTANCE LEARNING

The students reported a high level of satisfaction with the electronic learning [Table 1]. The vast majority (88.6%) rated their overall satisfaction as high or very high, and none graded it as low or very low. The quality of teaching was graded as high/very high by 85.7%, with no grading as very low. The instructions/training and the technical assistance given were also graded high/very high by 87.2% and 91.5% of the students, respectively. Despite the mode of distance learning, the quality of online interactions with the lecturers was perceived as high/very high by 65.7%. The availability of recording was generally graded as high or very high (51.4%), and as low and very low by only 17.1% and 0%, respectively [Table 1]. As the survey did not include personal questions, we could not study the influence of gender or family status on satisfaction or on other parameters.

TECHNICAL DIFFICULTIES

Technical difficulties were uncommon: 61.5% of the students encountered difficulties in less than half of the lectures, and only 8.6% had frequent difficulties [details are shown in Table 2].

STUDENT PARTICIPATION IN ELECTRONIC DISTANCE LEARNING

The online electronic lectures were well-attended in real-time: the mean attendance rate was 68.0% of the lectures, with 67.1% attending > 70% of the lectures and approximately one-quarter attending < 50% of the lectures [Table 2]. The attendance rate at the electronic lectures was similar to the 74% attendance that the students stated as their expected attendance in the initially planned formal lectures. However, active participation by asking/answering questions was much lower: only 17.1% were active in > 70% of the lectures, while the majority (64.3%) were active in < 30% of the online lectures. The mean active participation was 26.0%.

Figure 1. The percent of lectures that the students would prefer to have as electronic distance learning after the COVID-19 period, when no social distancing is required (data are presented as the percent of students)

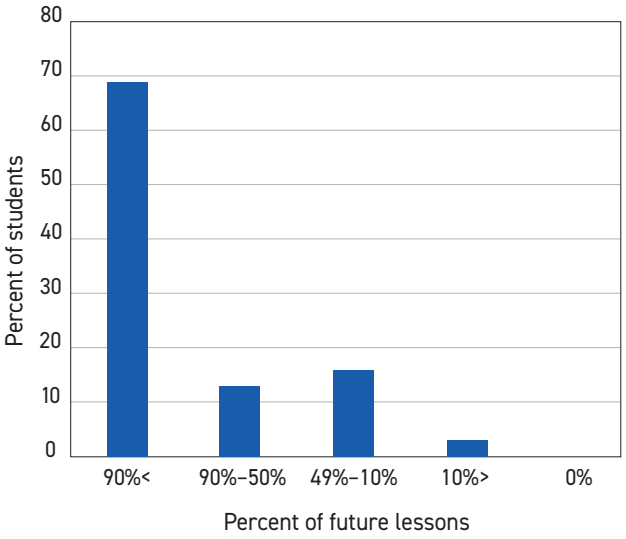


Table 1. Student satisfaction with the electronic learning

Facet of satisfaction	Very high n (%)	High n (%)	Moderate n (%)	Low n (%)	Very low n (%)
Overall satisfaction	23 (32.9%)	39 (55.7%)	8 (11.4%)	0	0
Quality of teaching	17 (24.3%)	43 (61.4%)	9 (12.9%)	1 (1.4%)	0
Instructions/training given	51 (72.9%)	10 (14.3%)	7 (10.0%)	2 (2.9%)	0
Technical assistance	44 (62.9%)	20 (28.6%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)	0
Interaction with lecturers	21 (30.0%)	25 (35.7%)	18 (26.0%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)
Availability of recording	15 (21.4%)	21 (30.0%)	22 (31.5%)	12 (17.1%)	0

Table 2. Student participation in electronic learning

Type of participation	> 90% of lectures n (%)	70–90% of lectures n (%)	50–69% of lectures n (%)	30–49% of lectures n (%)	< 30% of lectures n (%)
Online real-time participation	28 (40.0%)	19 (27.1%)	5 (7.1%)	7 (10.0%)	11 (15.7%)
Active participation*	4 (5.7%)	8 (11.4%)	6 (8.6%)	7 (10.0%)	45 (64.3%)
Faced technical difficulties	0	6 (5.6%)	21 (30.0%)	29 (41.4%)	14 (20.1%)
Viewed recording	8 (11.4%)	7 (10.0%)	17 (24.3%)	12 (17.1%)	26 (37.1%)

*Asking/answering questions

Among those who attended the lectures synchronically, the mean rate of viewing the recordings for further learning was 41.0%; only 45.7% of the students viewed > 50% of the recorded lectures [Table 2].

STUDENT DESIRE FOR FUTURE ELECTRONIC LEARNING

The majority of the students preferred to continue most of the learning online even after cessation of the need for social distancing [Figure 1]. More than two-thirds (68.6%) expressed a desire to have > 90% of the future lectures presented electronically. Only 2.9% responded that they would like to have < 10% of the lectures as electronic and none preferred to have the previous schedule of only formal in-class lectures.

FACTORS ASSOCIATED WITH THE DESIRE FOR FUTURE ELECTRONIC LEARNING

Two factors included in the questionnaire were found to be strongly associated with the choice to continue online learning in the future: a high score of overall satisfaction with the electronic learning ($r_s = 0.54$, $P < 0.01$) and low rate of technical difficulties/malfunctions during the lectures (negative association; $r_s = -0.37$, $P < 0.01$). Similarly, the results of Mann-Whitney U tests showed that students who preferred to continue mostly online had significantly higher levels of overall satisfaction (mean 4.44 ± 0.54) than the other students (mean 3.73 ± 0.55, $Z = 4.25$, $P < 0.001$). Furthermore, students who preferred to continue mostly online also experienced technical problems less often (mean 2.04 ± 0.80) than the other students (mean 2.77 ± 0.87, $Z = -3.05$, $P < 0.002$). Thus, the higher the level of overall satisfaction and the lower the number of technical problems, the stronger was the expressed wish to continue online learning in the post-outbreak era.

DISCUSSION

The present study presents new indirect outcomes of the COVID-19 pandemic, namely, its profound influence on the delivery of pre-clinical medical studies and the perceptions of medical students to the switch to online learning. A main finding is the high level of student satisfaction with the quality of electronic learning and with the ability to communicate with the lecturers in this type of educational delivery. The overall satisfaction was very high as well. This finding is probably related in part to the convenient accessibility to the electronic lectures from diverse geographical locations, including residences, which has been shown to be important to today's health professional students [11,14,15]. The students in the current survey stated that their attendance online in the electronic lectures was similar to the attendance they had expected in frontal lectures. However, the availability of the recorded lectures for future viewing, especially during examination times, with flexibility of time and location, was shown to be very relevant to the students [14,15].

We also found a very high level of student satisfaction with the instruction, training, and technical assistance given. Due to the latter, technical difficulties during the electronic learning were uncommon. This achievement is impressive, since the situation was very challenging, as the new COVID-19 outbreak imposed an immediate need for change with only a few days available for preparations. The explanation probably lies with the advanced electronic platforms for remote communications that have been already available, as well as the preparedness of medical students to such a change. Previous studies, predating the COVID-19 pandemic, have shown positive attitudes of most students in the medical field toward electronic learning: 79% desired to include electronic courses in the curriculum and 76% had already used web-based digital learning resources that have been developed by other institutions [14,16,17].

Although abruptly imposed by the COVID-19 outbreak, our survey shows that the vast majority of the students indicated a preference for a high proportion of the future pre-clerkship teaching to be implemented by electronic distance learning. Furthermore, none of the students elected to stop electronic learning after the current outbreak ends. The response is in concert with previous observations, unrelated to the current outbreak, on the positive attitude of students regarding electronic learning [11,14]. This attitude may be particularly relevant to "Generation Z" (born between 1965 and 1980) or "Millennials (born between 1980 and 2000) who tend to be technology-oriented and very practical [14,18,19]. The preference for electronic learning in the future was, however, correlated in the present study with the high satisfaction level and low-rate of technical difficulties associated with the distance learning during the COVID-19 outbreak.

It seems that the change imposed by the coronavirus outbreak actually accelerated an ongoing process lasting for more than a decade [11,17]. Most medical schools have been engaged in reforming medical education by reducing frontal lectures and increasing self-directed and asynchronous electronic learning ("anytime/anywhere"), while implementing technologies and simulations to partially replace anatomy dissections and laboratory experience [11,14,20]. Encouraging findings have shown that electronic learning can facilitate student performance [11,20], physician knowledge [21,22], and diagnostic confidence [23]. It seems that the implementation of technology in medical education, if done wisely, can in some respects improve learning outcomes of students, with concomitant reduction of costs [11,18]. In many ways, this is a cornerstone in shaping medical schools of the future [11,24,25].

THE FUTURE

What does the future hold? Based on our findings, the prompt major change in pre-clinical medical studies imposed by the COVID-19 epidemic might have a lasting effect on future medical education and actually facilitate ongoing trends [11].

We, medical educators, need to carefully analyze the consequences of the current changes in medical education and elucidate their benefits and disadvantages to adopt electronic teaching, with the appropriate amount and type. For this end, preparations and staff education are needed, as we may be confronted with additional unprecedented events in which quarantines and social distancing may be required. The effects of the COVID-19 pandemic are obviously beyond the scope of medical education, with the vast influences on diverse aspects of patient care [7-10], as have occurred in previous outbreaks and disasters [11].

LIMITATIONS

Our study has several imitations. First, we performed a survey of student perceptions, not an objective evaluation of the quality of the imposed electronic learning. Our intention was to conduct a short-time preliminary assessment that is crucial for near-future planning. Quality outcome evaluation and the impact on knowledge could not be determined in this short period and are beyond the scope of the present study. These issues should be investigated in further complementary investigations. The study group was relatively small but seemed adequate for a preliminary report. The strengths include the method for collecting the data (interviews by a single research assistant rather than by completing a self-reporting questionnaire), which ensured 100% compliance and minimized missing values, and a real-time evaluation that reduced memory biases.

CONCLUSIONS

The fast and successful switch to remote online learning enabled the medical school to overcome the severe and long-lasting disruption caused by the need for social distancing. The present study documents high student satisfaction with the quality of electronic distance learning during the COVID-19 epidemic, including the instructions/training given, technical assistance, and low rates of technical malfunctions, which is translated to a very high desire to continue, to some extent, electronic learning after the outbreak ends. The changes in pre-clinical medical studies imposed by the outbreak might affect future medical education.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the medical students at Adelson School of Medicine for their participation in the survey and for their thoughtful response to the interviews and Idit Kleinerman for conducting the interviews

Correspondence

Dr. S. Ashkenazi
Adelson School of Medicine, Ariel University, Ariel 40700 Israel
Phone: (972-3) 645-3139
Fax: (972-3) 932-6075
email: shaias@ariel.ac.il

References

1. 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; 395: 1054-62.
2. Wang G, Jin X. The progress of 2019 novel coronavirus event in China. *J Med Virol* 2020; 92: 468-72.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. [Available from https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports]. [Accessed June 2020].
4. Segal G, Mevorach D, Elis A, et al. Clinical insights and management recommendations for COVID-19 patients hospitalized in internal medicine departments: recommendations by the corona department heads in Israel. *IMAJ* 2020; 22 (5): 273-5.
5. Itelman E, Wasserrstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 269-72.
6. Soo RJJ, Chiew CJ, Ma S, Pung R, Lee V. Decreased influenza incidence under COVID-19 control measures, Singapore. *Emerg Infect Dis* 2020; 26 (8): 1933-5.
7. Keesara S, Jonas A, Schulman K. COVID-19 and health care's digital revolution. *New Eng J Med* 2020; 382 (23): e82.
8. Asayag N, Skliar A, Rozental L, et al. Eliminating the sterility of a patient-doctor relationship during the corona era. *IMAJ* 2020; 22 (6): 342.
9. So A. Review: TytoCare TytoHome Medical Kit [Available from https://www.wired.com/review/tytocare-tytohome/]. [Accessed June 2020].
10. Department of Health and Human Services. Notification of enforcement discretion for telehealth remote communications during the COVID-19 nationwide public health emergency. [Available from https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/special-topics/emergency-preparedness/notification-enforcement-discretion-telehealth/index.html. opens in new tab]. [Accessed June 2020].
11. Rose S. Medical student education in the time of COVID-19. *JAMA* 2020; 10.1001/jama.2020.5227.
12. Simonson M. Distance learning [Available from https://www.britannica.com/topic/distance-learning]. [Accessed June 2020].
13. Zoom video conferencing software. Zoom Video Communications, Inc. [Available from https://zoom.us/].
14. Gupta B, White DA, Walmsley AD. The attitudes of undergraduate students and staff to the use of electronic learning. *Brit Dental J* 2004; 196: 487-92.
15. Maloney S, Chamberlain M, Morrison S, et al. Health professional learner attitudes and use of digital learning resources. *J Med Internet Res* 2013;15(1):e7.
16. Scott K, Morris A, Marais B. Medical student use of digital learning resources. *Clin Teach* 2018; 15: 29-33.
17. Baldwin A, Webb R, Gainsborough N, et al. Provision of electronic learning resources by UK medical schools for final year students. *Med Teach* 2011; 33: 325-7.
18. Alvi S. Marrying digital and analog with generation Z: confronting the moral panic of digital learning in late modern society. *Stu Health Technol Inform* 2018; 256: 444-53.
19. Waljee JF, Chopra V. Mentoring Millennials. *JAMA* 2020; 323: 1716-7.
20. Healy DG, Fleming FJ, Gilhooley D, et al. Electronic learning can facilitate student performance in undergraduate surgical education: a prospective observational study. *BMC Medical Edu* 2005; 5: 23.
21. Soleimanpour M, Rahmani F, Golzari MN, et al. Comparison of electronic learning versus lecture-based learning in improving emergency medicine residents' knowledge about mild induced hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Pain Med* 2017; 7: e57821.
22. Rasmussen E, Goddard AG, Bayer Dk, et al. Use of electronic learning modules can improve medical trainee knowledge regarding anaphylaxis diagnosis and treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 295-6.
23. Wilkel DJ, Brantner P, Lutz J, et al. Gamification of electronic learning in radiology education to improve diagnostic confidence and reduce error rates. *AM J Roentgenol* 2020; 214: 618-23.
24. Skochelak SE, Stack SJ. Creating the Medical Schools of the Future. *Acad Med* 2017; 92 (1): 16-19.
25. Uijtdehaage SH, Dennis SE, Candler C. A Web-based database for sharing educational multimedia within and among medical schools. *Acad Med* 2001; 76 (5): 543-4.

Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation

Shani Dahan MD[1,7]*, Gad Segal MD[5,7]*, Itai Katz MD[6,7], Tamer Hellou MD[1], Michal Tietel MD[1], Gabriel Bryk MD[5], Howard Amital MD[4,6],Yehuda Shoenfeld MD FRCP MaACR[6,7] and Amir Dagan MD[1,2]

Departments of [1]Internal Medicine B and [2]Rheumatology, and [3]Division of laboratories, Assuta Ashdod Medical Center, Ashdod, Israel, affiliated with Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel Departments of [4]Internal Medicine B and [5]Internal Medicine T, [6]Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel [7]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT **Background:** Ferritin, the cellular protein storage for iron, has emerged as a key molecule in the immune system, orchestrating the cellular defense against inflammation. At the end of 2019, the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) rapidly spread throughout China and other countries around the world, resulting in a viral pandemic.

Objectives: To evaluate the correlation between ferritin and disease severity in coronavirus disease-2019 (COVID-19).

Methods: In this cross-sectional study, we obtained clinical and laboratory data regarding 39 hospitalized patients with confirmed COVID-19 from two hospitals in Israel.

Results: A significant increase in ferritin levels was demonstrated in patients with moderate and severe disease, compared to patients with mild disease (P = 0.006 and 0.005, respectively). Severe patients had significantly higher levels of ferritin (2817.6 ng/ml) than non-severe patients (708.6 ng/ml) P = 0.02.

Conclusions: In this preliminary cross-sectional study, elevated ferritin levels were shown to correlate with disease severity in 39 patients from Israel with confirmed COVID-19 infection. Our results further strengthen the hypothesis that severe COVID-19 disease might be due to an underlying dysregulated hyperimmune response. In order to identify these patients early and prioritized resources, we believe that all patients with COVID-19 should be screened for hyperferritinemia.

IMAJ 2020; 22: 494–500

KEY WORDS: autoimmunity, coronavirus disease-2019 (COVID-19), ferritin, hyperferritinemic syndrome, macrophage activating syndrome (MAS)

*The first and second authors contributed equally to this study

For editorial see page 450

Ferritin, a ubiquitous and highly conserved iron-binding protein, was first isolated from horse spleens in 1937 [1]. The quantification of serum ferritin in human was documented only in 1972, with the development of sensitive immunoassay techniques [2]. Since then, measuring serum ferritin has become a useful and convenient method to assess the status of intracellular iron [3]. In the last few decades, ferritin has emerged as a key molecule in the immune system, and its role as an acute phase reactant has been revealed and extensively reviewed [4-7].

At the end of 2019, a novel enveloped RNA coronavirus emerged as the cause of a cluster of pneumonia cases in Wuhan city, the capital of Hubei province in China [8]. It quickly spread throughout China and to other countries around the world, resulting in a viral pandemic. The virus was isolated from human airway epithelial cells by Zhu and colleagues [8] and named severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), previously referred to as 2019-nCoV. In February 2020, the World Health Organization (WHO) declared coronavirus disease-2019 (COVID-19) as a public health emergency [9].

Understanding of COVID-19 epidemiology, clinical and laboratory features, as well as diagnosis and treatment, is still evolving. The disease caused by SARS-CoV-2 is known to cause varying degrees of illness [10]. Severity ranges from asymptomatic infection or mild disease characterized by dry cough, fever, dyspnea, and fatigue, to critical illness with respiratory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and death.

Retrospective studies from China have described several risk factors for severe disease and death, including older age, male gender, and certain co-morbidities [11,12]. In addition, some laboratory features, particularly lymphopenia and elevated D-dimer, have been shown to correlate with a deleterious outcome [13]. Recent data on the immunological features of COVID-19 underlined the importance of subpopulations of T lymphocytes in the different stages of the disease [14]. The cytokine milieu belonging to the IL-1 and IL-6 family was associated with more severe disease [15,16]. The potential role of anti-inflammatory drugs in the treatment of critical COVID-19 patients was noted [17].

In light of these new findings, and considering the pivotal role of ferritin in infection and inflammation, we aimed to evaluate the correlation between ferritin and disease severity in COVID-19, hoping to find a novel prognostic marker that would predict the clinical outcomes in ill patients. Such an endeavor may help with rapid diagnosis and timely treatment for patients at the onset of their clinical symptoms.

PATIENTS AND METHODS

STUDY OVERSIGHT

The study was approved by the institutional review boards of Assuta Ashdod Medical Center and of Sheba Medical Center. It was performed in accordance with the ethics standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Data were analyzed and interpreted by the authors. All of the authors reviewed the manuscript and confirmed the accuracy and completeness of the data.

DATA COLLECTION

In this cross-sectional study, we obtained data regarding 39 patients with confirmed COVID-19 from two hospitals in Israel: Assuta Ashdod and Sheba medical centers. We reviewed the medical records and compiled data for hospitalized patients between 21 February 2020 and 30 March 2020. Clinical outcomes were followed until 31 March 2020. COVID-19 was diagnosed on the basis of the interim guidance issued by the WHO [18]. Confirmed cases of COVID-19 were defined as a positive result on polymerase-chain-reaction (PCR) assay of nasal and pharyngeal swab specimens. One patient was diagnosed using sputum sample. Only PCR confirmed cases were included in the analysis. Laboratory findings were obtained from electronic medical records. All laboratory tests were performed according to the clinical care needs of the patient. Laboratory assessments consisted of a complete blood count, blood chemical analysis including liver and renal function, electrolytes, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase, creatine kinase, and ferritin. Chest X-rays were reviewed by the authors who extracted the data. Data were entered into a computerized database and checked by two physicians. If data were missing from the records or clarification was needed, we obtained data by direct communication with attending doctors and other healthcare providers.

STUDY DEFINITIONS

We defined the degree of severity of COVID-19 at the time of admission using the Report of the WHO-China Joint Mission on COVID-19 [19].

- Mild disease included non-pneumonia and pneumonia cases
- Moderate disease was defined as dyspnea, respiratory frequency ≥ 30/minute, blood oxygen saturation ≤ 93%, PaO2/FiO2 ratio < 300, and/or lung infiltrates > 50% of the lung field within 24–48 hours
- Severe or critical disease was defined as respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction/failure

STATISTICAL ANALYSIS

Variables were initially compared using the non-parametric Kruskal–Wallis H because of a non-normal distribution. Sequential Mann-Whitney tests were used for further investigation. Descriptive statistics, comparison, and graph plotting were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics software, version 25 for Macintosh (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

CHARACTERISTICS AND DEMOGRAPHICS OF THE STUDY POPULATION

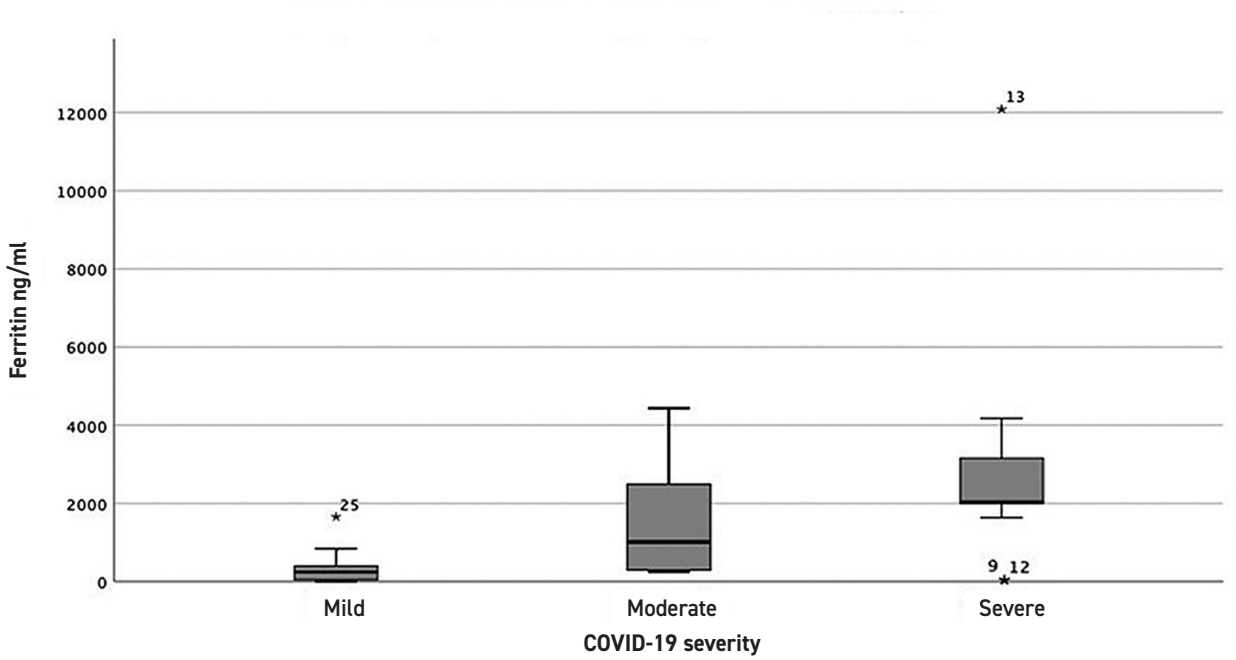
A total of 39 participants were enrolled in an attempt to recognize a simple yet efficient bio-marker for COVID-19 severity. Patient ages ranged from 19 to 82 years (mean 52.46 ± 2.76 years), which distributed unevenly and not normally across different age groups. Male gender was more frequent (n=23, 59%) than female gender (n=16, 41%). One-fifth of the cohort were smokers (n=8, 20.5%) , yet fewer than half of the patients were considered healthy without any history of chronic disease, (n=17, 43.6%) [Table 1].

Table 1. Characteristics and demographics of the study population

Variable	Statistic	
Age (years)	**Frequency**	**Percent**
≤ 19	1	2.6%
20–29	4	10.3%
30–39	6	15.4%
40–49	3	7.7%
50–59	10	25.6%
60–69	8	20.5%
	Mean (Std. error)	Range (Min–Max)
Total	52.46 (2.76)	63 (19–82)
Gender		
Female	16	41%
Male	23	59%
Smoking		
Non-smoker	31	79.5%
Smoker	8	20.5%
Hospital		
Assuta Ashdod	17	43.6%
Sheba (Tel Hashomer)	22	56.4%
Co-morbidities		
Healthy	17	43.6%
Non-healthy	22	56.4%

Std. error = standard error, Min = minimum, Max = maximum
Co-morbidities include a prior diagnosis of at least one condition: chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, inflammatory bowel disease, ischemic heart disease, multiple myeloma, lymphoma, rheumatoid arthritis, scleroderma, scleroderma

Figure 1. Ferritin levels by COVID-19 severity. Simple boxplot of ferritin ng/mg by COVID-19 severity
Comparing ferritin levels across different disease severity using the Kruskal–Wallis H test revealed a significant difference ($P = 0.003$). Further comparisons using the Mann-Whitney procedure reveled significant increase in ferritin levels, for both the moderate and severe disease severity groups, in comparison to the mildly ill group ($P = 0.006$ and 0.005, respectively). We did not find a significant difference between the moderate and severe disease groups ferritin levels ($P = 0.513$ and $P = 0.101$ after excluding extremely deviant cases)



RESULTS

COVID-19 SEVERITY AND THERAPY CHARACTERISTICS

In our study, 51.3% (n=20) of the patients were considered to have a mild COVID-19, 21.3% (n=9) were considered to have moderate disease, and the remaining 25.6% (n=10) presented with severe disease, which required invasive ventilation. Plain chest X-rays were normal in 41% (n=16), while abnormal X-rays, unilateral or bilateral infiltrates, were demonstrated in 15.4% (n=6) and 43.6% (n=17), respectively. Only 15.4% of the patients required vasopressor support. [Table 2].

FERRITIN LEVELS BY COVID-19 SEVERITY

The mean ferritin level of the entire study sample was 1249.37 ng/ml (SD-2176.34), with a range of 12709, starting from 6 ng/ml and toping at 12085 ng/ml. Patients with mild disease had the lowest ferritin level with a mean of 327.27 ng/ml, followed by patients in the moderate group with a mean of 1555 ng/ml. The severe group had a mean ferritin level of 2817.6 ng/ml. Comparing ferritin levels across different disease severity using the Kruskal–Wallis H test revealed a significant difference ($P = 0.003$). Further comparisons using the Mann-Whitney procedure reveled significant increase in ferritin levels, for both the moderate and severe disease groups, in comparison to the mildly ill group ($P = 0.006$ and 0.005, respectively). Last, we did not find a significant difference between the moderate and severe disease groups ferritin levels ($P = 0.513$ and $P = 0.101$, respectively) after excluding extremely deviant cases. When classifying patients by disease severity into severe and non-severe groups, we found that severe patients had significantly higher levels of ferritin, 2817.6 ng/ml compared to 708.6 ng/ml in non-severe patients ($P = 0.02$). [Table 3, Figure 1, Figure 2].

DISCUSSION

At present, the pathophysiology, disease evolution, prognosis, and immune status of patients with COVID-19 are still unclear. Our study is a retrospective cohort study describing the epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 patients in Israel. In this study, ferritin levels were shown to correlate with illness severity in 39 patients with confirmed COVID-19 disease [Table 3, Figure 1]. Severe patients had significantly higher levels of ferritin (2817.6 ng/ml) compared to non-severe patients (708.6 ng/ml) $P = 0.02$.

Ferritin is a large protein (440 kDa) present within the cytosol, or less often, within the mitochondria of the cell, and it

Table 2. COVID-19 severity and therapy characteristics

Variable	Statistic	
COVID-19 severity	**Frequency**	**Percent**
Mild	20	51.3%
Moderate	9	23.1%
Severe	10	25.6%
Chest X-ray		
Normal	16	41%
Unilateral infiltrate	6	15.4%
Bi-lateral infiltrate	17	43.6%
Vasopressors support		
Not needed	33	84.6%
Required	6	15.4%

COVID-19 = coronavirus disease-2019

Table 3. Ferritin levels by COVID-19 severity

Variable	Ferritin			
COVID-19 severity	**N**	**Mean (SD)**	**Range (Min–Max)**	***P* value**
Mild	20	327.72 (401.19)	1650 (6–1656)	Ref
Moderate	9	1555 (1578.06)	4188 (247–4435)	0.006
Severe	10	2817.6 (3457.85)	12048 (37–12085)	0.005
Non-severe	29	708.6 (1074.53)	4429 (6–4435)	Ref
Severe	10	2817.6 (3457.85)	12048 (37–12085)	0.02
Total	**39**	**1249.37 (2176.34)**	**12079 (6–12085)**	**–**

P value represent Mann-Whitney Tests

COVID-19 = coronavirus disease-2019; N = number; SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum, Ref = reference

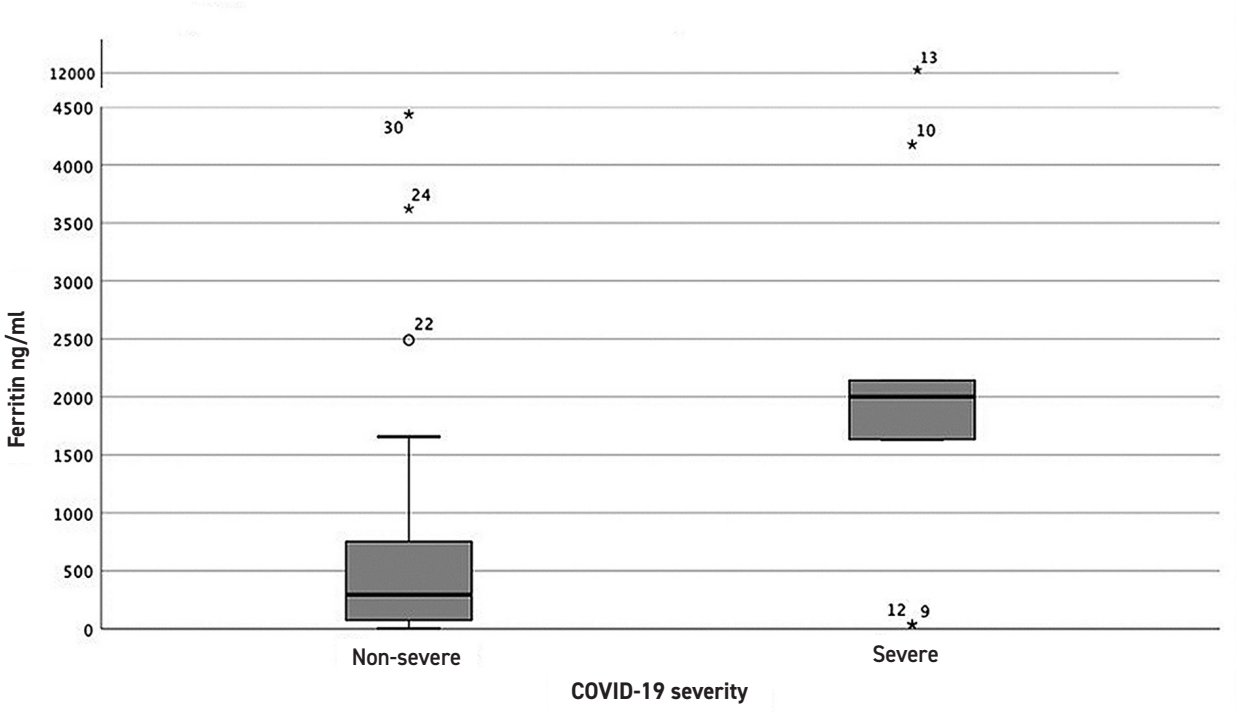
can sequester up to approximately 4500 atoms of iron [20]. Cytosolic ferritin is composed of a light (L ferritin) and heavy (H ferritin) subunits [21]. Twenty four subunits assemble into a structure designed to contain such large amounts of iron in a compact and bioavailable form [22]. The ratio of H to L subunits varies depending on the tissue type and the developmental stage of the cell, and can be modified in inflammatory and infectious conditions, as well as in response to xenobiotic stress [21]. In plasma, ferritin circulates as apoferritin, a non-iron containing molecule. The plasma level generally reflects overall iron storage, with 1 ng of ferritin per ml indicating approximately 10 mg of total iron stores [23].

Due to its crucial role in cellular iron homeostasis, it is not surprising that ferritin synthesis is tightly regulated [24]. This control includes different levels: from DNA regulation via the promoter, to interactions with numerous iron regulatory proteins in the process of mRNA translation [25]; and finally to a diverse set of signaling pathways that affect ferritin content within cells. Of note, pathways related to inflammation and autoimmunity impacted ferritin regulation. Among these pathways, several pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-α (TNFα), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) and interferon γ, have been shown to transcriptionally induce the H chain of ferritin in different cell types [21,26-29]. Cytokines also regulate ferritin synthesis post-transcriptionally [30], alter ferritin levels indirectly through increasing nitric oxide [31] and stimulated the secretion of ferritin from hepatocytes [32].

It has been well-established that elevated serum ferritin levels may suggest not only the presence of an iron overload state, but is also a marker of inflammatory, autoimmune, infectious or malignant conditions [5,33,34]. Extremely high levels can be found in patients with macrophage activation syndrome (MAS) [35], adult-onset still disease (AOSD) (36), catastrophic anti-phospholipid syndrome (cAPS) and sepsis [5]. These four conditions were identified by Shoenfeld et al., and coined under the term 'hyperferritinemic syndrome' [7,37-39].

The pathogenicity of the novel SARS-CoV-2 and its effects on the immune system has yet not been completely understood. However, accumulating evidence suggest that severe progressive COVID-19 disease is associated with uncontrolled inflammation and massive cytokine release, a condition very similar to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) or MAS [10,40,41]. MAS is an aggressive and life-threatening syndrome of excessive immune activation, most commonly triggered by viral infections [42]. It is associated with immunological abnormalities, including cytokine storm and hyperferritinemia [42]. A cytokine profile resembling MAS, characterized by elevated levels of IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, and TNFα, has been reported in patients with severe COVID-19 disease requiring intensive care unit (ICU) admission [43]. In concert with our findings, a recent retrospective, multicenter study identified elevated levels of ferritin (mean 1297·6 ng/ml in non-survivors vs 614·0 ng/ml in survivors; $P < 0{\cdot}001$) and IL-6 ($P < 0{\cdot}0001$) as predictors of mortality among 150 confirmed COVID-19 cases [44]. Ferritin levels were also elevated in severe compared to moderate cases in a smaller retrospective study of 21 patients with COVID-19 conducted in China [16].

Figure 2. Ferritin levels: Severe vs. non-severe patients. Simple boxplot of ferritin levels by COVID-19 dichotomous severity
Severe patients had significantly higher levels of ferritin (2817.6 ng/ml) compared to non-severe patients (708.6 ng/ml) *P* = 0.02



In light of this data, we postulate that severe COVID-19 disease may represent another condition belonging to the hyperferritinaemic syndromes, sharing a common pathophysiology with MAS [45,46]. According to this hypothesis, elevated ferritin is only the tip of the iceberg of a possible underlying dysregulated hyper-immune response. In this subgroup of critically ill patients, the inflammatory response flares out of control, leading to pulmonary and systemic life-threatening involvement. In order to identify these patients early and prioritized resources, we believe that all patients with COVID-19 should be screened for hyperferritinemia.

The hypothesis of hyper-inflammation as a possible pathogenic mechanism in COVID-19 raises an important question regarding the use of immunosuppression. Corticosteroids inhibit the host inflammatory response, but may also lead to severe infections and delay viral clearance [47]. Lessons can be learned from previous epidemics with the two betacoronaviruses, severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome (MERS- CoV). Current evidence in patients with SARS-CoV [48] and MERS- CoV [49] show that adjunctive glucocorticoids therapy did not have a beneficial effect on mortality. Therefore, according to the current WHO interim guidance, glucocorticoids should not be used routinely in all COVID-19 patients, unless there are other evidence-based indications [50]. However, steroids use in the management of critically ill patients with COVID-19-related ARDS is currently controversial. Several observational studies, as well as animal experiments, have demonstrated that corticosteroids might ameliorate acute lung injury in SARS-CoV patients, by induction of T-regulatory cells, promoting the differentiation of macrophage type 2 (M2) and reducing the burden of pro-inflammatory cytokines [51,52]. An ongoing randomized controlled trial by Zhou et al. [53] is evaluating intravenous methylprednisolone versus a control group in patients with severe COVID-19 disease, in hope to discover evidence either supporting or opposing this approach. As summarized recently by Ferro and co-authors [54], other options in the growing therapeutic armamentarium of the disease include intravenous immunoglobulin (IVIG), small molecules and antibodies with selective cytokine blockade (e.g., anakinra or tocilizumab) and JAK inhibition. Further studies are urgently needed to better define the subgroup of patients that will benefit a more aggressive intervention with immunomodulatory drugs.

LIMITATIONS

Our study has some limitations. First, our sample size was small. We describe a modest-sized case series of hospitalized patients. In order to better define the clinical course of the disease, natural history, and risk factors for mortality, collection of data for a larger cohort would be needed. Second, this is a cross-sectional study, with ferritin levels taken on admission. It would be relevant to investigate the change of ferritin levels over time to con-

firm its correlation with prognosis. In addition, we lack data regarding the total body iron storage in these patients. This could affect our results, since ferritin levels are expected to be lower in patients with iron deficiency anemia, even if they have severe COVID-19 disease. Last, we collected and analyzed data from only hospitalized patients. Outpatients with mild symptoms or patients under home observation were not included in this study. As a consequence, mild patients consisted only 51% of the cases in our cohort, compared to the general population where most infections (about 80%) are mild [55]. This may result in a selection bias in our results and in our general understanding of the disease. At the same time, since we did find a significant different in ferritin levels when using mild hospitalized patients as a reference, it further strengthens our results. Further studies in the outpatient settings are required to get a complete picture of the spectrum of illness severity.

CONCLUSIONS

In the new era of COVID-19, extensive and rapid research is important to help guide clinical practices and public health policies. In this preliminary cross-sectional study, elevated ferritin levels were shown to correlate with disease severity in 39 patients from Israel with confirmed COVID-19 infection. Our results further strengthen the hypothesis that severe COVID-19 disease might be due to a host immune system that gone awry, leaving ferritin behind as a remnant of this cytokine storm.

Correspondence

Dr. S. Dahan
Dept. of Internal Medicine B, Assuta Ashdod Medical Center, Ashdod 7747629, Israel
email: shish.dahan@gmail.com

References

1. Laufberger V. Sur la cristallisation de la ferritine. (On the crystallization of ferritin). *Soc Chim Biol* 1937; 19: 1575-82. [French].
2. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellin P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 1972; 25 (4): 326-9.
3. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum: clinical and biochemical implications. *N Engl J Med* 1975; 292 (18): 951-6.
4. Sharif K, Vieira Borba V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. *Eppur Si Muove*: ferritin is essential in modulating inflammation. *Clin Exp Immunol* 2018; 191 (2): 149-50.
5. Agmon-Levin N, Rosário C, Katz BP, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus* 2013; 22 (13): 1327-35.
6. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta BBA-Gen Subj* 2010; 1800 (8): 760-9.
7. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013; 11 (1): 185.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382 (8): 727-33.
9. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [Available from https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020]. [Accessed March 2020].
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-20.
12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-9.
13. 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 [published correction appears in *Lancet* 2020; 395 (10229): 1038]. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-62.
14. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis* 2020; 221 (11): 1762-9.
15. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 337-42.
16. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130 (5): 2620-9.
17. Pires da RG, Ferreira E. Therapies used in rheumatology with relevance to coronavirus disease 2019. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (2): 370.
18. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: laboratory testing for 2019-nCoV in humans. [Available from https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance]. [Accessed March 2020].
19. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate Hirsch MS Bloom Eds [Available from https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention]. [Accessed March 2020].
20. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta BBA-Bioenerg* 1996; 1275 (3): 161-203.
21. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood J Am Soc Hematol* 2002; 99 (10): 3505-16.
22. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta BBA-Gen Subj* 2010; 1800 (8): 783-92.
23. Finch CA, Stray S, Huebers HA, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145 (5): 657.
24. Hintze KJ, Theil EC. DNA and mRNA elements with complementary responses to hemin, antioxidant inducers, and iron control ferritin-L expression. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102 (42): 15048-52.
25. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117 (3): 285-97.
26. Smirnov IM, Bailey K, Flowers CH, Garrigues NW, Wesselius LJ. Effects of TNF-α and IL-1β on iron metabolism by A549 cells and influence on cytotoxicity. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol* 1999; 277 (2): L257-63.
27. Wei Y, Miller SC, Tsuji Y, Torti SV, Torti FM. Interleukin 1 induces ferritin heavy chain in human muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169 (1): 289-96.
28. Fahmy M, Young SP. Modulation of iron metabolism in monocyte cell line U937 by inflammatory cytokines: changes in transferrin uptake, iron handling and ferritin mRNA. *Biochem J* 1993; 296 (1): 175-81.
29. Hirayama M, Kohgo Y, Kondo H, et al. Regulation of iron metabolism in HepG2 cells: a possible role for cytokines in the hepatic deposition of iron. *Hepatology* 1993; 18 (4): 874-80.
30. Konijn AM, Carmel N, Levy R, Hershko C. Ferritin synthesis in inflammation: II. Mechanism of increased ferritin synthesis. *Br J Haematol* 1981; 49 (3): 361-70.
31. Weiss G, Goossen B, Doppler W, et al. Translational regulation via iron-responsive elements by the nitric oxide/NO-synthase pathway. *EMBO J* 1993; 12 (9): 3651-7.
32. Muntané-Relat J, Ourlin J-C, Domergue J, Maurel P. Differential effects of cytokines on the inducible expression of CYP1A1, CYP1A2, and CYP3A4 in human hepatocytes in primary culture. *Hepatology* 1995; 22 (4): 1143-53.
33. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007; 6 (7): 457-63.
34. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109 (1): 385-400.

35. Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood J Am Soc Hematol* 2011; 118 (17): 4577-84.

36. Bishara R, Braun-Moscovici Y, Dagan A, et al. Severe hyperferritinemia-a clue for severe hepatitis in a patient with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2016; 35 (3): 795-800.

37. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Hyperferritinemia in autoimmunity. *IMAJ* 2008; 10 (1): 83.

38. Rosário C, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome. *IMAJ* 2014; 16 (10): 664-5.

39. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, et al. The hyperferritinemic syndromes and CD163: a marker of macrophage activation. *IMAJ* 2014; 16 (10): 662-3.

40. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: faraway, so close! *Autoimmun Rev* 2020; 19 (5): 102523.

41. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033-4.

42. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-16.

43. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). MedRxiv 2020.02.10.20021832.

44. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. *Intensive Care Med* 2020; 46 (5): 846-8.

45. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, Iagnocco A, Shoenfeld YJ, Giacomelli R. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinaemic syndrome. An immunomodulatory perspective to alleviate the storm. *Front Immunol* 2020; 11: 1130.

46. Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol* 2020; 215: 108426.

47. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395 (10223): 473-5.

48. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3 (9): e343.

49. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197 (6): 757-67.

50. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. [Available from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf].

51. Tu G, Shi Y, Zheng Y, et al. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. *J Transl Med* 2017; 15 (1): 181.

52. Sung JJY, Wu A, Joynt GM, et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax* 2004; 59 (5): 414-20.

53. Qin YY, Zhou YH, Lu YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe coronavirus disease 2019: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133 (9): 1080-6.

54. Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (2): 175-80.

55. 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; 10.1001/jama.2020.2648.

Capsule

SARS-CoV-2 spike protein, elaborated

Vaccine development for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is focused on the trimeric spike protein that initiates infection. Each protomer in the trimeric spike has 22 glycosylation sites. How these sites are glycosylated may affect which cells the virus can infect and could shield some epitopes from antibody neutralization. **Watanabe** et al. expressed and purified recombinant glycosylated spike trimers, proteolysed them to yield glycopeptides containing a single glycan, and determined the composition of the glycan sites by mass spectrometry. The analysis provides a benchmark that can be used to measure antigen quality as vaccines and antibody tests are developed.

Science 2020; 369: 330
Eitan Israeli

Capsule

Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19

Juno et al. characterized humoral and circulating follicular helper T cell (cTFH) immunity against spike in recovered patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). The authors found that S-specific antibodies, memory B cells and cTFH, are consistently elicited after severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection, demarking robust humoral immunity and positively associated with plasma neutralizing activity. Comparatively low frequencies of B cells or cTFH specific for the receptor binding domain of S were elicited. Notably, the phenotype of S-specific cTFH differentiated subjects with potent neutralizing responses, providing a potential biomarker of potency for S-based vaccines entering the clinic. Overall, although patients who recovered from COVID-19 displayed multiple hallmarks of effective immune recognition of S, the wide spectrum of neutralizing activity observed suggests that vaccines might require strategies to selectively target the most potent neutralizing epitopes

Nature Med 2020: June 13; letter
Eitan Israeli

Bacillus Calmette-Guérin Vaccination Policy and Consumption of Ammonium Chloride-Enriched Confectioneries May Be Factors in Reducing COVID-19 Death Rates in Europe

Máté Hidvégi PhD[1] and Michele Nichelatti PhD[2]

[1]Jewish Theological Seminary–University of Jewish Studies (OR-ZSE), Budapest, Hungary
[2]Service of Biostatistics, Fondazione Malattie del Sangue, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy

Abstract

Background: The 2019 severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic continued into 2020, and the coronavirus disease-2019 (COVID-19) associated death toll increased. Preparations for a second outbreak were considered as a population-based preventative measure.

Objectives: To analyze COVID-19 rates in European countries or regions to determine whether there was a significant association between bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination policy and lower rates of COVID-19 related deaths.

Methods: Certain Northern European countries or regions had low death rates regardless of BCG policy. The authors assumed the consumption of foods containing salmiak (NH_4Cl) was a common and peculiar cause of the reduced COVID-19 related death rates. Lysosomotropic agents have been shown to inhibit or prevent SARS-CoV infection. To check the possible effectiveness of salmiak consumption against COVID-19 related death, the authors used a linear regression model with the death rate as the dependent variable and BCG-policy and salmiak consumption score as independent variables. Using least squares regression and a robust standard error algorithm, the authors found a significant effect exerted by the independent variables ($P < 0.0005$ for BCG and $P = 0.001$ for salmiak). Salmiak score alone was significant ($P = 0.016$) when using least squares regression with robust error algorithm.

Conclusions: Despite some methodological limits, the results seem to confirm an association between BCG-positive vaccination policy and salmiak consumption, and lower death rates from COVID-19. Implementing BCG vaccination policy and fortification of foods with salmiak (NH_4Cl) may have a significant impact on the control of SARS-CoV epidemic.

IMAJ 2020; 22: 501–504

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), bacillus Calmette-Guérin (BCG), ammonium chloride (NH_4Cl), lysosomotropic agent.

A previous version of this manuscript was published on a preprint server (http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3596914)

For editorial see page 448

From the beginning of the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) outbreak, which started in December 2019, there have been hundreds of thousands of coronavirus disease-2019 (COVID-19) related deaths reported worldwide [1]. This pandemic is believed to have started in Wuhan, Hubei province, China. The danger of a similar second outbreak is imminent; thus, preparations for this outcome are essential. Revealing factors that affect COVID-19 related mortality rate is important. Any possible intervention that might reduce the COVID-19 death rate (calculated as number of COVID-19 associated deaths per 1 million population) would be considered as population-based preventive measures.

In this article, we focused on Europe only, and investigated two factors that we think favorably influenced COVID-19 survival rates: nationwide bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination policy and widespread consumption of foods (confections) containing ammonium chloride (NH_4Cl).

It has been shown that long-term BCG vaccination also induces beneficial nonspecific immunological effects, other than just prevention of tuberculosis, in immunized individuals [2]. Based on this premise, and by analyzing COVID-19 mortality rates versus BCG vaccination policies, Miller and colleagues [3] found significant correlations between uninterrupted BCG policy in certain countries and reduced COVID-19 mortality in the same countries. The introduction or re-implementation of BCG vaccination policies for curbing COVID-19 morbidity and mortality has been suggested, although this recommendation has been challenged by others [4-6]. Iceland has been presented as a prime example of a location where COVID-19-related death rates have remained low, although the country has never implemented a national BCG policy [7]. Iceland's timely testing and containment policies were important aspects that favorably influenced infection incidence stabilization and death rate in the current epidemic [8].

We assumed that there may be a common and unusual cause for the reduced COVID-19 related death rates in Iceland and other Northern European countries or regions where no BCG policy is in effect: the widespread consumption of salmiak (am-

monium chloride; NH_4Cl). In these Nordic regions, salmiak-enriched foods, such as liquorices and similar confectioneries containing up to 7.99% of food-grade NH_4Cl, are enjoyed on a daily basis [9]. In fact, NH_4Cl is an approved food flavoring substance in Europe and this ingredient may be added to confectionery products quantum satis (in the amount which is enough) [10]. For example, a representative strong version of salmiakki candies (made in Finland), contained the following ingredients (in decreasing order): sugar, ammonium chloride (salmiak), liquorice extract, salt, anti-caking agent, and flavor. It has been shown that NH_4Cl effectively reduces endosome mediated entry thus, the infectivity of SARS-CoV in Vero cells. NH_4Cl may inhibit SARS-coronavirus infection as strongly as chloroquine does [11]. Unlike chloroquine, which is a drug with curative potential in COVID-19, NH_4Cl, when used as flavoring, is considered to be a food not a drug. Chloroquine is currently recommended in Israel and in other countries [12] for the treatment of COVID-19 patients with various disease grades, from asymptomatic to more severe forms (see https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333628). To the best of our knowledge, this article is the first attempt to imply an association between salmiak consumption and COVID-19 death rate.

PATIENTS AND METHODS

Our analysis comprised data from the following countries or regions (in decreasing order of the total population): Russia, Turkey, United Kingdom, France, Italy, Ukraine, Spain, Poland, Romania, Nordhein-Westfalen, Netherlands, Bayern, Belgium, Baden-Württenberg, Czech Republic, Greece, Portugal, Hungary, Austria, Serbia, Switzerland, Niedersachsen, Bulgaria, Hessen, Denmark, Finland, Slovakia, Norway, Croatia, Rheinland-Pfalz, Sachsen, Moldova, Berlin, Bosnia-Herzegovina, Schleswig-Holstein, Albania, Lithuania, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Slovenia, Latvia, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Estonia, Saarland, Bremen, Montenegro, Luxembourg, Malta, and Iceland.

Cyprus and Ireland were excluded from the analysis due to the lack of reliable BCG immunization data. Sweden was also omitted from analysis because this country implemented a SARS-CoV-2 policy that was opposite of the rest of Europe [13]. Germany, as a whole, was also excluded because the former West (FRG) and East (DDR) Germany had different BCG policies. In the former FRG, BCG immunization was discontinued in 1975; whereas, in the former DDR, immunization was only discontinued after 1990. Each of the German Federal States, however, were included in the BCG policy-based analysis. Two German states from northern Germany (Schleswig-Holstein [ex-FRG] and Mecklenburg-Vorpommern [ex-DDR]) were included in the salmiak analysis as well because of their widespread salmiak consumption. In the past, countries that were part of the Soviet bloc had uniform national BCG policies with mandatory vaccination for newborns. For the present analysis thus, all ex-Soviet bloc countries were regarded as BCG-vaccination-positive.

We considered BCG to be a binary variable (1 = active BCG vaccination policy, 0 = no active BCG vaccination policy).

Countries or regions where consumption of salmiak containing foods was common were referred to as "salmiak territory" [14]. These regions comprised primarily the Nordic countries (i.e., Iceland, Norway, Sweden, Finland, Denmark) and to a lesser extent Northern Germany (i.e., Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern), the Netherlands, and two of the Baltic states (i.e., Estonia, Latvia). Based on internet searches, including social media, we ranked the degrees of salmiak consumption as 1 for the Nordic countries, 0.5 for the Northern German states, 0.1 for the Baltic states, and 0 for all other countries. Netherlands was not included in the salmiak analysis due to its multicultural food consumption habits that made the estimation of salmiak consumption practically impossible.

Country-specific COVID-19 death rates and data on BCG vaccination policies and practices were extracted mostly from two sources–https://www.worldometers.info/coronavirus/ (USA) and http://www.bcgatlas.org/ (edited and launched by Canada), respectively–at 01:00 (CET) 26 April 2020. For particular European aspects, other sources were also used to report BCG policies [15-19]. Data for COVID-19-related death rates in German states were obtained from https://www.rki.de/.

Usual descriptive statistics techniques were used for collected data before inferential analysis. First, Student's *t* test was used to evaluate the difference in deaths per million inhabitants between BCG vaccination positive vs. negative countries. Logistical regression with a receiver operating characteristic (ROC) curve was used to check these results. Secondly, a linear regression model with robust algorithm was used for modeling deaths in which BCG policy and salmiak score were the independent variables.

RESULTS

In the 51 different countries and regions analyzed, we found a mean value of 84.24 deaths per million (lowest value 3.0, highest 597.0, standard deviation = 128.17; relative standard deviation was 152.15%). Median deaths per million was 34.0. In the BCG-policy negative countries (n=23) mean deaths per million was 158.78 and median was 76.0 (range 29–597), while in the BCG-positive countries (n=28) mean deaths per million was 21.43 and median was 16.5 (range 3–86).

These values were not normally distributed (Shapiro-Wilk test: $P < 0.0001$); however, we conducted a Student's *t* test comparing the mean in BCG-positive vs. BCG-negative countries using the logarithm of the data, since the logarithm-transformed data were normally distributed (Shapiro-Wilk test: $P = 0.3514$) and since also the variances were found homogeneous (Levene test: $P = 0.262$). The two-tailed Student's *t* test on the loga-

rithm-transformed data was $P < 0.0001$, thus showing a significantly lower death rate in the BCG-positive countries.

We tried to verify these results using logistic regression using BCG policy (1 vs. 0) as dependent variable and death rate per million as independent variable. We found that any single unitary increase in death rate was associated with a 8.3% reduction in the odds of living in a BCG-positive country (95% confidence interval [95%CI] for odds reduction: from 2.8% to 13.5%; Wald's test: $P = 0.0035$) and a ROC curve analysis found area under the curve (AUC) = 0.946 (95%CI 0.845–0.990).

To check the possible effect of salmiak score on death rate per million, we used a least squares regression model using the death rate as the dependent variable with BCG (1 vs. 0) and salmiak score as independent variables. Notably, BCG positivity and salmiak scores were not correlated since we had Spearman's $P = -0.030$ (95%CI -0.298–0.242, $P = 0.830$).

With the least squares regression, using a robust standard error algorithm, we found a significant effect exerted by the independent variables ($P < 0.0005$ for BCG and $P = 0.001$ for salmiak score). The salmiak score alone (not adjusted by BCG) was significant ($P = 0.016$) when using least squares regression with robust error algorithm.

DISCUSSION

The results of our study seem to confirm an association between BCG-positive vaccination policy and lower death rates from COVID-19, even if other variables might have influenced death rates. However, the measured effect in these statistical evaluations appears highly significant.

The effect exerted by the salmiak consumption score could be considered somehow less determined since the values we used were established in an empirical manner, without having a direct measure of its consumption. However, its inclusion in the model seems justified by the biological effects of the ammonium chloride.

Although glycyrrhizic acid, the main component of liquorice extract, is a potent inhibitor of SARS-CoV replication in Vero cells [20], NH_4Cl is even more significant in this respect. Ammonium chloride is a lysosomotropic agent that alters intracellular vesicular traffic. Like other acidotropic weak bases, such as chloroquine, NH_4Cl is concentrated in acidic intracellular vesicles, endosomes, and lysosomes, which raises/neutralizes their intra-compartmental pH. Because the spike-mediated entry of SARS-CoV-2 into host cells is pH-dependent and requires acidification of the endosomes, NH_4Cl has been thought to inhibit SARS-CoV-2 infection [21]. Most importantly, it has also been demonstrated that host cells that had been pre-treated with NH_4Cl became resistant to SARS-coronavirus infection [11]. This finding also suggests a prophylactic value for salmiak consumption in the context of coronavirus pandemics. Consequently, fortification of foods, like certain popular confectioneries, with salmiak may have a significant impact on the control of SARS-coronavirus epidemics in the future.

One of the caveats of the COVID-19 mortality based studies or calculations is the lack of a generally accepted post-mortem protocol by which deaths should or should not be counted as caused by the SARS-CoV-2. For example, in a television interview it was explained that in any Italian region, if someone died of myocardial infarction and was positive to SARS-CoV-2, the deceased person was counted as a COVID-19 death; however, if in any German region someone died by myocardial infarction and was positive for COVID-19, this death was counted as cardiovascular [22]. In Belgium, unlike in other countries, deaths that were suspected as COVID-19 associated cases, and happened in care homes, were uniformly counted as COVID-19 ones [23].

CONCLUSIONS

The present data refer to different infection outbreak dates, thus we compared countries that were at different stages of epidemic evolution. Such analysis of disease outcomes should be performed at a definitive date at the decline of the current epidemic. Moreover, there are variables that are probably fundamental in terms of deaths, which we did not consider in our analysis. Such variables include the mix of acute beds, ICU beds, and CC beds, with some possible differences in their classification depending on the country and the local protocols for admission and discharge [24]; or the unevenness of the median age of infected patients, which, for example, is 62 in Italy [25] and 49 in Germany [26]. Despite of these evident methodological paucities, we still decided to make our preliminary results public as the current SARS-CoV-2 epidemic continues.

Correspondence

Dr. M. Hidvégi
Jewish Theological Seminary–University of Jewish Studies (OR-ZSE), Scheiber Sándor u. 2, Budapest 1084, Hungary
email: hidvegi@oncomate.com

References

1. COVID-19 Case Tracker. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. https://coronavirus.jhu.edu.
2. Kleinnijenhuis, J, Quintin J, Preijers F, et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J Innate Immun* 2014; 6: 152-8.
3. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv* [Internet] 2020; 2020.03.24.20042937. [Available from http: //medrxiv.org/content/early/2020/03/28/2020.03.24.20042937.abstract].
4. Li Y, Zhao S, Zhuang Z, Cao P, Yang L, He D. The correlation between BCG immunization coverage and the severity of COVID-19. *SSRN Electron J* 2020. [Available from https://ssrn.com/abstract=3568954].
5. Szigeti R, Kellermayer D, Kellermayer R. BCG protects against COVID-19? A word of caution. medRxiv 2020; [Available from https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.09.20056903v1].

6. Shivendu S, Chakraborty S, Onuchowska A, Patidar A, Srivastava A. Is there evidence that BCG vaccination has non-specific protective effects for COVID-19 infections or is it an illusion created by lack of testing? medRxiv. 2020; doi: 10.1101/2020.04.18.20071142.
7. Sigurdsson S. Tuberculosis in Iceland. 1976. *Laeknabladid* 2005; 91:69-102.
8. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med* 2020; 382 (24): 2302-15.
9. Binelli M. The saltier the licorice, the happier the country. Just look at Finland. *NY Times Magazine* 24 October 2018. [Available from https://www.nytimes.com/interactive/2018/10/24/magazine/candy-salty-licorice-finland-happiness.html].
10. Commission Implementing Regulation (EU) No 872/2012. 1 October 2012 [Available from http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/872/oj].
11. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology J* 2005; 2: 69
12. Huang M, Li M, Xiao F, Liang J, Pang P, Tang T. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv. 2020; doi: 10.1101/2020.04.26.20081059.
13. Robertson D. 'They are leading us to catastrophe': Sweden's coronavirus stoicism begins to jar. *Guardian* 30 March 2020. [Available from https://www.theguardian.com/world/2020/mar/30/catastrophe-sweden-coronavirus-stoicism-lockdown-europe].
14. An CS. In Salmiak Territory. *Harvard Crimson* 2011. [Available from https://www.thecrimson.com/column/summer-postcards/article/2011/8/8/salmiak-taste-people-available/].
15. Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill* 2006; 11 (3): 6-11.
16. Pereira SM, Dantas OM, Ximenes R, Barreto ML. Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação [BCG vaccine against tuberculosis: its protective effect and vaccination policies]. *Rev Saude Publica* 2007; 41 (Suppl 1): 59-66.
17. Antunes Mde L. Tuberculose em Portugal [Tuberculosis in Portugal]. *Acta Med Port* 1995; 8 (10): 559-65.
18. Scharkoff H. Evaluation of tuberculosis control in the region of the former East Germany 1945-1990. [Article in German]. *Offentl Gesundheitswes* 1991; 53: 510-3.
19. Styblo K, Ferinz C. BCG vaccination in West Germany? [Article in German]. *Pneumologie* 1994; 48: 151-5.
20. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361: 2045-46.
21. Yang N, Shen HM. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1724-31.
22. Rizzardini G. Ecco perché in Germania classificano meno morti per Coronavirus. Parla Rizzardini (Ospedale Sacco di Milano) [That's why in Germany they rank fewer deaths from Coronavirus. Speaker: Rizzardini (Sacco Hospital in Milan)]. Interview with Guiliano Rizzardini of Ospedale Sacco di Milano. 31 March 2020. [Available from https://www.startmag.it/mondo/ecco-perche-in-germania-classificano-meno-morti-per-coronavirus-parla-rizzardini-ospedale-sacco-di-milano/]. [Italian].
23. Lee G. Coronavirus: Why so many people are dying in Belgium. *BBC News*. 2 May 2020. [Available from https://www.bbc.com/news/world-europe-52491210].
24. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP: The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1647-53.
25. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. Report based on available data on March 20th, 2020. [Available from https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_2_april_2020.pdf].
26. Kijewski L. Germany staggers world with low COVID-19 death rate. 18 April 2020. [Available from https://www.voanews.com/covid-19-pandemic/germany-staggers-world-low-covid-19-death-rate].

Capsule

Predicting epidemics

Modeling an emerging infectious disease is an inexact science. At an early stage of an epidemic, researchers only have sparse data, little knowledge of the mechanisms driving emergence, and an urgent need to devise control measures that will be effective. Using epidemiological incidence reports, **Brett** and **Rohani** developed a detection algorithm for disease (re)emergence that is agnostic to the mechanisms involved. This supervised statistical learning algorithm was trained on data collected for mumps outbreaks in England and resurgent pertussis in the United States. The algorithm successfully anticipated reemergence of mumps 4 years in advance, which would have given plenty of time for mitigation efforts to be implemented. The algorithm also performed well for vector-borne diseases, including dengue in Puerto Rico, and predicted the rapid emergence of plague in Madagascar. The success of this approach stems from the common statistical properties of incidence data across disease emergence contexts and has obvious application for monitoring waves of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) reemergence.

PLOS BIOL 2020; 18: e3000697
Eitan Israeli

It is not the mountain we conquer, but ourselves.
Sir Edmund Percival Hillary KG ONZ KBE (1919–2008),
New Zealand mountaineer, explorer, and philanthropist; one of the first climbers confirmed to have reached the summit of Mount Everest

The Hyper-Inflammatory Response in Adults with Severe COVID-19 Pneumonia Differs from the Cytokine Storm of Hemophagocytic Syndrome

Shay Brikman MD[1,3], Amir Bieber MD[2] and Guy Dori MD PhD[1,3]

Departments of [1]Internal Medicine E (Corona A) and [2]Rheumatology, Emek Medical Center, Afula, Israel
[3]Rappaport Faculty of Medicine, Technion–Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

ABSTRACT In this review we described the values of commonly available HScore laboratory markers in patients with coronavirus-19 (COVID-19)-pneumonia associated cytokine storm syndrome (CPN-CSS) and compared results with those of other forms cytokine storm syndrome (O-CSS) to determine a pattern for CPN-CSS. Twelve CPN-CSS studies and six O-CSS studies were included. CPN-CSS typically obtained a single HScore value (e.g., aspartate transaminase > 30 U/L) while failing all other HScore criteria. A typical pattern for CPN-CSS was revealed when compared to O-CSS: lymphopenia vs. pancytopenia and increased vs. decreased fibrinogen. Findings, other than HScore commonly found in CPN-CSS studies, showed elevated lactate dehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein. Although CPN-CSS studies describe severely ill patients, the HScore markers are typically less toxic that O-CSS.

IMAJ 2020; 22: 505–513

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), cytokine storm syndrome (CSS), hemophagocytic syndrome, hemophagocytosis lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome (MAS)

The novel coronavirus-19 (COVID-19) was first reported in Wuhan, China, and rapidly grew into a worldwide pandemic. Some patients develop an acute severe respiratory syndrome characterized by fever, tachypnea, hypoxemia, and bilateral infiltrates on imaging studies. Laboratory findings demonstrate alarming levels of markers of inflammation [1,2]. Such values reflect a syndrome of hyper-inflammation often referred to as cytokine storm syndrome (CSS) [3-6]. In the pre-COVID-19 era, typical severe inflammatory syndromes, eliciting CSS, were classified as primary (genetic/familial) or secondary, namely hemophagocytic syndrome (HS) with infections such as Epstein-Barr viral infection, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) with malignancies such as lymphoma, or macrophage activation syndrome (MAS) with autoimmune diseases such as systemic juvenile idiopathic arthritis [7-9]. Machowicz and colleagues [7] delineated the differences between HLH and sepsis. Following this reasoning, delineated the differences between CSS associated with severe COVID-19 pneumonia (CPN-CSS) and CSS due to other (HLH, HS, MAS) etiologies (O-CSS). In particular, we focused on the lab findings in CPN-CSS versus O-CSS, as lab values are objective and available for most clinicians. The five laboratory criteria of the HScore served as a framework for the comparison [10]. Lab markers typically reported with CPN-CSS, however not included in the HScore, were considered as well. We hypothesized that delineating these differences would help clinicians understand whether the emerging hyper-inflammation is associated with CPN or perhaps associated with other conditions (e.g., sepsis).

We searched the literature for the following terms: cytokine storm syndrome, hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), macrophage activation syndrome, HScore, HLH-04, COVID-19, nCov, SARS-Cov2, and combinations of these terms. Studies reporting lab values as means or medians for adult patients with CPN-CSS or O-CSS were included.

Patient inflammatory responses to coronavirus disease-2019 pneumonia varies, and in severe cases it is reported as a cytokine storm syndrome

The five laboratory criteria of the HScore [10], including the number of cytopenias (1, 2, or 3), values of ferritin, fibrinogen, triglyceride, and aspartate transaminase (AST), served as the skeleton for the comparison. Clinically or pathologically based HScore criteria were not considered. Markers of inflammation such as percentage of glycosylated ferritin, which is not widely available, was not considered. Laboratory markers commonly reported for CPN-CSS, such as D-dimer, C-reactive protein (CRP), and lactic dehydrogenase (LDH), were considered. Laboratory values of the more severe group of patients were typically considered.

We gathered laboratory values from included studies [1-23] into three tables [Table 1, Table 2, Table 3]. Numerical lab values of each marker derived from the studies were represented by an interval containing all the values. We summarized the relation between the representing interval of each marker in CPN-CSS and O-CSS.

Twelve studies reporting values associated with CPN-CSS and six studies reporting values associated with O-CSS were included in Table 1. Table values are given as median (and interval in parenthesis) or mean ± a measure of deviation. The thick line in the table (between AST and neutrophils count) separates the HScore laboratory markers from the other markers.

Although the inflammatory response in COVID-19 pneumonia (CPN) is significant, it is not as toxic as that found in hemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome

In CPN-CSS, most laboratory values failed to fulfill HScore criteria. Cytopenias were not observed in CPN-CSS. Ferritin level was increased (typical values < 2000 ng/L) but did not fulfill the HScore criteria. Fibrinogen levels were characteristically increased in CPN-CSS in contrast to the lower than normal level detected in O-CSS. AST levels were mildly increased in CPN-CSS, to a lesser degree than in O-CSS. Triglyceride levels were not reported in the reviewed CPN-CSS studies. Non-HScore lab markers, typically detected in CPN-CSS, included: increased levels of LDH, D-dimer, and CRP.

The inflammatory response in COVID-19 pneumonia (CPN) is characterized by increased levels of ferritin, fibrinogen, and aspartate transaminase. However, these markers typically do not reach the levels of HScore criteria

This qualitative comparison of the severity of the inflammatory response in CPN-CSS and O-CSS using lab profiles reveals that CPN-CSS is typically less toxic compared to O-CSS.

Laboratory values of severe CPN patients (N=26) from a recently published cohort of COVID-19 patients in Israel were consistent with our study findings: No bi-cytopenia were found; Ferritin level was only mildly increased (579.8 ng/L); AST was mildly increased (62.0 IU/L); lymphopenia was observed (0.8 absolute lymphocytes count [×109/L]); CRP (132.4 mg/L) and LDH (538.0) levels were elevated [24].

McGonagle et al. [25] found that CPN-CSS is distinct from HLH. Like our review, they found that the hypercytokinaemia characteristic of HLH is often associated with extremely high serum ferritin concentrations (≥ 10,000–100,000 ng/ml), whereas in patients with CPN, serum ferritin concentrations are typically in the 500–3000 ng/ml range, at least early in the disease course. Another clear distinguishing feature of HLH is liver function derangement, which can contribute to coagulopathy secondary to loss of liver synthetic function and is not typically seen in patients with CPN. Moreover, Ruscitti et al. [26] reported that two of the main features of primary or secondary HLH, the hemophagocytosis and the peripheral blood bi-or pancytopenia have not been clearly demonstrated in COVID-19.

CPN-CSS was considered to be part of the spectrum of hyerferritinemic syndromes in two reviews by Shoenfeld and Colafrancesco et al. A common pathogenic background is probably underlying to these conditions supporting the use of therapies that target crucial inflammatory mediators [27,28]. As such, Bridgewood et al. [29] have recently suggested that PDE4 inhibitors (PDE4i) may have potential beneficial immune-modulation for treating severe CPN-CSS.

LIMITATIONS

This study has several limitations. First, it is not a systematic review. Second, characterizing the inflammatory response in O-CSS is difficult as cases are quite rare [4] and etiologies vary, highlighting the diversity of this entity. Third, CPN-CSS is a novel disease, still under investigation and reports are accumulating by the day.

CONCLUSIONS

Despite limitations, this review delineates the lab profile of CPN-CSS and distinguishes it from the typical lab profile of O-CSS. It is clear that results should be considered with a grain of salt as CPN remains an emerging disease.

Table 1. Laboratory findings reported in severely ill patients with COVID-19 pneumonia and cytokine storm syndromes of other etiologies

Marker and normal values	CPN-CSS	O-CSS
White blood cells (4.5–11.0 × 109/L)	8.3 (6.2–10.4) Chen [11] 5.6 (4.3–8.4) Qin [12] 6.6 (3.6–9.8) Wang [13] 11.3 (5.8–12.1) Huang [2] 6.52 (4.30–7.73) Wang [14] 9.8 (6.9–13.9) Zhou [15] 3.4 (2.6–5.8) Young [16] 10.1 ± 6.3 Du [17]	On admission 3.3 (1.3–6.9), later minimum 0.9 (0.2–2.7) Knaak [3]
		CSS associated with sepsis usually leukocytosis Machowicz [7]
		On admission: NS:5.9 ± 4.4 , S:4.2 ± 2.2 Nadir or peak: NS:1.7 ± 1.9 , S:2.1 ± 1.1 Kaito [18]
Range:	**Normal to low**	**Low in HLH** **High in sepsis**

Corresondence

Dr. G. Dori
Dept. of Internal Medicine E (Corona A), Emek Medical Center, Afula 18101, Israel
Phone: (972-4) 649-5050
Fax: (972-4) 649-5375
email: guydori2512@gmail.com; guydo@clalit.org.il; sbrikman@gmail.com

References

1. 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; 180 (7): 1-11.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
3. Knaak C, Schuster FS, Spies C, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients. *Shock* 2020; 53 (6): 701-9.
4. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(4):1065–77.
5. Cron RQ, Chatham WW. The rheumatologist's role in Covid-19. *J Rheumatol* 2020; 47 (5): 639-42.
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033-4.
7. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 114 (2017): 1-12.
8. Szyper-Kravitz M. The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: A final common pathway of a cytokine storm. *IMAJ* 2009; 11 (10): 633-4.
9. Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003; 49 (5): 633-9.
10. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66 (9): 2613-20.
11. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130 (5): 2620-9.
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa248.
13. 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): 1061-9.
14. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa272.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-62.
16. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323 (15): 1488-94.
17. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201 (11): 1372-9.
18. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 2009; 59 (4): 247-53.
19. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25767.
20. Otrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2015; 90 (3): 220-4.
21. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (7): 1116-20.
22. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J *Thromb Haemost* 2020; 18 (4): 844-7.
23. Hejblum G, Lambotte O, Galicier L, et al. A web-based Delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94024.
24. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 271-4.
25. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (7): e437-45.
26. Ruscitti P, Berardicurti O, Iagnocco A, Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102562.
27. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (6): 102538.
28. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome?. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102573.
29. Bridgewood C, Damiani G, Sharif K, et al. Rationale for evaluating PDE4 inhibition for mitigating against severe inflammation in COVID-19 pneumonia and beyond. *IMAJ* 2020; 22 (6): 335-9.

	Take home message

Marker and normal values	CPN-CSS	O-CSS
Hemoglobin (13.5–17.5 g/dl for males 12.0–16.0 g/dl for females)	13.60 (12.55–14.45) Chen [11] 12.2 (11.1–12.8) Huang [2] 12.8 (11.7–13.6) Wang [13] 12.6 (11.5–13.8) Zhou [15] 13.2 (11.7–14) Young [16] 12.91 ± 2.54 Du [17]	6.7–11.4 At diagnosis: 8.4 (7.9–8.8). Later minimum 6.9 (6.4–7.6) Knaak [3] 8.7 ± 2.4 Dhote [9] On admission: NS:9.9 ± 2.7 , S:13.0 ± 2.1 Nadir or peak: NS:7.1 ± 2.0 , S:11.2 ± 2.6 Kaito [18]
Range:	**Normal**	**Low**
Platelets (150–450 × 109/L)	157.0 (134.0–184.5) Chen [11] 169.67 ± 48.95 Qu [19] 142 (119–202) Wang [13] 196 (165–263) Huang [2] 167 (144–215) Wang [14] 165.5 (107.0–229.0) Zhou [15] 156 (116–217) Young [16] 162.6 ± 108.9 Du [17]	6–52 Sepsis: 236.98 ± 19.37 Severe sepsis 196.37 ± 23.1 Septic shock 144.93 ± 25.31 Septic shock: 196 (127–332) Machowicz [7] At diagnosis 51 (23–96) Later minimum 18 (5–34) Knaak [3] 95 ± 12 Dhote [9] On admission: NS:82.6 ± 62.2 , S:146.3 ± 64.2 Nadir or peak: NS:23.0 ± 19.1 , S:113.3 ± 56.2 Kaito [18]
Range:	**Normal**	**Low to normal, Severe sepsis low**
Ferritin (20–250 ng/L for males 10–120 ng/L for females)	1598 (1425–2036) Chen [11] 800 (452–1452) Qin [12] 1435 (729–2000) Zhou [15]	Median 2367–25,720 and peak 6067–684,000 for adults. Machowicz [7] At diagnosis 16535 (9156–40800), Later peak 31674 (15121–87975) Knaak [3] 39,504 (1254–2,632,220) Birndt [4] **41,512 ± 78,465 Dhote [9]** In bacterial sepsis: Pneumococcal PN Median: 312–653 Sepsis Median: 432 (184–773) , 590 (429–771) Machowicz [7] 25,720 (626–684,000) Otrock [20]
Range:	**Increased from several hundreds to < 2000**	**In sepsis: Increased from several hundreds to < 1000** **In CSS: Increased from thousands to tens of thousands**
Fibrinogen (1.5–3.5 g/L)	4.76 ± 1.73 Han [21] 6.32 ± 18.35 Du [17] 5.16 (3.74–5.69) Tang [22]	Usually levels are low < 1.5 Machowicz [7] septic patients: median > 5.5 in adults. Machowicz [7] sepsis: At diagnosis 2.6 (1.4–4.3), later minimum 2.0 (1.0–3.0) Knaak [3]
Range:	**Increased to approx. × 2 nl**	**CSS usually low < 2.0 , Sepsis > 4**
Triglyceride (30–135 mg/dl)	N/A	In HLH maximal values reach 310–1475 Machowicz [7] At diagnosis: 288 (197–438) Later maximum: 376 (245– 563) Knaak [3] 319 ± 300 Dhote [9] In many studies, values for adult patients with sepsis are much lower than the HLH criterion and do not or only moderately exceed levels of 180 mg/dl, Machowicz [7]
Range:	**N/A**	**In CSS usually increased**
AST (5–40 IU/L)	47.0 (28.0–74.5) Chen [11] 45.33 ± 12.90 Qu [19] 52 (30–70) Wang [13] 49.0 (29.0–115.0) Huang [2] 40.5 (24.0–62.0) Wang [14] 94.4 ± 263.3Du [17]	45–286 Lower range: 14–40 Upper range: 157–1489 Machowicz [7] At diagnosis: 171 (119–498) Later maximum: 495 (235–2732) Knaak [3] 286 ± 661 Dhote [9] On admission: NS:76.6 ± 84.7 , S:127.3 ± 285.3 Nadir or peak: NS:243.1 ± 187.6 , S:174.1 ± 284.8 Kaito [18]
Range:	**Increased to < 2 × nl**	**Increased to > 5 × nl**

	Take home message
	Extremely low hemoglobin should suggest a diagnosis other than CPN-CSS
	Low PLT (< 100 × 109/L) suggest O-CSS or sepsis
	Very high levels of ferritin (> 2000) suggest O-CSS. Sepsis and CPN-CSS obtain similar values
	In CPN-CSS and sepsis fibrinogen is increased where it is low normal or low in O-CSS
	In CPN-CSS values are often mildly elevated. If greater values are observed consider O-CSS

Marker and normal values	CPN-CSS	O-CSS
Neutrophils absolute count ×109/L	6.9 (4.9–9.1) Chen [11] 4.3 (2.9–7.0) Qin [12] 4.6 (2.6–7.9) Wang [13] 10.6 (5.0–11.8) Huang [2] 5.24 (2.90–6.44) Wang [14] 1.8 (1.2–3.7) Young [16] 8.765 ± 6.181 Du [17]	In HLH: 0.7–3.5 Lower level: 0–1 Upper level: 7.9–33.0 CSS associated with sepsis: 14 (8.8–16.6) sepsis and severe sepsis: 25.1 (14.7–32.4) septic shock. Machowicz [7] 2.4 ± 1.9 Dhote [9]
Range:	**Normal**	**Low in HLH, High in sepsis**
Lymphocytes absolute count × 109/L	0.7 (0.5–0.9) Chen [11] 1.16 ± 0.55 Qu [19] 0.8 (0.6–1.1) Qin [12] 0.8 (0.5–0.9) Wang [13] 0.4 (0.2–0.8) Huang [2] 0.61(0.37–1.00) Wang [14] 0.6 (0.5–0.8) Zhou [15] 1.1 (0.8–1.7) Young [16] 0.729 ± 0.419 Du [17]	0.54 ± 0.41 Dhote [9]
Range:	**Low**	**Low**
ALT [5–40 IU/L]	42.0 (32.5–50.0) Chen [11] 36 ± 19.52 Qu [19] 35 (19–57) Wang [13] 44.0 (30.0–70.0) Huang [2] 31.5 (23.0–52.0) Wang [14] 40.0 (24.0–51.0) Zhou [15] 72.9 ± 199.5 Du [17]	Median: 40–318 Lower range: 7–37 Upper range: 157–4100 Machowicz [7] 284 ± 847 Dhote [9] On admission: NS:76.6 ± 131.0 Nadir or peak: NS:229.3 ± 290.9 , S:184.4 ± 255.9 Kaito [18]
Range:	**Increased to < 2 × nl**	**Increased to > 5 × nl**
LDH (50–240 U/L)	537 (4335–707) Chen [11] 772.33 ± 292.13Qu [19] 435 (302–596) Wang [13] 400 (323–578) Huang [2] 518 (267–549) Wang [14] 521 (363–669) Zhou [15] 550 (512–796) Young [16] 646 ± 597 Du [17]	552–1314 Lower range: 28–399 Upper range: 2203–9290 Machowicz [7] At diagnosis 735 (422–2159), Later maximum 1779 (607–4995) Knaak [3] 1735 ± 1693 Dhote [9] 849 (179–7,220) Otrock [20] On admission: NS:766.9 ± 497.3 , S:774.5 ± 701.4 Nadir or peak: NS:1541.9 ± 1142.3, S:950.8 ± 673.2 Kaito [18]
Range:	**Increased to < 2 × nl**	**Increased to > 2 × nl**
D–dimer [< 0.5 µg/ml]	2.6 (0.6–18.7) Chen [11] 4.14 (1.91–13.24) Wang [13] 2.4 (0.6–14.4) Huang [2] 5.2 (1.5–21.1) Zhou [15] 19.11 ± 35.48 Han [21] 5.159 ± 4.679 Du [17] 2.12 (0.77–5.27) Tang [22]	A marker considered to be unhelpful for diagnosing HLH(23)
Range:	**Increased > × ~4 nl**	
CRP (< 8 mg/L)	139.4 (86.9–165.1) Chen [11] 57.9 (20.9–103.2) Qin [12] 81.55 (48.85–105.90) Wang [14] 65.6 (47.5–97.5) Young [16] 107.259 ± 117.215 Du [17]	A marker considered to be unhelpful for diagnosing HLH [23]
Range:	**Increased to ~8–10 × nl**	

ALT = alanine transaminase, ANC = absolute neutrophil count, CPN-CSS = COVID-19 pneumonia associated cytokine storm syndrome, CRP = C reactive protein, LDH = lactate dehydrogenase, nl = normal, NS = non survivors, O-CSS = cytokine storm syndrome associated with diseases other than COVID-19, S = survivors, WBC = white blood cells

	Take home message
	Low ANC suggest CSS from etiologies other than CPN. Very High ANC suggests sepsis
	Low Lymphocyte count hallmark of CPN-CSS but can be detected with O-CSS
	In CPN-CSS values are often mildly elevated. If greater values are observed consider O-CSS
	Values > 1000 suggest etiologies other than CPN-CSS
	In CPN-CSS D-dimer is usually increased
	In CPN-CSS CRP is usually increased

Table 2. Lab findings reported in severely ill patients with COVID-19 pneumonia

	Wu [1]	Chen [11]	Qu [19]	Qin [12]	Wang [13]
WBC (×109/ml)	8.32 (5.07–11.20)	8.3 (6.2–10.4)	N/A	5.6 (4.3–8.4)	6.6 (3.6–9.8)
Hemoglobin (g/dl)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Platelets (×109/ml)	187.00 (124.50–252.50)	157.0 (134.0–184.5)	169.67 ± 48.95	142 (119–202)	142 (119–202)
Ferritin (ng/ml)	1029.28 (546.26– > 2000)	1598.2 (1424.6–2036.0)	N/A	800.4 (452.9–1451.6)	N/A
Fibrinogen (g/L)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Triglyceride (mg/dl)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AST (IU/L)	38.00 (30.50–53.00)	47.0 (28.0–74.5)	45.33 ± 12.90	N/A	52 (30–70)
Neutrophils absolute (×109/ml)	7.04 (3.98–10.12)	6.9 (4.9–9.1)	N/A	4.3 (2.9–7.0)	4.6 (2.6–7.9)
Lymphocytes absolute (×109/ml)	0.67 (0.49–0.99)	0.7 (0.5–0.9)	1.16 ± 0.55	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.5–0.9)
ALT (IU/L)	35.00 (21.50–52.50)	42.0 (32.5–50.0)	36 ± 19.52	N/A	35 (19–57)
LDH (U/L)	396.00 (320.00–521.00)	537.0 (433.5–707.5)	772.33 ± 292.13	N/A	435 (302–596)
CRP (mg/L)	83.00 (39.45–152.40)	139.4 (86.9–165.1)	N/A	57.9 (20.9–103.2)	N/A
D-dimer (ug/ml)	1.16 (0.46–5.37)	2.6 (0.6–18.7)	N/A	N/A	4.14 (1.91–13.24)

Values are given as median (and interval in parenthesis) or mean ± a measure of deviation. Thick line in the table (between AST and ALT) separates the HScore
ALT = alanine transaminase, AST = aspartate transaminase, CRP = C-reactive protein, LDH = lactate dehydrogenase, N/A = not available, WBC = white blood cells

Table 3. Laboratory findings reported in cytokine storm syndromes associated with diseases prior to COVID-19

	Machowicz (HLH) [7]	**Machowicz (Sepsis) [7]**
WBC (×109/ml)		Although in the SIRS criteria both patients with leukocytosis andleukopenia are included, the first group prevails. median ANC of 14 × 109 L in septic patients
Hemoglobin (g/dl)	6.7–11.4 Anemia < 9 good candidate for HLH	8.3-11.3
Platelets (×109/ml)	6–52	Sepsis: 236.98 ± 19.37 Severe Sepsis 196.37 ± 23.1 Septic Shock 144.93 ± 25.31 Septic shock: 196 (127–332)
Ferritin (mg/L or ng/ml)	Median 2367–25,720 and peak 6067–684,000 ng/ml for adults	Pneumococcal PN Median: 312-653 Sepsis Median: 432 ng/ml (184-773) , 590 ng/ml (429-771)
Fibrinogen < 1.5 g/L Depends on whether DIC is present	Usually levels are low < 1.5 but values differ among studies and groups and whether patients were transfused with plasma	Fibrinogen is an acute phase reactant and its concentration is elevated in septic patients. median > 5.5 in adults
Triglycerids (mg/dl)	In HLH maximal values reach 310–1475	In many studies, values for adult patients with sepsis are much lower than the HLH criterionand do not or only moderately exceed levels of 180
AST (IU/L)	45-286 Lower range: 14–40 Upper range: 157–1489	N/A
Neutrophils absolute (×109/ml)	0.7-3.5 Lower level: 0-1 Upper level: 7.9-33.0	14 (8.8–16.6)–sepsis and severe sepsis 25.1 (14.7–32.4)–septic shock
Lymphocytes absolute (×109/ml)	N/A	N/A
ALT (IU/L)	Median: 40–318 Lower range: 7–37 Upper range: 157–4100	N/A
LDH (U/L)	552–1314 Lower range: 28–399 Upper range: 2203–9290	N/A

Values are given as median (and interval in parenthesis) or mean ± a measure of deviation. Thick line in the table (between AST and ALT) separates the HScore
ALT = alanine transaminase, AST = aspartate transaminase, ANC = absolute neutrophil count, CRP = C-reactive protein, LDH = lactate dehydrogenase,

	Huang [2]	Wang [14]	Zhou [15]	Han [21]	Young [16]	Du [17]	Tang [22]
	11.3 (5.8–12.1)	6.52 (4.30–7.73)	9.8 (6.9–13.9)	N/A	3.4 (2.6–5.8)	10.121 ± 6.266	N/A
	12.2 (11.1–12.8)	12.8 (11.7–13.6)	12.6 (11.5–13.8)	N/A	13.2 (11.7–14)	12.91 ± 2.54	N/A
	196 (165–263)	167 (144–215)	165.5 (107.0–229.0)	N/A	156 (116–217)	162.6 ± 108.9	N/A
	N/A	N/A	1435.3 (728.9–2000.0)	N/A	N/A	N/A	N/A
	N/A	N/A	N/A	4.76 ± 1.7301	N/A	6.321 ± 18.349	5.16 (3.74–5.69)
	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	49.0 (29.0–115.0)	40.5 (24.0–62.0)	N/A	N/A	N/A	94.4 ± 263.3	N/A
	10.6 (5.0–11.8)	5.24(2.90–6.44)	N/A	N/A	1.8 (1.2–3.7)	8.765 ± 6.181	N/A
	0.4 (0.2–0.8)	0.61(0.37–1.00)	0.6 (0.5–0.8)	N/A	1.1 (0.8–1.7)	0.729 ± 0.419	N/A
	44.0 (30.0–70.0)	31.5 (23.0–52.0)	40.0 (24.0–51.0)	N/A	N/A	72.9 ± 199.5	N/A
	400 (323–578)	517.5 (267.0–549.0)	521.0 (363.0–669.0)	N/A	550 (512–796)	645.8 ± 596.9	N/A
	N/A	81.55 (48.85–105.90)	N/A	N/A	65.6 (47.5–97.5)	107.259 ± 117.215	N/A
	2.4 (0.6–14.4)	N/A	5.2 (1.5–21.1)	19.11 ± 35.48	N/A	5.159 ± 4.679	2.12 (0.77–5.27)

lab markers (above) from the other markers

Knaak [3]	**Birndt [4]**	**Dhote [9]**	**Kaito [18]**	**Otrock [20]**
On admission: 3.3 (1.3–6.9) Later minimum: 0.9 (0.2–2.7)			On admission: NS:5.9 ± 4.4 , S:4.2 ± 2.2 Nadir or peak: NS:1.7 ± 1.9 , S:2.1 ± 1.1	
At diagnosis: 8.4 (7.9–8.8) Later minimum: 6.9 (6.4–7.6)		8.7 ± 2.4	On admission: NS:9.9 ± 2.7 , S:13.0 ± 2.1 Nadir or peak: NS:7.1 ± 2.0 , S:11.2 ± 2.6	
At diagnosis: 51 (23–96) Later minimum: 18 (5–34)		95 ± 12	On admission: NS:82.6 ± 62.2 , S:146.3 ± 64.2 Nadir or peak: NS:23.0 ± 19.1 , S:113.3 ± 56.2	
At diagnosis: 16535 (9156- 40800) Later peak: 31674 (15121–87975)	39,504 (1254–2,632,220)	41,512 ± 78,465		25,720 (626-684,000)
At diagnosis: 2.6 (1.4–4.3) Later minimum: 2.0 (1.0–3.0)				
At diagnosis: 288 (197–438) Later maximum: 376 (245–563)		3.19 ± 3.0		
At diagnosis: 171 (119 -498) Later maximum: 495 (235–2732)		286 ± 661	On admission: NS:76.6 ± 84.7 , S:127.3 ± 285.3 Nadir or peak: NS:243.1 ± 187.6 , S:174.1 ± 284.8	
		2.4 ± 1.9		
N/A	N/A	0.54 ± 0.41		
		284 ± 847	On admission: NS:76.6 ± 131.0 , S:122.1 ± 260.1 Nadir or peak: NS:229.3 ± 290.9 , S:184.4 ± 255.9	
At diagnosis: 735 (422–2159) Later maximum: 1779 (607–4995)		1,735 ± 1,693	On admission: NS:766.9 ± 497.3 , S:774.5 ± 701.4 Nadir or peak: NS:1541.9 ± 1142.3 , S:950.8 ± 673.2	849 (179-7,220)

lab markers from the other markers
N/A = not available, nl = normal, NS = non survivors, S = survivors, WBC = white blood cell

Bacillus Calmette-Guérin as a Protective Factor for COVID-19?

Paula David MD[1] and Yehuda Shoenfeld MD FRCP MACR[1,2,3]

[1]Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[2]Laboratory of the Mosaics of Autoimmunity, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
[3]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), bacillus Calmette-Guérin (BCG), vaccine, pandemic

IMAJ 2020; 22: 514–515

Worldwide, many national vaccination programs have included the bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine during infancy as a protection from *Mycobacterium tuberculosis* infection [1]. BCG is an attenuated vaccine produced with *Mycobacterium bovis* that reduces to about half the risk of contracting tuberculosis disease [2,3]. With the reduction of tuberculosis prevalence, some countries, such as Spain and France, opted to vaccinate just people at high risk, while others like Russia and Ukraine, still indicate mass vaccination [4]. In Israel, the BCG vaccination was indicated generally to everyone until 1981, when it started to be administrated just to populations at risk and immigrants from endemic countries [5].

THE BCG VACCINATION AND COVID-19 MORTALITY

During the pandemic of the coronavirus disease-2019 (COVID-19), BCG vaccination has been proposed as a possible protective factor for the disease severity.

The correlation between BCG vaccination and COVID-19 low mortality rates is hard to make by simply comparing epidemiologic data from different countries since other important factors are simultaneously involved, such as discrepancy in socioeconomic situation, time of pandemic onset, availability and indication of diagnostic examinations, and political strategies. However, a study comparing European countries with similar socioeconomic statuses showed lower mortality rates in countries with BCG policy [6]. An epidemiologic analysis of countries from around the world presented supporting findings that showed higher morbidity and mortality in those without BCG mass vaccination [7]. In Europe, a reduction of around 10% of the COVID-19 mortality rate was associated with a small increase (10%) with the BCG index [6]. Another observational study comparing BCG vaccinated European countries to non-vaccinated ones also found a statistically significant lower mortality rates in the first group, which supported this hypothesis [8].

In Europe a similar study found lower death rates in those countries that included BCG in their national vaccination routine. Interestingly, however, it was observed that some Northern European countries had low death rates regardless of universal BCG vaccination policy. They associated the reduced mortality in these regions with the consumption of aluminum chloride, a lysosomotropic agent, in their food habits [9].

A cross-sectional study [10] observed a lower incidence of COVID-19 in countries endemic for tuberculosis and in countries with BCG coverage when compared with countries without those features. However, a cohort study comparing COVID-19 incidence in BCG vaccinated and non-vaccinated patients in the Israeli population found no statistically significant difference in positive polymerase chain reaction test results among symptomatic patients from either groups [11]. One could propose that the finding in the previously mentioned studies were due to confounding bias or simply that BCG reduces the severity of the disease but not the infection rate.

HOW COULD BCG PROTECT AGAINST COVID-19?

The BCG vaccine is believed to directly protect against tuberculosis disease through stimulation of the cellular immune system since *M. tuberculosis* an intracellular pathogen [12]. However, it has also been shown to act in a non-specific way by enhancing the trained immunity and conferring a broad protection. For example, its success in combating vesical carcinoma by intravesical BCG therapy has been seen [13]. Trained immunity and its ability to confer broad protection is related to histone modifications, which leads to epigenetic changes and results in expression of numerous genes associated with better recognition of secondary infections agents by the innate immune system [14,15]. This mechanism was suggested as one of the pathways through which BCG could reduce COVID-19 complications [16].

BCG was previously associated with lower mortality rates unrelated to tuberculosis. In an animal model it was shown that mice that were inoculated with 1 mg of BCG had a higher resistance to numerous viruses when compared to the control group with statistically significant higher survival rate [17]. In fact, when compared to matched controls, it has been found that patients who received BCG had a higher

survival rate to respiratory viral infections [18] and fewer hospitalizations [19].

Countries with a national BCG vaccination policy have shown reduced mortality rates of COVID-19 compared to other countries. However, some of the confounding bias in the epidemiologic observations are hard to rule out and should be taken into consideration. Those factors include the discrepancy between countries in socioeconomic level, social distance policies, diagnostic test indications, and climate implications. Furthermore, BCG vaccination was previously shown to confer a higher survival rate for other diseases, including tuberculosis, and specifically viral infections, through enhancing the trained immune system, which could explain the protective feature in COVID-19.

CONCLUSIONS

BCG has turned out to be a potential tool to prevent the COVID-19 complications. Clinical trials are needed to check the effectiveness of BCG as a protective role in COVID-19, its safety in older individuals and other possible adverse effects.

Correspondence

Dr. P. David

Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel
email: paulardavid@gmail.com

References

1 Dye C. Making wider use of the world's most widely used vaccine: Bacille Calmette-Guerin revaccination reconsidered. *J R Soc Interface* 2013; 10 (87): 20130365.

2 Abdallah AM, Behr MA. Evolution and Strain Variation in BCG. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1019: 155-69.

3 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96 (1 Pt 1): 29-35.

4 Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med* 2011 Mar; 8 (3): e1001012.

5 Israel Ministry of Health [Available from https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/vaccine_history.pdf]. [Accessed August 2020].

6 Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117 (30): 17720-6.

7 Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv* [Internet] 2020; 2020.03.24.20042937. [Available from http: //medrxiv.org/content/early/2020/03/28/2020.03.24.20042937.abstract]. [Accessed August 2020].

8 Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19? *Allergy* 2020; 75 (7): 1824-7.

9 Hidvegi M, Nichelatti M. BCG vaccination policy and consumption of ammonium chloride enriched confectioneries may be factors reducing COVID-19 death rates in Europe. IMAJ 2020; 22: 435-38.

10 Madan M, Pahuja S, Mohan A, Pandey RM, Madan K, Hadda V, et al. TB infection and BCG vaccination: are we protected from COVID-19? *Public Health* 2020; 185: 91-2.

11 Hamiel U, Kozer E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. *JAMA* 2020; 323 (22): 2340-1.

12 Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Exp Med* [Internet] 1993; 178 (6): 2249-54.

13 Buffen K, Oosting M, Quintin J, et al. Autophagy controls BCG-induced trained immunity and the response to intravesical BCG therapy for bladder cancer. *PLoS Pathog* 2014; 10 (10): e1004485.

14 Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J Innate Immun* 2014; 6 (2): 152-8.

15 Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, et al. BCG-induced cross-protection and development of trained immunity: implication for vaccine design. *Front Immunol* 2019; 10: 2806.

16 O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (6): 335-7.

17 Floc'h F, Werner GH. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guérin). *Ann Immunol (Paris)* 1976; 127 (2): 173-86.

18 Stensballe LG, Nante E, Jensen IP, et al. Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study. *Vaccine* 2005; 23 (10): 1251-7.

19 de Castro MJ, Pardo-Seco J, Martinón-Torres F. Nonspecific (Heterologous) protection of neonatal BCG vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015; 60 (11): 1611-9.

Capsule

Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir

Understanding the inner workings of the virus that causes coronavirus disease-2019 (COVID-19) may help us to disrupt it. **Yin** et al. focused on the viral polymerase essential for replicating viral RNA. Replication of SARS-CoV-2 requires the viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) enzyme, a target of the antiviral drug remdesivir. The authors report the cryo–electron microscopy structure of the SARS-CoV-2 RdRp, both in the apo form at 2.8-angstrom resolution and in complex with a 50-base template-primer RNA and remdesivir at 2.5-angstrom resolution. The complex structure reveals that the partial double-stranded RNA template is inserted into the central channel of the RdRp, where remdesivir is covalently incorporated into the primer strand at the first replicated base pair, and terminates chain elongation. These structures provide insights into the mechanism of viral RNA replication and a rational template for drug design to combat the viral infection.

Science 2020: 368: 1499
Eitan Israeli

Ferritin and Severe COVID-19, from Clinical Observations to Pathogenic Implications and Therapeutic Perspectives

Piero Ruscitti MD PhD and Roberto Giacomelli MD PhD

Rheumatology Unit, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

ABSTRACT A virally-induced cytokine storm syndrome, associated with a massive and overwhelming systemic inflammation, burdens a subgroup of patients with severe coronavirus disease-2019 (COVID-19), which leads to pulmonary inflammation and extensive lung damage. These severe COVID-19 patients are characterized by high ferritin levels. These findings mirror what was previously reported about the prognostic role of this iron storage protein in other inflammatory diseases included in the hyperferritinemic syndrome. The latter suggests that ferritin could be a further pathogenic mediator in enhancing the inflammatory process, stimulating inflammatory pathways, and thus perpetuating a vicious pathogenic loop. Considering its activity as an immune activator, a therapeutic approach targeting ferritin may be also postulated in these diseases. Considering these observations, high ferritin levels characterize severe COVID-19 and other diseases included in the hyperferritinemic syndrome. Because ferritin could enhance the inflammatory process, it could be tested as a possible new therapeutic target to improve the outcome of these patients.

IMAJ 2020; 22: 516–518

KEY WORDS: coronavirus-19 (COVID-19), ferritin, hyperferritinemic syndrome

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) has recently highlighted the role of systemic hyper-inflammation as a major cause of death [1,2]. A virally-induced cytokine storm syndrome, associated with a massive and overwhelming systemic inflammation, burdens a subgroup of patients with severe COVID-19. which leads to pulmonary inflammation and extensive lung damage [1,2]. These severe COVID-19 patients are characterized by high ferritin levels [3,4], as also shown in the work by Dahan et al., in this issue of the *Israel Medical Association Journal* [5]. The authors described a significant increase of ferritin levels in severe COVID-19 patients (2817.6 ng/ml) when compared with those codified as non-severe (708.6 ng/ml) [5].

These findings mirror what was previously reported about the prognostic role of this iron storage protein in other inflammatory diseases [6,7]. In fact, in adult onset Still's disease (AOSD), higher levels of ferritin are associated with the occurrence of macrophage activation syndrome (MAS), the most common life-threatening complication for these patients [6,8]. Furthermore, in MAS patients, high levels of ferritin are associated with mortality [9]. Similarly, in sepsis, high ferritin levels identify more severe patients who are at high risk of poor prognosis [10,11].

This association between high ferritin levels and a more aggressive subset of these diseases may suggest a possible pathogenic role of this molecule, as proposed by the concept of the hyperferritinemic syndrome [12]. The latter comprises four inflammatory diseases–AOSD, MAS, sepsis, and catastrophic anti-phospholipid syndrome–and this syndrome suggests that ferritin could be a further pathogenic mediator in enhancing the inflammatory process [12]. In fact, its production by liver and macrophages is enhanced by the inflammatory process since ferritin transcription is elicited by interleukin (IL)-1β, IL-6, and interferon (IFN)-γ, which upregulate the ferritin gene transcription through the increased binding of nuclear factor-κB (NF-κB) to FER2 upstream of the iron responsive element and coding region [13,14]. After that, independently of its iron content, ferritin may stimulate intracellular inflammatory pathways culminating in activation of NF-κB [14]. Thus, the final result of ferritin stimulation is the increased expression of pro-inflammatory mediators such as IL-1β and inducible nitric oxide synthase [14].

In this context, both subunits, which compose ferritin heavy (FeH) and light (FeL) subunits, have been studied due to their possible inflammatory activities [15]. Interestingly, in affected tissues of AOSD and MAS, FeH and FeH+/IL-12+ macrophages are highly represented in inflammatory infiltrate, suggesting a possible pathogenic role [16,17]. It has been shown that inflammatory stimuli preferentially induce the release of FeH, which binds a specific receptor on immune cells, namely the T-cell immunoglobulin and mucin domain (TIM)-1 in humans and TIM-2 in rodents [18,19]. In addition, the inflammatory properties of FeH

were noted in an experimental model of sepsis [20]. In this work, the deletion of FeH induced an impaired activation of NF-κB and a reduced production of IL-1β, IL-6, IL-12, and IFN-γ [20].

Recently, a significant effect of FeH on human macrophages has been shown via the activation of NLRP3 inflammosome and consequent synthesis of pro-inflammatory molecules [21]. The researchers showed that stimulation with FeH may induce an increased expression and release of IL-1β and IL-12 on human macrophages [21]. In addition, paralleling with IL-1β, FeH may lead to a significant expression of NLRP3, a cytosolic innate immune signaling receptor, which is the main factor associated with the maturation and production of this cytokine, thus suggesting a vicious cycle perpetuated by FeH, IL-1β and NLRP3 [21]. Considering all these observations, it is possible to speculate that ferritin may stimulate inflammatory pathways, acting as an enhancer of the inflammatory process in severe COVID-19 as observed in other inflammatory disease (e.g., AOSD, MAS, sepsis) [22,23]. Thus, severe COVID-19 could potentially be considered another piece of the puzzle of the hyperferritinemic syndrome [24].

Due to its reported activity as an immune activator, a therapeutic approach targeting ferritin may be postulated in these inflammatory diseases [25], including severe COVID-19. In this context, plasma exchange (PE), high-volume hemofiltration (HVHF), and desferrioxamine, have been already tested [26-28]; whereas, other therapeutic options could be specifically developed in the future for clinical application, such as monoclonal antibodies targeting ferritin or its specific subunit. PE and HVHF have been used to treat MAS and sepsis by mechanically removing toxins and inflammatory mediators [26,27]. Their effectiveness in reducing ferritin is very high. Despite promising results, a careful selection of patients is necessary due to the cardiovascular burden of these procedures in patients affected by a cytokine storm syndrome [26,27].

Desferrioxamine, an iron chelator, has been tested in the experimental model of atherosclerosis [28]. It may inhibit lipopolysaccharide-induced increases of soluble cellular adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein-1 in serum. Furthermore, this drug activates the redox-sensitive transcription factors, NF-κB and activator protein-1 in the aorta [28]. Interestingly, these pathways are the same that are elicited by ferritin, further reinforcing the role of ferritin as immune mediator [13-15]. However, although desferrioxamine effectively reduces ferritin levels, a concern has been raised due to the increased rate of severe infections in patients treated with iron chelators [29].

Alternatively, it is possible to target the products of downstream pro-inflammatory cascades stimulated by ferritin. Based on these observations, many clinical studies are ongoing to assess the efficacy of IL-1, IL-6, and IFN-γ inhibition on severe COVID-19 (NCT04317092, NCT04310228, NCT04332913, NCT04324021, NCT04339712, NCT04330638). In addition, considering that these pro-inflammatory pathways converge on NF-κB, inhibitors of these factors are being tested in inflammatory diseases and may have a therapeutic potential in this setting [30-33].

CONCLUSIONS

High ferritin levels characterize severe COVID-19 and other diseases included in the hyperferritinemic syndrome. Because ferritin could enhance the inflammatory process, it could be tested as a possible new therapeutic target to improve the outcome of patients who are affected by either severe COVID-19 or diseases included in the hyperferritinemic syndrome.

Correspondence

Dr. P. Ruscitti
Dept. of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy
email: piero.ruscitti@univaq.it

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579 (7798): 270-3.
3. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med* 2020 Apr 6]. *Intensive Care Med* 2020; 46 (5): 846-8.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033-4.
5. Dahan S, Segal G, Katz I, et al. Ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients: a fatal correlation. *IMAJ* 2020; 22: 428-34.
6. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort. *PLoS One* 2020; 15: e0235326.
7. Ruscitti P, Rago C, Breda L, et al. Macrophage activation syndrome in Still's disease: analysis of clinical characteristics and survival in paediatric and adult patients. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2839-45.
8. Ruscitti P, Iacono D, Ciccia F, et al. Macrophage activation syndrome in patients affected by adult-onset still disease: analysis of survival rates and predictive factors in the Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale Cohort. *J Rheumatol* 2018; 45: 864-72.
9. Ruscitti P, Cipriani P, Ciccia F, et al. Prognostic factors of macrophage activation syndrome, at the time of diagnosis, in adult patients affected by autoimmune disease: Analysis of 41 cases collected in 2 rheumatologic centers. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 16-21.
10. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med* 2017; 15: 172.
11. Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, et al. A systemic inflammation mortality risk assessment contingency table for severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: 143-50.
12. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013; 11: 185.
13. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, et al. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 30: 84-9.
14. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2009; 49: 887-900.

15. Sharif K, Vieira Borba V, Zandman-Goddard G, et al. Eppur Si Muove: ferritin is essential in modulating inflammation. *Clin Exp Immunol* 2018; 191: 149-50.
16. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. H-ferritin and proinflammatory cytokines are increased in the bone marrow of patients affected by macrophage activation syndrome. *Clin Exp Immunol* 2018; 191: 220-8.
17. Ruscitti P, Cipriani P, Ciccia F, et al. H-ferritin and CD68+/H-ferritin+ monocytes/macrophages are increased in the skin of adult onset Still's disease patients and correlate with the multi-visceral involvement of the disease. *Clin Exp Immunol* 2016; 186: 30-8.
18. Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood* 2010; 116: 1574-84.
19. Chen TT, Li L, Chung DH, et al. TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis. *J Exp Med* 2005; 202: 955-65.
20. Zarjou A, Black LM, McCullough KR, et al. Ferritin light chain confers protection against sepsis-induced inflammation and organ injury. *Front Immunol* 2019; 10: 131.
21. Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep* 2020; 10: 12232.
22. Kappert K, Jahić A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers* 2020:1-36.
23. Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, et al. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. an immunomodulatory perspective to alleviate the storm. *Front Immunol* 2020; 11: 1130.
24. Ruscitti P, Berardicurti O, Barile A, et al. Severe COVID-19 and related hyperferritinaemia: more than an innocent bystander? *Ann Rheum Dis* 2020; annrheumdis-2020-217618.
25. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res* 2020; 68 (4): 213-24.
26. Cui Y, Zhang YC, Kang YL, et al. High-volume hemofiltration in critically ill patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/ macrophage activation syndrome: a prospective study in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: e437-43.
27. Demirkol D, Dincer Yildizdas D, Bayrakci B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/ sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/ macrophage activation syndrome: what is the treatment? *Crit Care* 2012; 16: R52.
28. Zhang WJ, Wei H, Frei B. The iron chelator, desferrioxamine, reduces inflammation and atherosclerotic lesion development in experimental mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235: 633-641.
29. Xia S, Zhang W, Huang L, et al. Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Plos One* 2013; 8: e82662.
30. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-**κB** signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017; 2, e17023.
31. Solis-García Del Pozo J, Galindo MF, Nava E, Jordán J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 7475-84.
32. van de Veerdo*nk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. Crit Care 2020; 24: 445.*
33. Zhang X, Zhang Y, Qiao W, Zhang J, Qi Z. Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. Int Immunopharmacol 2020; 86: 106749.

Capsule

Keeping the lid on infection spread

From February to April 2020, many countries introduced variations on social distancing measures to slow the ravages of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Publicly available data show that Germany has been particularly successful in minimizing death rates. **Dehning** and co-authors quantified three governmental interventions introduced to control the outbreak. The authors predicted that the third governmental intervention–a strict contact ban since 22 March–switched incidence from growth to decay. They emphasize that relaxation of controls must be done carefully, not only because there is a 2-week lag between a measure being enacted and the effect on case reports but also because the three measures used in Germany only just kept virus spread below the growth threshold.

Science 2020; 369: eabb9789

Eitan Israeli

Capsule

COVID-19 pandemic in France

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) exacted a heavy toll in France during March and April 2020. Quarantine measures were effective in reducing transmission by 84%, and some relaxation of social isolation was expected in May. **Salje** et al. fit transmission models for the epidemic in France to hospital admissions. The authors forecast that 2.9 million people will have been infected by 11 May, representing 4.4% of the population–a value inadequate for herd immunity. Daily critical care hospitalizations should reduce from several hundreds to tens of cases, but control will remain a delicate balancing act. Any relaxation of lockdown in France will have to be carefully controlled and monitored to avoid undermining more optimistic forecasts.

Science 2020; 369: 208

Eitan Israeli

Medication Titration in Heart Failure: Too High or Too Complex?

Yacov Shacham MD

Department of Cardiology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, affiliated with the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

KEY WORDS: beta blockers, ejection fraction, heart failure, remodeling .

IMAJ 2020; 22: 519–520

The prevalence of heart failure (HF) continues to rise, driven by an ageing population, increasing rates of obesity , diabetes, and better survival in patients with cardiovascular disease [1]. While HF is associated with substantial morbidity and mortality, large-scale randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs) , beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists all improve clinical outcomes in patients with HF associated with a reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) [2-9]. Indeed, such studies suggest that the combination of an ACEI/ARBs and beta-blockers may translate to a 60–70 % relative risk reduction in all-cause mortality [10]. The large HF RCTs evaluating the efficacy of ACEIs, ARBs and beta-blockers used forced up-titration at pre-specified intervals, unless there were adverse events or intolerance, aiming for target doses largely guided by those used to treat hypertension.

As a result, HFrEF prescription rates for both ACEIs/ARBs and beta-blockers have increased substantially over the past two decades [11-13] ,such that 92 % of patients were on ACEI or ARBs therapy and 93% were on beta-blockers in the recent European Society of Cardiology Heart Failure Long-term Registry, with most of those patients not on treatment having a documented contraindication or previous medication intolerance [13]. Nevertheless, recent reports suggested that only 10-30% of patients were on target doses of ACEI/ARBs and 18 % were on target doses of beta-blockers, with approximately one-third having no reason documented for the failure to up-titrate.

This contrasts with the RCTs, where at least 50-60% of patients achieved target doses.[2,3,7-9].One reason for the low titration rates achieved in clinical practice may be that the patients are not selected in the same way as those enrolled in clinical trials; in practice, patients are generally over a decade older with numerous co-morbidities. Other Barriers to medication titration include health-provider knowledge, self-efficacy and attitudes; patient-related factors, including age, body mass index, co-morbidities and polypharmacy; and limited time and support structures to facilitate regular monitoring.[14,15] Patients also frequently demonstrate transition between the acute and community healthcare sectors which further complicates care coordination.

In the July 2020 issue of the *Israeli Medical Association Journal* (*IMAJ*) Itzhaki Ben Zadok and colleagues [16] determined the baseline characteristics associated with attaining upper-range recommended doses of ACEI/ARBs and beta blockers in an up-titration program of HFrEF patients treated in a community-based, dedicated HF clinic. Upper-range recommended doses were defined as ≥ 75% of target recommended doses by heart failure society guidelines and were achieved in 41% and 35% of patients receiving ACEI/ARBs and beta blockers, respectively. Achievement of upper-range ACEI/ARBs doses was associated with elevated body mass index (BMI) even after adjusting for other co-morbidities (at the range of BMI < 40 kg/m2).In addition, presence of diabetes and male gender were independently associated with upper-range doses. The authors concluded that these findings may serve as benchmarks for up-titration programs.

The most important point evolving from the study is the importance of dedicated outpatient heart failure programs to facilitate the treatment in this patient group while identifying markers for higher success. Indeed, past clinical studies demonstrated the efficacy of multidisciplinary HF disease management [17]. These include the availability of dedicated physicians, nursing and pharmacists' staff that undertake regular follow-up and monitoring of their patients and also provide a convenient point of contact.

In a study of specially trained nurses working in a dedicated HF clinic, the percentage of patients receiving the goal dose of β-blocker therapy increased from 10–43% as a result of more frequent interaction between nurses and patients and adherence to standardized practices [18]. In another study of a nurse-managed, structured remote telephonic titration protocol, 71% of patients reached the target daily dose of beta blockers in approximately 8 weeks without safety problems [19]. No HF hospitalizations occurred during remote titration. These observations suggest that more focused interventions addressing dose titration may be required to improve the portion

of patients treated at target doses. This may include enhanced systems of care to better educate patients to expect dose up-titration even if their HF symptoms have improved or resolved, to provide more prominent point-of-care physician decision support for up-titration, and to ensure outpatient follow-up visits at set intervals until target doses are achieved.

LIMITATIONS

A few limitations of the present study require mention. Some unmeasured variables may have impacted the results. As a single-centered study the results may not apply to other up-titration programs in inpatient or outpatient clinics. Exclusion criteria made patient selection bias prominent, as patients with good compliance were more likely to adhere to visits in the clinic. Furthermore, there was a potential inaccuracy of attaining information on medication doses from the electronic drug prescription fill, which may not represent the actual dose taken by patients.

CONCLUSIONS

We should congratulate Itzhaki and colleagues for pointing an important, yet often forgotten, issue. The challenge for future physicians will be to address the need for strategies that engage primary care with timely communication, clear role delineation and point-of-care decision support may have wider applicability to allow the impressive gains demonstrated in the clinical trials to be applied to the broader HF population.

Correspondence

Dr. Y. Shacham
Dept. of Cardiology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, 6423906 Israel
Phone: (972-3) 697-3222
Fax: (972-3) 697-3704
email: kobys@tlvmc.gov.il

References

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30-41.
2. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
3. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353: 2001-7.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
5. Swedberg K, Kjekshus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988; 62: 60A-66A.
6. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
7. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
8. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Carvediol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
9. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
10. Hayman S, Atherton JJ. Should angiotensin receptor neprilysin inhibitors replace angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with a reduced ejection fraction? *Cardiac Failure Review* 2016; 2: 47-50.
11. Atherton JJ, Hayward CS, Wan Ahmad WA et al. ADHERE International-Asia Pacific Scientific Advisory Committee. Patient characteristics from a regional multicenter database of acute decompensated heart failure in Asia Pacific (ADHERE International-Asia Pacific). *J Card Fail* 2012; 18: 82-88.
12. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G et al. Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1076-84.
13. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1173-84.
14. Gustafsson F, Schou M, Videbaek L et al. Treatment with beta-blockers in nurse-led heart failure clinics: titration efficacy and predictors of failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 910-916.
15. Carroll R, Mudge A, Suna J et al. Prescribing and up-titration in recently hospitalized heart failure patients attending a disease management program. *Int J Cardiol* 2016; 216: 121-127.
16. Itzhaki Ben Zadok O, Murninkas D, Iakobishvili Z ,Jino H, Yohananov E, Birkenfeld S, Hasdai D .Characteristics Associated with Attaining Upper-Range Doses of Beta Blockers and Angiotensin-Renin Inhibitors in Reduced Ejection Fraction. *IMAJ* 2020; 22: 375-9.
17. Whellan DJ, Gaulden L, Gattis WA, et al. The benefit of implementing a heart failure disease management program. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2223-8.
18. Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA, et al. Improving guideline adherence, a randomized trial evaluating strategies to increase β-blocker use in heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2799-2804.
19. Moyer-Knox D, Mueller TM, Vuckovic K, *et al.* Remote titration of carvedilol for heart failure patients by advanced practice nurses. *J Card Fail* 2004; 10: 225-227.

Capsule

Promising antiviral protease inhibitors

With no vaccine or proven effective drug against the virus that causes coronavirus disease-2019 (COVID-19), scientists are racing to find clinical antiviral treatments. A promising drug target is the viral main protease Mpro, which plays a key role in viral replication and transcription. **Dai** et al. designed two inhibitors, 11a and 11b, based on analysis of the structure of the Mpro active site. Both strongly inhibited the activity of Mpro and showed good antiviral activity in cell culture. Compound 11a had better pharmacokinetic properties and low toxicity when tested in mice and dogs, suggesting that this compound is a promising drug candidate.

Science 2020;368: 1331

Eitan Israeli

Incidental Detection of Coronavirus Disease-2019 on Magnetic Resonance Imaging

Noam Nissan MD PhD[1,4], Ariel Kerpel MD[1,4], Daniela Noa Zohar MD[2,4], David Orion MD[2,4], Sharon Amit MD PhD[3,4], Edith Michelle Marom MD[1,4] and Eli Konen MD MHA[1,4]

Departments of [1]Radiology and [2]Neurology and [3]Laboratory of Microbiology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[4]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv. Israel

KEY WORDS: coronavirus-19 (COVID-19), incidental finding, magnetic resonance imaging (MRI)

IMAJ 2020; 22: 521–522

The outbreak of an acute respiratory disease mysteriously took place in the city of Wuhan, China, during December 2019 [1]. Coronavirus disease-2019 (COVID-19), caused by a novel zoonotic coronavirus: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), has since spread rapidly and reached pandemic proportions [1]. The severity of disease is broad, varying from asymptomatic infection and mild upper respiratory tract illness to severe pneumonia with respiratory failure and even death [1]. Male gender, older age, and medical co-morbidities were found to be associated with a higher fatality risk [1]. The diagnosis of COVID-19 infection is currently confirmed by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) using nasopharyngeal swabs [2]. Although detection of viral RNA remains the gold standard for diagnosis, false-negative results are not uncommon [2]. Further limitations of PCR include a potential shortage of polymerase chain reaction (PCR) kits and delayed diagnosis when the need for rapid decision-making for symptomatic patients with a high index of clinical suspicion is needed to reduce disease spread. Therefore, imaging studies, mainly chest radiography and computer tomography (CT), have been utilized as screening and diagnostic tools [3-5].

Typical findings on chest CT consist of ground-glass opacities or bilateral pulmonary consolidation, mostly in a posterior and peripheral distribution. These features were suggestive of infection, although they were not specific [3-5]. As a result, there is still no consensus for the use of imaging in the clinical assessment and management of patients with suspected COVID-19 pneumonia [4]. Currently, magnetic resonance imaging (MRI) has no definite role in the diagnostic workup of COVID-19. In this case study, we reviewed a case in which incidental MRI findings in a young patient raised suspicion and prompted the diagnosis of COVID-19.

PATIENT DESCRIPTION

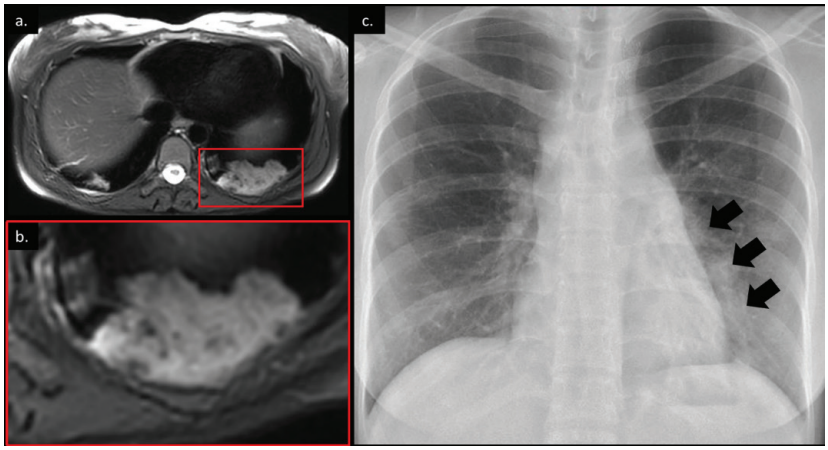
A 23-year-old woman complaining of episodes of headaches, pre-syncope, and amaurosis fugax, during the past year was admitted to the neurology department for investigation. Apparently, during her initial evaluation in the emergency department on hospital day 1, the patient was exposed to a nurse who was subsequently diagnosed with PCR-confirmed COVID-19. Following a hospital epidemiologic investigation, the patient, despite being asymptomatic, underwent a swab test for SARS-CoV-2 RNA on day 7 of her hospitalization, which returned negative.

As part of her work-up, a chest MRI was performed on day 2 of hospitalization, which revealed occlusion of the subclavian arteries, significant stenosis of the vertebral and carotid arteries, and aortic wall thickening. These findings were followed by additional imaging studies, including CT angiography of the neck, which demonstrated carotid artery irregularities and stenosis. Under the working diagnosis of Takayasu arteritis, the patient was treated with a course of steroids and methotrexate with clinical and radiological improvement of the carotid artery ultrasound Doppler performed on day 16 of hospitalization.

On day 19 of hospitalization, the patient developed a cough, subfebrile fever, and elevated C-reactive protein (CRP) levels, which suggested an inter-current infection. An anterior-posterior chest radiograph was performed on day 20 of hospitalization, which was not interpreted by a radiologist. Her attending neurologist described the chest radiograph as normal. Due to abdominal symptoms, on day 21 of hospitalization, an magnetic resonance angiography (MRA) scan of the abdomen was obtained, which revealed aortic wall thickening, as well as pulmonary opacities. which were included in the examiner's field of view (FOV). The reporting radiologist immediately studied the patient's previous two chest radiographs, including one performed on the same day as the MRI. Both scans demonstrated marked consolidation in the left lower lobe with minimal opacities in the right lower lobe, corroborating with the MRI findings [Figure 1]. The patient was promptly isolated and a repeated PCR test was conducted, which returned positive. Under the diagnosis of mild COVID-19 pneumonia, the patient

Figure 1. Magnetic resonance imaging (MRI) and chest radiography findings suggestive of coronavirus-19 pneumonia

[A] Respective focused image (×3) of the left lower lobe consolidation, **[B]** Chest radiograph performed the same day, **[C]** highlighting the left lower lobe consolidation (arrows)



MRI 3T scanner (Phillips, Ingenia, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) equipped with a body coil. Typical bilateral posterior peripheral consolidation is seen in the lungs on: axial fat suppressed T2-weighted image (FOV 400, matrix 480 × 480, slice thickness 7 mm, TE/TR 134/2725 ms)

was isolated and transferred to a newly designated COVID-19 department for continued care.

COMMENT

We report on an incidental detection of COVID-19 pneumonia by MRI. The imaging feature that raised suspicion for infection was new bibasilar consolidation. This imaging manifestation is in accordance with previously published observations, described on conventional chest imaging modalities, CT scans, and radiography reports [3-5]. Nevertheless, bilateral involvement of the lung parenchyma is not specific for COVID-19 and can be found in a variety of other benign and malignant pulmonary disease processes [3-5].

Currently, in the clinical setting, the role of MRI in chest imaging remains limited due to technical drawbacks. Although MRI should not be routinely used in the diagnostic work-up of suspected COVID-19, our case demonstrates how the typical imaging manifestations of the disease manifested clearly on MRI. Furthermore, the fact that the suspicious findings in our case were observed in an abdominal MRA examination, which provides limited lung coverage, only highlights the importance of a high index of radiological suspicion required during the COVID-19 pandemic in all exams that include a portion of the lungs. Moreover, COVID-19 cannot be excluded even in patients with a negative PCR, especially in symptomatic patients with a known exposure, such as in our case. Therefore, MRI scans of the neck, shoulder, heart, breast, abdomen, thoracic, and lumbar spine should all be carefully assessed for incidental lung opacities that necessitate further investigation and immediate isolation, in order to prevent further spread of COVID-19.

Correspondence

Dr. N. Nissan
Dept. of Radiology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 5265601, Israel
Fax: (972-3) 535-7315
email: noamniss@gmail.com

References

1. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 271-4.
2. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: benefits, limitations and perspectives. *IMAJ* 2020; 22 (4): 203-10.
3. Kerpel A, Nissan N, Klug M, et al. Imaging findings in four COVID-19 patients. *IMAJ* 2020; 22 (4): 214-15.
4. Sverzellati N, Milone F, Balbi M. How imaging should properly be used in COVID-19 outbreak: an Italian experience. *Diagn Interv Radiol* 2020; 26 (3): 204-6.
5. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295 (1): 202-7.

Capsule

Safeguarding the sense of smell

Given the proximity of the olfactory bulb to the upper airways, it is surprising that viruses that infect the upper airways, including influenza, rarely infect the brain. In mice, intranasal infection with vesicular stomatitis virus (VSV) does result in infection of sensory neurons in the olfactory bulb. Using VSV that expresses a fluorescent reporter, **Moseman** and co-authors examined the ability of VSV to infect distinct cell types within the olfactory bulb. Although VSV infection was restricted to neurons within the olfactory bulb, they found that microglial cells that were not infected by VSV were key in priming T cell responses that promoted viral clearance.

Sci Immunol 2020; 5: eabb1817

Eitan Israeli

COVID-19 Infection in an Immunosuppressed Patient with Arthritis

Yolanda Braun-Moscovici MD[1,3], Devy Zisman MD[2,3] and Alexandra Balbir-Gurman MD[1,3]

[1]Shine Rheumatology Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
[2]Rheumatology Unit, Carmel Medical Center, Haifa, Israel
[3]Rappaport Faculty of Medicine, Technion–Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

KEY WORDS: adalimumab, Behçet's disease, coronavirus disease-2019 (COVID-19), methotrexate, psoriatic arthritis

IMAJ 2020; 22: 523–524

The outbreak of coronavirus disease-2019 (COVID-19), first identified in December 2019 in China, has spread worldwide and is considered a pandemic outbreak representing a substantial global healthcare challenge. The disease is induced by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

COVID-19 morbidity and mortality have been linked to old age and co-morbidities such as hypertension, diabetes mellitus, and obesity, as well as heart, liver, or kidney failure. Patients with these co-morbidities have poorer outcome, more often resulting in hospitalization and higher likelihood for non-invasive and invasive ventilation [1,2]. Despite the lack of concrete evidence, rheumatologic patients with autoimmune or autoinflammatory diseases, which are treated with synthetic or biological disease modified anti rheumatic drugs (DMARD), are considered a high-risk population for COVID-19 infection. Until now, only a few reports on patients with rheumatic conditions who developed COVID-19 related disease have been reported [3,4].

PATIENT DESCRIPTION

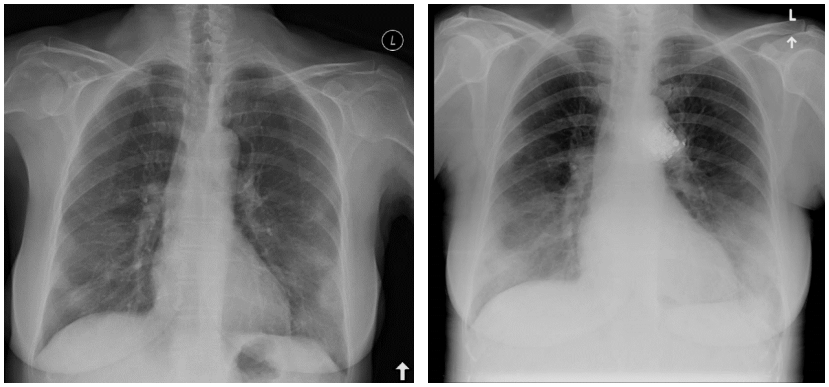
We report the case of a 63-year-old woman with psoriatic arthritis and Behçet's disease who was diagnosed with COVID-19 infection. The patient had a long-time history of recurrent oral and genital ulcers and positive pathergy tests compatible with Behçet's disease and a strong family history of psoriasis. At the age of 40 years, she developed oligoarthritis with eventual ankylosis of the left wrist, dactylitis, and unilateral sacroiliitis. Tests for rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) and anti-nuclear antibodies were negative. For the past 6 years she has been treated with oral methotrexate 7.5 mg/week and subcutaneous adalimumab injections (40 mg every 2 weeks) with significant amelioration of the arthritis and Behçet's disease manifestations. Co-morbidities were hyperlipidemia, treated with statins, and gastritis, treated with proton-pump inhibitors.

On 17 March 2020, the patient was referred to the emergency department with high fever, malaise, cough, and progressive shortness of breath, which had been present for 10 days. The patient reported contact with a friend, who returned from abroad, 5 days prior to the occurrence of fever. She had been treated with azithromycin and amoxicillin for 3 days without any improvement. The last adalimumab injection was administered 2 weeks before her symptoms started. Methotrexate was discontinued when the fever started.

The physical examination revealed tachypnea (24 respiration/min with O_2 saturation of 90–91% at room air, tachycardia (pulse 110/min), fever 39°C, and bilateral lung crackles. There were no signs of active arthritis, skin rash, or aphthae. The nasopharyngeal swab was positive for SARS-CoV-2 by real-time reverse transcription PCR test. The blood tests revealed thrombocytopenia of 94000/µl, hemoglobin 12.8 g/dl, mild leukopenia (leukocytes 4780/µl), high sensitivity C-reactive protein (CRP) of 2.3 mg/dl (normal < 0.5 mg/dl), AST 68 U/L (normal < 31 U/L), and LDH 640U/L (normal < 480U/L). The other liver function tests, the levels of urea, creatinine, creatine phosphokinase, fibrinogen, and procalcitonin were within normal limits. A chest X-ray showed bilateral infiltrates in the lower lung fields [Figure 1]. The patient was hospitalized and treated with intravenous ceftriaxone (1 G/day), oral levofloxacin (500 mg/day) hydroxychloroquine (600 mg/day), and nasal oxygen supplementation. The patient continued to present with high fever for several more days, and was hypoxic (pO_2 58 mmHg, O_2 saturation of 90%) despite the supplementary nasal oxygen.

The repeated blood tests revealed lymphopenia of 700/µl without leukopenia, and normal platelet count (208000/µl). The hemoglobin decreased to 11.1 g/dl, high sensitivity CRP level raised to 33 mg/dl, LDH 948U/L, elevated transaminases (AST 204U/L, ALT 103U/L), GGT 93U/L (normal < 36 U/L), high D-dimer (1850 ng/ml, normal < 500 ng/ml), myoglobin 89 ng/ml (normal < 58 ng/ml), ferritin 1233 ng/ml (normal < 150 ng/ml), and fibrinogen (1042 mg%, normal < 800 mg%). The levels of urea, creatinine, alkaline phosphatase, triglyceride, cholesterol, troponin, and creatine phosphokinase were normal. The oxygen saturation improved and gradually normalized after using optiflow (high-flow nasal cannula administrating air/oxygen blends). Within a week, the fever, dyspnea, and cough resolved. There was some residual fatigue. The patient was discharged

Figure 1. Chest X-ray



[A] at admission, bilateral peripheral lower lobe opacities;

[B] after several days, bilateral multilobar consolidation

after 13 days of hospitalization, following two consecutive negative tests for SARS-CoV-2. Three weeks later, she was feeling well, without any sequelae. She renewed adalimumab and methotrexate.

COMMENT

Despite the wide list of bad prognostic factors (lymphopenia; high levels CRP, ferritin, and D-dimers; hypoxia; and bilateral pulmonary infiltrates) and the immunomodulatory treatment (synthetic and biological DMARDs) our patient recovered from the COVID-19 infection without need for invasive ventilation and without any complication.

Accumulating evidence suggests that a subgroup of patients with severe COVID-19 infection develop a cytokine storm syndrome [5]. High levels of inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-α and interleukin-6 (major mediators of acute and chronic systemic inflammatory responses) have been observed in patients with COVID-19, and these correlate with disease severity [5].

In cases of hyperactivation of the immune system, particularly when lung and other vital organs are involved, immunosuppression might be considered as a therapeutic option, supporting the intricacy of the interaction among the virus and the immunological response depending on every single individual capacity. Prophylactic discontinuation of immunosupressive treatment during the pandemic, in otherwise stable patients, will lead to the rheumatic disease exacerbation and the need for steroids and may increase the risk of complications and even mortality. Although immunosuppressive agents are formally contraindicated in patients with active infections, they may show benefit in certain subgroups of COVID-19 associated severe acute respiratory distress syndrome or cytokine release syndrome, and may even prevent the severe complications.

CONCLUSIONS

Our case report is in line with the findings reported by Haberman et al. [4] that baseline use of biologics is not associated with worse Covid-19 outcomes. We assume that the chronic immunomodulatory treatment with methotrexate and adalimumab in our patient might have alleviated the clinical course and prevented the development of the cytokine release syndrome.

We are aware of the limitations of a single-case observations, and more data regarding the role of immunomodulatory treatment should be obtained.

Correspondence

Dr. Y. Braun-Moscovici
Shine Rheumatology Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa 31096, Israel
Phone: (972-4) 777-2988
Fax: (972-4) 777-2985
email: y_braun@rambam.health.gov.il

References

1. 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*; 395 (10229): 1054-62.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
3. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (5): 668-9.
4. Haberman R, Axelrad J, Chen A, et al. Covid-19 in Immune-mediated inflammatory diseases–case series from New York. *N Engl J Med* 2020; 383 (1): 85-8.
5. Fu Y, Cheng Y, Wu Y: Understanding SARSCoV-2-mediated inflammatory responses : from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin* 2020; 35 (3): 266-71.

Capsule

Smothering fecal-oral coronavirus spread

Diarrhea is a common symptom in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). **Zang** et al. used organoid cultures of cells from the epithelial lining of human small and large intestine as an in vitro model system with which to study viral entry and replication in enterocytes. Mature enterocytes expressing the viral receptor were susceptible to productive infection, which was also stimulated by the expression of a protease involved in viral entry. A subset of patients with COVID-19 shed high amounts of viral RNA in feces, but experiments with simulated human colonic fluid suggested that any shed virus would be rapidly inactivated during transit through the colon.

Sci Immunol 2020; 5: eabc3582

Eitan Israeli

Hydroxychloroquine-related Rash in COVID-19 Infected Patient

Ramzi Kurd MD[1,3], Michael Zuckerman MD[1,3] and Eli Ben-Chetrit MD[2,3]

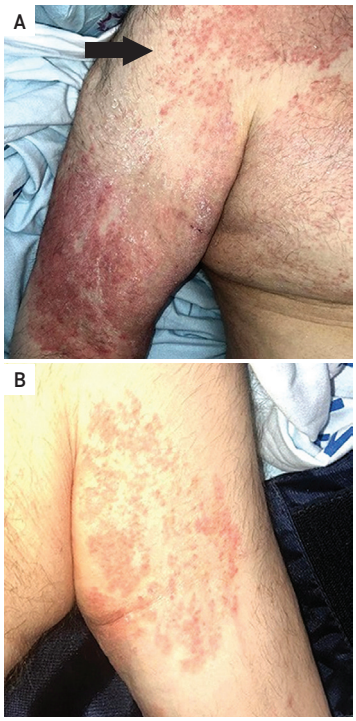
Departments of [1]Corona C, [2]Infectious Diseases and [3]Medicine, Shaare Zedek Medical Center, affiliated with the Hebrew University, School of Medicine, Jerusalem, Israel

KEY WORDS: coronavirus disease-2019 (COVID-19), hydroxychloroquine sulfate (HCQ), rash, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

IMAJ 2020; 22: 525–525

A 77-year-old male patient was admitted to the isolated coronavirus disease-2019 (COVID-19) medical wing due to fever and shortness of breath. Past medical history included ischemic heart disease. Oxygen saturation on ambient air was 90%. The chest radiograph revealed bilateral pulmonary infiltrates. A nasopharyngeal swab specimen tested positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Hydroxychloroquine sulfate (HCQ) was administered orally for 5 days. Twelve days later, a widespread posriasiform skin eruption developed over the patient's upper torso and arms [Figure 1A, Figure 1B]. The rash was attributed to HCQ treatment as no other offending agent was acknowledged.

Figure 1. A widespread posriasiform skin eruption over the upper torso [A] and arms [B]. Several foci imply the possibility of acute generalized exanthematous pustulosis (arrow)



In addition to QT prolongation, cardiac arrhythmias, hypoglycemia, and neuropsychiatric symptoms; various cutaneous reactions have been previously recognized after HCQ use, including acute generalized exanthematous pustulosis [1]. Drug-related eosinophilia and systemic symptoms have also been reported.

During the COVID-19 pandemic, preliminary local treatment guidelines in China, Italy, and France, suggested prescribing HCQ to moderately or severely ill patients. Israel, the United States, and other European countries adopted this practice [2], although it was based on limited observational studies and unpublished data [3]. Recent studies of HCQ treatment in COVID-19 patients have shown no clinical benefit, and some studies demonstrated possible harm [4]. Nevertheless, HCQ was administered to thousands of patients. Moreover, the liberal and widespread use of HCQ during the pandemic has lead to a major shortage of the drug in many pharmacies, leaving systemic lupus erythematosus patients (of which the benefit of HCQ is proven) without their medication [5]. This situation [Figure 1] provides a reminder that prescribing a drug without an established, evidence-based clinical justification may result in complications.

Until the benefit of HCQ in COVID-19-infected patients is confirmed in randomized-controlled trials, this medication should not be administered to COVID-19 patients.

Correspondence

Dr. E. Ben-Chetrit

Dept. of Infectious Diseases, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem 91031, Israel

Phone: (972-2) 666-6340

email: elibc1@yahoo.com

References

1. Paradisi A, Bugatti L, Sisto T, Filosa G, Amerio PL, Capizzi R. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: three cases and a review of the literature. *Clin Ther* 2008: 30: 930-40.
2. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 271-4.
3. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105949.
4. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, et al. QT Interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm* 2020; S1547-5271 (20) 30435-5.
5. Peschken CA. Possible consequences of a shortage of hydroxychloroquine for patients with systemic lupus erythematosus amid the COVID-19 pandemic. *J Rheumatol* 2020; 47: 787-90.

Lockdown with a Price: The impact of the COVID-19 Pandemic on Prenatal Care and Perinatal Outcomes in a Tertiary Care Center

Naftali Justman MD[1], Gilad Shahak MD[1], Ola Gutzeit MD[1], Dikla Ben Zvi MD[1], Yuval Ginsberg MD[1], Ido Solt MD[1,2], Dana Vitner MD[1], Ron Beloosesky MD[1,2], Zeev Weiner MD[1,2] and Yaniv Zipori MD[1]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
[2]Rappaport Faculty of Medicine, Technion–Institute of Technology, Haifa, Israel

ABSTRACT **Background:** The World Health Organization classified coronavirus disease-19 (COVID-19) as a pandemic and recommends strict restrictions regarding most aspects of daily activities.

Objectives: To evaluate whether the pandemic has changed the prenatal care and pregnancy outcome in pregnant women without COVID-19.

Methods: The authors conducted a cross-sectional study to describe changes in outpatient clinic visits and to compare the rates of cesarean and instrumental deliveries between two periods of time: March–April 2020 (during the COVID-19 outbreak) with March–April of the preceding year, 2019.

Results: During the COVID-19 outbreak, visits to obstetric triage, gynecologic triage, high-risk clinic, and ultrasound unit decreased by 36.4%, 34.7%, 32.8%, and 18.1%, respectively. The medical center experienced a 17.8% drop in the total number of births (610 births) compared with March and April 2019 (742 births). During the outbreak women were more likely to be nulliparous (33.3% vs. 27.6%, $P = 0.02$) and present with hypertensive disorders during pregnancy (7.5% vs. 4%, $P = 0.005$) or gestational diabetes (13% vs. 10%, $P = 0.03$). More epidural analgesia was used (83.1% vs. 77.1%, $P = 0.006$). There were more operative vaginal deliveries during the outbreak (16.7% vs. 6.8%, $P = 0.01$). All other maternal and neonatal outcomes were comparable between the two periods.

Conclusions: The medical facility experienced a major decline in all aspects of the routine obstetrics activities during the time of the pandemic. The higher rate of operative vaginal deliveries among nulliparous may be associated with the pandemic effect on the rate of high-risk patients.

IMAJ 2020; 22: 533–537

KEY WORDS: coronavirus disease-19 (COVID-19), lockdown, outcomes, pandemic, pregnancy

The first outbreak of coronavirus disease-19 (COVID-19) started during December 2019 in Wuhan, China. Shortly thereafter, the World Health Organization classified COVID-19 as a pandemic and recommended strict restrictions regarding most aspects of daily activities including work, social life, leisure time, and healthcare [1].

As soon as the pandemic was identified, hospitals and ambulatory care facilities planned prevention and control strategies to reduce transmission of COVID-19 to patients and healthcare workers [1]. Although their goal was to reduce the impact on emergency departments and hospital bed capacity in addition to maximizing the efficiency of healthcare personnel with regard to COVID-19 cases, it also created a challenge for hospitals to establish non-COVID 19 medical priorities. Evidence is emerging on the dramatic decline of the number of patients with serious medical conditions, such as strokes and myocardial infarction, arriving at hospitals since the beginning of the COVID-19 pandemic [2-4]. This deferral has already resulted in increased morbidity and mortality among cardiac, neurologic, and oncologic patients, and may also jeopardize the safety of patients in the future [5,6].

Limited data are available about how COVID-19 affects the behavior, prenatal care, and outcomes of pregnant women without the disease. Most obstetrics and gynecology organizations have issued guidance regarding prenatal care for low- and high-risk women during the COVID-19 outbreak. Some of the suggestions include reducing the number of in-person visits by using telehealth, altering the timing of visits, grouping screening tests, restricting accompanied visitors, and scheduling maternal and fetal assessment appointments when relevant [7-10].

Following the restrictions imposed by the Ministry of Health, we noticed a drop in the number of prenatal visits and admissions to our obstetrics and gynecology department. We therefore decided to characterize this change and to assess whether this drop, similar to other disciplines, had any adverse effect on the maternal and fetal outcomes.

PATIENTS AND METHODS

This cross-sectional study was conducted at a large tertiary referral center. The hospital opened a dedicated inpatient ward for receiving patients, including pregnant women, who had been diagnosed with the COVID-19. However, no pregnant women who were diagnosed with COVID-19 were included in our study. Preparations included the formation of a distinct staff for this department as well as the establishment of a set of procedures to ensure safe and comprehensive isolation, in accordance with the strict requirements defined by the Ministry of Health [11]. Our obstetrics and gynecology department provides care to approximately 15,000 patients annually, and includes nearly 5500 births. The study was approved by the hospital's research ethics board (REB-0172-20).

Demographic and clinical data were retrieved from the combined maternal and fetal medical records, and included antenatal, intrapartum, and postpartum characteristics. All registered visits to our obstetrics and gynecology department during two distinct time periods were eligible for the study: March–April 2019 was defined as period I and March–April 2020 (throughout the peak COVID-19 outbreak) was defined as period II.

During the outbreak, all personnel working in the triage areas were protected from the virus by wearing a face mask, screen shield, and disposable medical gown. In the triage, every woman was asked about respiratory symptoms, fever, and any close contact with COVID-19 cases. Women were told to continue ongoing home care or were sent to a regular labor ward or to a designated labor ward if COVID-19 was suspected.

The primary objective of this study was to describe changes in outpatient clinic visits and to compare the rates of cesarean and instrumental deliveries between study period I (March–April 2019) and period II (March–April 2020). The secondary goal was to compare other maternal and neonatal outcomes during the peak COVID-19 outbreak to the same period of the preceding year. To reduce personal contact and to protect as many medical staff members as possible, the only difference in care during the COVID-19 outbreak was that we switched to 12-hours shifts followed by 24-hours of rest. Perinatal outcomes were only analyzed in women who ultimately gave birth at our institution. Maternal outcome data included demographic data, medical data, and maternal and fetal outcome. Estimated blood loss of > 500 ml during a vaginal delivery and more than 1000 ml during a cesarean delivery were used to define postpartum hemorrhage. Clinical criteria for chorioamnionitis were maternal fever with two or more of the following symptoms: maternal tachycardia, fetal tachycardia, leukocytosis, uterine tenderness, and malodorous amniotic fluid. Neonatal outcomes included shoulder dystocia, Apgar scores at 1 and 5 minutes, umbilical artery cord pH, admission to the neonatal intensive care unit, and intrauterine fetal death.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

	Period I (March–April 2019) (n=742)	Period II (March–April 2020) (n=610)	*P* value
Maternal age, years, mean ± SD	30.6 ± 5.2	30.8 ± 4.9	0.4
Nulliparous, n (%)	205 (27.6)	203 (33.3)	0.02
Hypertensive disorders, n (%)*	30 (4)	46 (7.5)	0.005
Gestational diabetes, n (%)	74 (10)	83 (13)	0.03
PROM, n (%)	124 (16.7)	126 (20.7)	0.06
Induction of labor, n (%)	187 (25.2)	133 (21.8)	0.14
Epidural analgesia, n (%)	572 (77.1)	507 (83.1)	0.006
Gestational age at delivery, weeks, mean ± SD	39.2 ± 1.6	39.1 ± 1.5	0.05
Preterm birth < 37 weeks gestation, n (%)	48 (6.5)	39 (6.4)	0.96
Preterm birth < 32 weeks gestation, n (%)	3 (0.4)	1 (0.2)	0.63
Birth weight at delivery, grams, mean ± SD	3261.8 ± 500	3273.5 ± 483	0.7

*Preeclampsia or pregnancy induced hypertension
P < 0.05 was considered significant
n = number, PROM = pre-labor rupture of membranes, SD = standard deviation

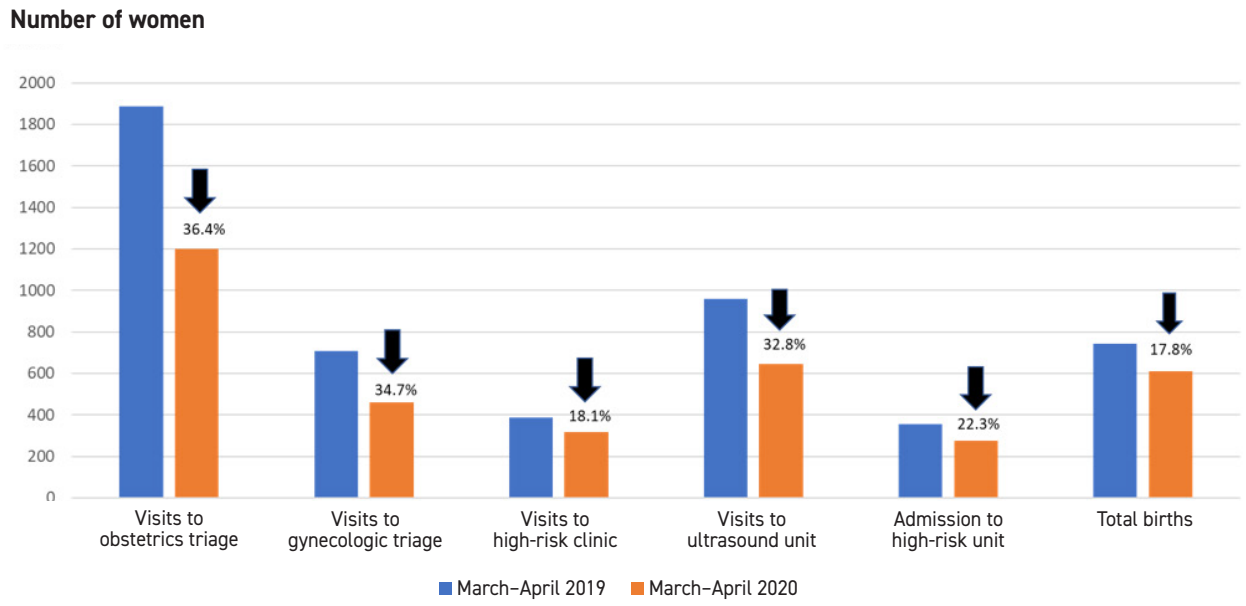
STATISTICAL ANALYSIS

No power calculations were computed for this cross-sectional study. Descriptive statistics were reported as mean ± standard deviation for continuous variables and as numbers (percentages) for categorical variables. Univariate analyses were performed using Chi-square and *t*-test or Mann–Whitney U test to compare the groups on maternal and neonatal outcomes. The threshold of statistical significance was $P < 0.05$. Statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics software, version 25 (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

RESULTS

During the early months of the COVID-19 pandemic, the number of visits and admissions to our obstetrics and gynecology department declined significantly [Figure 1]. Visits to obstetric triage, gynecologic triage, high-risk clinic, and ultrasound unit, as well as the total number of deliveries decreased by 36.4%, 34.7%, 32.8%,18.1%, and 17.8%, respectively. The total number of admissions to high-risk unit also declined by 22.3%. Twenty pregnant women were tested for the virus due to high suspicion and all were ultimately proved negative.

Figure 1. Comparison of the number of visits and admissions to our obstetrics and gynecology divisions between two periods of time: before and during COVID-19 outbreak



Baseline demographic and clinical characteristics of the study groups are presented in Table 1. Pregnant women were more likely to be nulliparous (33.3% vs. 27.6%, $P = 0.02$), to present with hypertensive disorders of pregnancy (7.5% vs. 4%, $P = 0.005$) or gestational diabetes (13% vs. 10%, $P = 0.03$), and to use epidural analgesia (83.1% vs. 77.1%, $P = 0.006$) during period II compared with period I.

Table 2 shows comparisons of maternal and neonatal outcome variables between the two groups. The rate of cesarean deliveries, including of emergency cesarean deliveries, was not different between the two periods: 22.1% (164/742) in period I vs. 24.1% (147/610) in period II, $P = 0.39$. Rates of operative vaginal deliveries were overall similar in both groups; however, there were more operative vaginal deliveries among nulliparous women during period II than during period I (16.7% vs. 6.8%, $P = 0.01$). A sub-analysis of the common indications for operative vaginal deliveries (non-reassuring fetal heart rate, prolonged second stage, maternal exhaustion) showed that prolonged second stage was significantly more common in period II than in period I: 14.3% (2/14) in period I vs. 52.9% (18/34) in period II, $P = 0.01$. All other maternal and neonatal outcomes were similar between the two periods.

DISCUSSION

During the first months of the outbreak of the coronavirus disease, we noticed a dramatic decrease in the number of visits and admissions into our obstetrics and gynecology department. Women who attended their visits were more likely to be nulliparous, high-risk patients, who presented with hypertensive disorders of pregnancy or gestational diabetes and used more epidural analgesia during labor. We also observed a higher rate of operative vaginal deliveries among nulliparous women. No differences were demonstrated in any of the other perinatal outcomes.

As the COVID-19 pandemic continued, many pregnant women were uncertain about the impact of the outbreak on their pregnancy outcome. Pregnancy by itself constitutes a state of relative immunosuppression [12,13], and recent data suggest that pregnant women have increased susceptibility to contract the disease as well as to increased morbidity [8].

We did not expect the number of childbirths, which reflect the number of pregnancies that began several months earlier, to drop during the pandemic period. In our opinion, by being a referral center for patients with COVID-19, women preferred to reduce the risk of acquiring the virus by choosing to give birth in a non-COVID-19 medical center. We speculate that women who gave birth elsewhere were more likely to be low-risk patients and multiparous, which left us with a relative higher number of high-risk and nulliparous women. Another possible explanation for the increased number of women with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes may be the stress associated with the COVID-19 lockdown.

The stress that pregnant women experienced during the COVID-19 lockdown could instigate a cascade of endocrinological and immunological alterations that affect the delicate equilibrium needed to maintain a normal pregnancy and give

Table 2. Comparison of maternal and neonatal outcomes between two periods of time: before and during COVID-19 outbreak

	Period I (March–April 2019) (n=742)	Period II (March–April 2020) (n=610)	*P* value
Maternal outcomes			
Cesarean delivery, n (%) Emergency, n (%) In nulliparous, n (%)	164 (22.1) 105 (14.2) 45 (22)	147 (24.1) 71 (11.6) 48 (23.6)	0.39 0.17 0.68
Operative vaginal delivery, n (%) In nulliparous, n (%)	46 (6.2) 14/205 (6.8)	44 (7.2) 34/203 (16.7)	0.46 0.01
PPH, n (%) Blood transfusion, n (%) Third- and fourth-degree laceration, n (%)	38 (5.1) 18 (2.4) 2 (0.3)	32 (5.2) 19 (3.1) 1 (0.2)	0.92 0.44 0.68
Chorioamnionitis, n (%)	16 (2.2)	17 (2.8)	0.46
Neonatal outcomes			
Apgar score at 1 minute, mode Apgar score at 1 minute < 7, n (%) Apgar score at 5 minutes, mode Apgar score at 5 minutes < 7, n (%)	9 29 (3.9) 10 5 (0.7)	9 23 (3.8) 10 3 (0.5)	0.86 0.9 0.76 0.66
Shoulder dystocia, n (%)	4 (0.5)	1 (0.2)	0.26
Arterial cord pH < 7.0, n (%)	0	0	1
Admission to NICU, n (%) IUFD, n (%)	59 (8) 3 (0.4)	49 (8) 2 (0.33)	0.95 0.81

P < 0.05 was considered significant

n = number, IUFD = intrauterine fetal death, NICU = neonatal intensive care unit, PPH = postpartum hemorrhage

rise to the development of coexisting pregnancy complications. It was postulated that the high maternal cortisol levels could be correlated to reduced T-lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. This acquired form of steroid resistance could be associated with a higher release of pro-inflammatory cytokines (TNF-α and IL-6) and hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation, leading to endothelial dysfunction and consequent preeclampsia development [14]. Similarly, excessive activity of circulating cortisol is a possible contributor to increased insulin resistance, a typical feature in the pathogenesis of gestational diabetes [15,16].

Nulliparity is a known risk factor for operative vaginal delivery [17]. Yet, we noticed an increase in the rate of vacuum assisted births during the initial months of the outbreak among nulliparous women. The increase in the rate of vacuum assisted births during the COVID-19 pandemic may be the consequence of a combination of well-known risk factor for operative deliveries, high-risk nulliparous women, and prolonged second stage [18,19]. In addition, although the effect of neuraxial analgesia on the second stage of labor is inconsistent [20,21], we assume that the higher rate of epidural analgesia use during period II also contributed to the higher rate of operative deliveries during period II. Fortunately, we did not observe a higher rate of maternal or fetal complications secondary to the procedure.

LIMITATIONS AND STRENGTHS

This cross-sectional study has limitations. For example, we postulated that, at least in part, COVID-19 was the main reason for the decline in number of hospital visits and births, but there might be other explanations for the decline that we were not able to explore. As the aim of our study was to describe the perinatal care and outcomes during the two periods of time, some other variables, such as the indications for cesarean delivery and distinction between the types of gestational diabetes and the types of hypertensive disorders, were not fully evaluated in the current study. Evaluating these additional parameters would add little to this aim. In addition, the small number of vacuum assisted deliveries prevented us from performing multivariate analysis that could have shed some more light regarding the causes for our observations. Also, no data are available regarding the women who did not deliver at our institution or their pregnancy outcome. The major strengths of this study include the relatively large number of deliveries and our ability to describe maternal and neonatal outcomes in two consecutive months during the COVID-19 outbreak compared to the same period in the preceding year.

CONCLUSIONS

During the COVID-19 outbreak a decline in all obstetrics and gynecology visits in general, and specifically in births, was noted. This decline resulted in higher risk women attending labor

and delivery wards. Hospitals and caregivers should be aware that higher risk women may attend labor and delivery wards during the time of the pandemic.

Correspondence

Dr. Y. Zipori
Dept. of Obstetrics and Gynecology, Rambam Health Care Campus, Haifa 3109601, Israel
Phone: (972-4) 777-1779
Fax: (972-4) 777-1778
email: y_zipori@rambam.health.gov.il

References

1. World Health Organization. Infection prevention and control during healthcare when COVID-19 is suspected. [Available from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331495/WHO-2019-nCoV-IPC-2020.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y]. [Accessed 28 May 2020].
2. Tam CF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on outcome of myocardial infarction in Hong Kong, China. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 2020;10.1002/ccd.28943.
3. Huet F, Prieur C, Schurtz G, et al. One train may hide another: Acute cardiovascular diseases could be neglected because of the COVID-19 pandemic. *Arch Cardiovasc Dis* 2020; 113 (5): 303-7.
4. Rogers SK, Hughes M. Forgetting 'routine' DVT and stroke during COVID-19 is a parallel pandemic that will be costly if ignored. *J Vasc Surg* 2020; 72 (2): 761-3.
5. Press RH, Hasan S, Chhabra AM, et al. Quantifying the impact of COVID-19 on cancer patients: a technical report of patient experience during the COVID-19 pandemic at a high-volume radiation oncology proton center in New York City. *Cureus* 2020; 12 (4): e7873.
6. Peçanha T, Goessler KF, Roschel H, et al. Social isolation during the covid-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 318 (6): H1441-6.
7. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222 (5): 415-26.
8. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222 (6): 521-31.
9. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy [Available from https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy]. [Accessed 28 May 2020].
10. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Infectious Disease Committee Statement on the Novel Coronavirus [Available from https://sogc.org/en/content/featured-news/sogc-statement-coronavirus.aspx]. [Accessed 28 May 2020].
11. The State of Israel. Ministry of Health. The novel coronavirus. [Available fromm https://govextra.gov.il/ministry-of-health/corona/corona-virus-en/]. [Accessed 28 May 2020].
12. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112 (1): 38-43.
13. Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, et al. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine* 2011; 53 (2): 170-7.
14. Vianna P, Bauer ME, Dornfeld D, Chies JA. Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Med Hypotheses* 2011; 77 (2): 188-91.
15. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (1): 245-50.
16. Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction* 2002; 124 (4): 459-67.
17. Merriam AA, Ananth CV, Wright JD, Siddiq Z, D'Alton ME, Friedman AM. Trends in operative vaginal delivery, 2005-2013: a population-based study. *BJOG* 2017; 124 (9): 1365-72.
18. Myles TD, Santolaya J. Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (1): 52-8.
19. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): 1991-2002.
20. Zhang J, Landy HJ, Branch DW, et al. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (6): 1281-7.
21. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, et al. Epidural vs. non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5 (5): CD000331.

Capsule

Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis

Immune-regulatory mechanisms of drug-free remission in rheumatoid arthritis (RA) are unknown. **Alivernini** and co-authors hypothesized that synovial tissue macrophages (STM), which persist in remission, contribute to joint homeostasis. The authors used single-cell transcriptomics to profile 32,000 STMs and identified phenotypic changes in patients with early/active RA, treatment-refractory/active RA and RA in sustained remission. Each clinical state was characterized by different frequencies of nine discrete phenotypic clusters within four distinct STM subpopulations with diverse homeostatic, regulatory and inflammatory functions. This cellular atlas, combined with deep-phenotypic, spatial and functional analyses of synovial biopsy fluorescent activated cell sorted STMs, revealed two STM subpopulations (MerTKposTREM2high and MerTKposLYVE1pos) with unique remission transcriptomic signatures enriched in negative regulators of inflammation. These STMs were potent producers of inflammation-resolving lipid mediators and induced the repair response of synovial fibroblasts in vitro. A low proportion of MerTKpos STMs in remission was associated with increased risk of disease flare after treatment cessation. Therapeutic modulation of MerTKpos STM subpopulations could therefore be a potential treatment strategy for RA.

Nature Med 2020: 26: 1295
Eitan Israeli

Inhalation Sedation During the COVID-19 Outbreak: An Expert Opinion

Robert Yanko DMD[1], Valeri Klitinich DMD[1], Yaron Haviv DMD PhD[1], David Gozal MD[2], Doron J. Aframian DMD PhD[1], and Andra Ratman DMD[1]

[1]Department of Oral Medicine, Hebrew University–Hadassah School of Dental Medicine, Jerusalem, Israel
[2]Department of Anesthesiology and Critical Care, Hebrew University-Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel

ABSTRACT Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the pathogen that causes coronavirus disease-2019 (COVID-19), is thought to be transmitted via droplets and aerosols, and was detected in saliva of infected individuals. These droplets from the upper airway may infect the inhalation sedation mask and tubing. The authors determined the adequate measures needed to prevent the transmission of COVID-19 by nitrous-oxide (N2O) system during inhalation sedation in dentistry and provided evidence on mask and tubing sterilization. Additional measures to protect patients and healthcare workers from COVID-19 that may be transmitted by the inhalation sedation system are discussed. The authors recommend minimal use of a N2O system during inhalation sedation in dentistry. In case of need, the practitioners should have more than one scavenger kit and nasal masks for each N2O/O2 mixer. Biologic barriers should be mounted between the scavenger's tubing and the central evacuation system. Strict cleansing and sterilization should be performed for all parts of the N2O system. The use a disposable scavenger system and nasal mask should be considered as a viable option.

IMAJ 2020; 22: 599–601

KEY WORDS: coronavirus disease-19 (COVID-19), dental treatment, inhalation sedation, nitric oxide

In December 2019, Wuhan, Hubei province, China, became the center of an outbreak of pneumonia of unknown cause [1]. By January 2020, Chinese scientists isolated and identified the causative agent as a novel coronavirus named severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), as the clinical symptoms presented by the patients were mainly dry cough and fever. Imaging revealed bilateral lung infiltrates [1,2]. Disease severity is dynamic and patients may deteriorate from mild to moderate and severe within hours. [3]. After the outbreak was reported to the World Health Organization (WHO), the disease caused by the new virus was named coronavirus disease-2019 (COVID-19) [1-3]. On 30 January 2020, the WHO declared that the Chinese outbreak was a worldwide public health emergency and posed a high risk to countries with vulnerable healthcare systems [2].

Transmission of COVID-19 through medical treatment involving the upper airway and oral cavity is hazardous for patients and medical teams

As more countries were affected by the rapidly evolving pandemic, the scientific community reported that the highly contagious virus was transmitted through direct or indirect contact, droplet spray, and aerosol. It infected the lower respiratory tract and caused pneumonia [4,5]. The first COVID-19 patient diagnosed and hospitalized in Israel was a 40-year-old male who returned from Italy on 20 February 2020 [6]. By 8 March 2020, there were 39 diagnosed cases of COVID-19 in Israel, and the first quarantine steps were implemented, specifically, reducing the number of flights to Israel. The evolving isolation protocols in Israel led to growing numbers of people in quarantine, including thousands of medical workers. The Israeli government imposed behavioral guidelines to limit the COVID-19 outbreak, in almost every field.

Considering the high contamination rate via aerosols and droplets, dentists were guided to defer elective treatments and only perform emergency treatments [7-9]. Dental treatments, elective or emergency, are stressful and conscious sedation methods allow the performance of essential procedures for children and phobic patients. Individuals with special needs and patients with a complex medical background may also benefit from sedation as anxiety and involuntary patient movement is reduced [10,11].

The Oral Medicine, Sedation and Maxillofacial Imaging (OMSMI) department at the Hadassah Medical Center in Jerusalem routinely provides dental treatment under conscious and unconscious sedation, supported by the division of anesthesia. Moreover, our department teaches dental students about inhalation sedation in dental practice and provides continuing education courses on these subjects to physicians, dentists, and nurses. Inhalation sedation is a method of conscious sedations and is performed by inhalation of a combination of nitrous oxide (N2O), which is a colorless gas with a sweetish smell, and oxygen (O2). It is an effective analgesic/anxiolytic agent that causes depression and euphoria in the central nervous system with negligible effects on the respiratory and cardiovascular systems [10,12]. In the dental clinic, N2O is inhaled from a non-disposable facemask covering the patient's nose (in some cases, the mask may also cover the mouth for a few minutes). Thereafter the facemask is connected to a non-disposable tube system leading to the N2O and oxygen storage system.

Based on the instructions of Israeli Ministry of Health, adjustments were made by dental professionals to treat emergency and urgent cases, while minimizing the risk of spreading infection. The COVID-19 guidelines raised many questions regarding the utilization of N2O inhalation sedation systems.

Observation and practice

During the restriction period, we continued to provide all dental treatments under sedation due to our understanding that postponing these procedures could cause serious deteriorations and lead to unnecessary/preventable dental emergencies.

Routine inhalation sedation should be postponed until secure sterilization methods can be applied to all components of the system

Considering that SARS-CoV-2 resides in the respiratory system and has been detected in the saliva of infected individuals [13-15], it seems that transmission through the inhalation sedation system, including the tubing, is highly likely. Therefore, the extremely high contamination and transmission potential of the virus via the mouth and nose as well as the unclear means of protection needed for the operators, primarily dentists, otorhinolaryngologic and patients led us to believe that routine inhalation sedation, should not be performed until secure disinfection and sterilization methods can be applied to all components of the system.

Inhalation sedation is based on breathing a mixture of N2O and O2. The ratio of gasses in the mixture is set by the operator and is dependent on patient needs. It can reach up to 70% N2O (and 30% of O2) [12,16]. The delivery system includes a variety of nasal masks connected by silicone tubing to a mixer\flow meter and enables the operator to control the ratio between the two gases and also serves as a safety device by limiting the maximum amount of N2O in the mixture to 70% and disconnecting N2O delivery in the absence of oxygen (fail-safe mechanism).

The other side of the nasal mask is connected to an active scavenger system, sucking the gases exhaled by the patient. The use of the scavenger system is mandatory to remove the high residues of unused N2O from the operatory.

Until the recent outbreak, inhalation sedation systems were routinely used in medicine and dentistry. The nasal masks and their components were sterilized after being cleaned with antibacterial\antiviral wipes. The outside of the tubing was wiped down and no sanitation or sterilization was performed on the lumen of the tubing.

The suggested protocol will minimize the contamination potential through the inhalation sedation system

The COVID-19 outbreak was a game changer since the inside of the tube had to be disinfected to stop virus transfer. Logically, we should run the sedation systems with disposable nasal masks and tubing, similar to those used in general anesthesia machines. There are three major limitations to utilizing disposable equipment: increased costs by 25–35%, limited inventory, and more plastic waste leading to environmental contamination.

Thorough investigations of manufacture's guidelines, websites of WHO, Israeli Ministry of Health, Israel Dental Association, Israel Medical Association did not yield satisfactory information about the likelihood of spreading SARS-CoV-2 via inhalation sedation tubing. No references on this issue were found in the literature as well as no conclusive solutions by national and international experts. Consequently, we changed our inhalation sedation paradigm based on our experience and expertise. We provided a practical solution to this problem.

Insights for inhalation sedation following the COVID-19 outbreak

GENERAL CONSIDERATIONS

- Use the system sparingly. Other types of sedation, primarily intravenous approaches are preferable
- Keep more than one scavenger kit and nasal mask for each N2O/O2 mixer to enable the suggested cleaning and sterilization processes between patients
- Mount biologic barriers, which have proven to be effective in stopping coronavirus (Intersurgical™) [Figure 1, Figure 2, Figure 3] [17], between the scavenger's tubing and the central evacuation system as used in anesthesia machines

PROCEDURES TO BE IMPLEMENTED AFTER EACH USE

- Remove the nasal mask and scavenger from the N2O/O2 mixer
- Mechanically clean to remove all biological materials, as performed for all other instruments
- Soak all components in antiseptic soapy water for 15–20 minutes. Make sure to flood all the tubes
- Rinse and dry all parts and place in autoclave bag
- Sterilize in autoclave as suggested by manufacturer [Figure 3]
- Only use silicone reservoir bags which should be treated in the same manner as the scavengers and nasal masks

These guidelines should be performed by staff dressed in complete work uniform, covered by a waterproof robe. An N-95, FFP 2, or FFP 3 mask covering the nose and mouth should be applied, with a full-face guard over the entire face area [18].

CONCLUSIONS

These suggestions are based on our extensive experience in the field, and the current need to prevent the spread of COVID-19 infection during inhalation sedation. The efficacy of our suggested protocol should be thoroughly validated based on evidence.

Figure 1. Intersurgical™ Biologic barrier



Figure 2. Biologic barrier mounted between the scavenger's tubing and the central evacuation system



Figure 3. Nasal mask and scavenger tubing placed in autoclave bag before sterilization



Correspondence

Dr. R. Yanko
Dept. of Oral Medicine, Hebrew University–Hadassah School of Dental Medicine, Jerusalem 91120, Israel
Phone: (972-2) 677-6140
email: roberty@Hadassah.org.il

References

1. Heymann DL. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 15-18.
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) [published correction appears in *Int J Surg* 2020; 77: 217]. *Int J Surg* 2020; 76: 71-6.
3. Segal G, Mevorach D, Elis A, Dicker D. Clinical Insights and Management Recommendations for COVID-19 Patients Hospitalized in Internal Medicine Departments: Recommendations by the Corona Department Heads in Israel. *IMAJ* 2020; 22 (5): 275-7.
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure replication , and pathogenesis. *J Med Med Viro* 2020; 92 (4): 418-3.
5. Moriyama M, Hugentobler WJ. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol* 2020; 7: 1-19.
6. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 271-4.
7. Division of Dental Health [Available from https://www.health.gov.il/Subjects/disease/corona/Documents/coronavirus_med_guidelines.pdf]. [Accessed June 2020]. [Hebrew].
8. Division of Dental Health [Available from: https://www.health.gov.il/hozer/dent_2020-155728020.pdf]. [Accessed June 2020]. [Hebrew]
9. Division of Dental Health [Available from: https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MHealth/Dental/msg/Documents/162293320.pdf]. [Accessed June 2020]. [Hebrew].
10. Fiorillo L. Conscious sedation in dentistry. *Medicina (B Aires)* 2019; 55: 10-12.
11. Practice Guidelines for Intravenous Conscious Sedation in Dentistry (2nd Edition, 2017) Developed for Dentists in Japan by the Japanese Dental Society of Anesthesiology. *Anesth Prog* 2018; 65 (4): 249-50.
12. Yee R, Wong D, Chay PL, Wong VYY, Chng CK, Hosey MT. Nitrous oxide inhalation sedation in dentistry: An overview of its applications and safety profile. *Singapore Dent J* 2019; 1-9.
13. Jamal M, Shah M, Almarzooqi SH, et al. Overview of transnational recommendations for COVID-19 transmission control in dental care settings. *Oral Dis* 2020; 10.1111/odi.13431.
14. To KK, Tsang OT, Yip CC, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (15): 841-3.
15. To KK, Tak O, Tsang Y, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2 : an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (5): 565-74.
16. Harbuz DK, O'Halloran M. Techniques to administer oral, inhalational, and IV sedation in dentistry. *Australas Med J* 2016; 9 (2): 25-32.
17. Education by Breas. Coronavirus COVID-19. Intersurgical Filters Statement–1690 [Available from: https://educationbybreas.com/intersurgical-filters-statement-1690/]. [Accessed June 2020].
18. Division of Dental Health [Available from: https://www.gov.il/he/search?query=Insights for inhalation sedation following the COVID-19 outbreak] [Accessed August 2020].

The happiest is the person who suffers the least pain; the most miserable who enjoys the least pleasure.
Jean Jacques Rousseau (1712–1778), philosopher and author

The Challenge of Treating Kidney Transplant Recipients Infected with COVID-19: Report of the First Cases in Israel

Keren Tzukert MD[1], Roy Abel MD[1], Irit Mor Yosef Levi MD[1], Ittamar Gork MD[1], Liron Yosha Orpaz MD PhD[1], Henny Azmanov MD[2], and Michal Dranitzki Elhalel MD MsC[1]

Departments of [1]Nephrology and Hypertension and [2]Medicine A, Hadassah–Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

KEY WORDS: coronavirus disease-19 (COVID-19), immunosuppression, kidney transplantation

IMAJ 2020; 22: 602–604

Management of patients in the corona virus era is an ongoing learning process, with few guidelines and day-to-day assessments and revisions. Sharing personal experience is of particular importance. The treatment of solid organ transplant recipients is challenging given the inherent state of immunosuppression. We describe treatment and outcome of the first two kidney transplant recipients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Treatment decisions were made solely on clinical judgment and before recommendations of various experts and organizations were published.

The worldwide pandemic of the coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak is changing every aspect of our lives. Specifically, transplant physicians are faced with many uncertainties, one of them being how to determine the correct immunosuppression regimen for patients with suspected or confirmed COVID-19. The medical community traditionally relies on evidence based medicine, but during this epidemic physicians are relying on expert views and clinical judgment. All shared experience is helpful.

The first COVID-19 patient in Israel was identified in February 2020. The first critically ill patient was reported on 7 March 2020. As of September 2020 more than 230,000 patients have been identified. We add our experience to the accumulating data for managing kidney transplant recipients infected with SARS-CoV-2. In this article, we describe the first two cases of transplant patients diagnosed with COVID-19 and treated in Israel.

PATIENT DESCRIPTION

PATIENT 1

A 52-year-old women, 24 years after receiving a living-related kidney transplantation from her husband, presented to our department. Her kidney disease was presumably chronic glomerulonephritis. Immunosuppressive medication consisting of prednisone 5 mg, mycophenolate mofetil (MMF) 500 mg, and tacrolimus 1 mg twice daily had been prescribed. During the second week of March she attended a large community celebration and was in proximity of a confirmed COVID-19 patient. A few days later she experienced fever up to 38°C and myalgia. On admission to our hospital she was hemodynamically stable (blood pressure 128/70 mmHg). PO_2 saturation was 96% while breathing room air. Laboratory investigation revealed mild acute renal failure with a serum creatinine of 1.12 mg/dl, mild lymphopenia (18% of total white blood cells, absolute count 1000 cells/μL), C-reactive protein (CRP) levels were 10 times above normal levels. Liver function tests and creatine phosphokinase were within normal limits, as was a chest X-ray. A throat swab polymerase chain reaction (PCR) for COVID-19 was positive. She was not treated with any agent (such as plaquenil or azithromycin). Treatment with MMF was withheld. Prednisone dosage was increased to 10 mg a day and the tacrolimus dose was not changed. The patient had an uneventful course, was followed closely, and after 8 days when PCR for COVID-19 was negative she was discharged from the hospital. MMF was re-administrated. Creatinine at that point returned to her previous value of 0.96 mg/dl. Of note, IgG levels for COVID-19 (Euroimmun anti SARS-Cov-2 IgG, Leubeck, Germany) were negative 4 days after discharge.

PATIENT 2

A 62-year-old male, 5 years after undergoing a living donor kidney transplantation, presented to our department. Additional co-morbidities included hyperlipidemia and gout. Maintenance immunosuppressive medications consisted of prednisone 5 mg, mycophenolic acid 360 mg twice daily and tacrolimus 1.5 mg and 1 mg, morning and evening, respectively. The patient was admitted after experiencing seven days of fever up to 39.2°C, myalgia, and diarrhea. On admission he was tachycardic, but oxygen saturation was normal while breathing room air. Chest X-ray demonstrated bilateral infiltrates. Mild acute kidney injury was present with serum creatinine of 1.5 mg/dl. CRP was 18 times the upper limit of normal. He tested positive for COVID-19. He was treated with azythromycin, and no changes were made in his immunosuppressive regimen, other than a small increase of prednisone to a stress dose of 10 mg per day. After 6 days of hospitalization he was discharged with a creatinine of 1.1 mg/dl (baseline levels). COVID-19 IgG levels were detected in this patient.

COMMENT

There are reports about solid organ transplantation recipients infected with COVID-19. Zhu et al. [1] described the first known kidney transplant recipient infected with COVID-19 who recovered from pneumonia. This 54-year-old man, who underwent transplantation 12 years earlier, was managed with intravenous (IV) methylprednisolone and intravenous immune globulin (IVIG), while all oral immunosuppression was discontinued for approximately 18 days and reinstituted after recovery was clinically and laboratory confirmed.

Researchers in Italy reported two additional kidney transplant patients. The treating physicians withheld tacrolimus and MMF, and steroids were continued. In these cases, one patient sadly experienced disease progression resulting in death. Li et al. [2] treated two heart transplant patients with confirmed COVID-19 infection. One of these patients was treated with IV steroids and IvIg while withholding all other immunosuppression. There is no information on the immunosuppressive regimen of the second patient. Both patients recovered uneventfully. Reports on liver transplant recipients are less encouraging. Bhoori et al. [3] provided important insights with a case series suggesting poor outcome and death is related to co-morbid factors and not to the degree of immunosuppression. In their report, older liver transplant recipients with minimal immunosuppression were at higher risk for death when compared to a younger, short-term transplanted cohort of patients. This finding is in accordance with a previous report on pediatric liver transplant recipients and pediatric patients with other immunocompromised states with a favorable outcome.

In March–April 2020, Italy reported a prevalence of infection four times higher (0.37%) in transplant patients than in the general population. No specific information regarding managing immunosuppression was discussed.

The University of Washington, USA, shared its international registry. Regarding changes in maintenance immunosuppression, treatment changes were made for 70% of patients, mainly reducing or stopping the antimetabolite component of treatment, as we chose to do. Columbia University in New York reported 46 kidney transplant recipients infected with COVID-19, and the antimetabolite component of treatment was the first aspect to be changed [3].

Infection is the second leading cause of death in renal transplant recipients. The general approach to the infected transplant recipient considers time from transplantation, type of induction protocol, degree of immunological sensitization, and the severity of the infection (life threatening, moderate infection, or mild infection).

Specific recommendations for the COVID-19 pandemic were published on 6 April 2020 by the EDTA-ERA [4], after our two patients had been discharged. The patients described in our report had a low National Early Warning Score (NEWS2) score (Patient 1 had a score of 1, and Patient 2 had a score of 2). Both had been long-term transplant patients with a stable immunosuppression regimen and no significant cardiac or pulmonary co-morbidities. These clinical parameters, accompanied by the fact they were closely and daily monitored, led to our decision not to withhold all immunosuppression.

It is reasonable to consider changing immunosuppression with different clinical scenarios, and one should understand that clear recommendations or guidelines are lacking. In more severe cases the therapeutic dilemma may be more challenging. In COVID-19 infection, the cytokine storm triggered by the virus is considered a major contributor to morbidity; therefore, withdrawal of immunosuppression in severely ill patients may be a double-edged sword. In fact, IL-6 targeting therapies are undergoing evaluation in the treatment of critically ill patients. When considering management of glucocorticoids, many physicians tend to increase the dose in the case of infection in the transplanted patient. The U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the World Health Organization (WHO) recommend that glucocorticoids not be routinely administered to patients with COVID-19 unless there is a separate evidence-based indication (e.g., asthma exacerbation). This recommendation is weak and is based on lack of benefit in patients with other types of viral corona-related pneumonia (e.g., previous SARS or MERS epidemics). The management recommendations from the Israeli COVID-19 task force [4] are to consider treatment with systemic steroids in patients at high risk of deterioration. In the first published cohort of Israeli COVID-19 patients there were specific consideration of an immunosuppressed cohort [5].

We find it difficult to recommend a protocol for managing transplant patients with moderate to severe COVID-19 infection, and there is no evidence from randomized clinical trials that any potential therapy improves outcomes in patients with COVID-19 infection. In our opinion, if high dose steroids are used, it may be safe to temporarily withhold the other components of anti-rejection therapy (i.e., calcineurin inhibitors and antimetabolites).

Finally, it is interesting to note the different serologic response in the two patients we described. While the first patient failed to develop anti-COVID-19 IgG antibodies, the second patient was seropositive. It is premature to speculate the significance of this finding, but it will be interesting to test whether the results were related to severity of illness. The seropositive patient was clinically sicker (i.e., higher fever, higher CRP levels, findings on chest X-ray). It will also be interesting to see if it correlated to the existence of other anti-viral antibodies as anti CMV, EBV, HBV or anti- Influenza antibodies. Ongoing data collection and analysis may shed light on this issue.

CONCLUSIONS

We were fortunate to treat stable patients in good clinical condition. We suggest that for patients with mild clinical dis-

ease it is possible to only minimally, or not at all, modify the immunosuppressive treatment they are given as long as the medical team closely follows the relevant clinical parameters of disease activity. In this time of global uncertainty, sharing personal experience is crucial, and should be encouraged, considering the limitations of these personal communications.

Correspondence

Dr. K. Tzukert

Dept. of Nephrology and Hypertension, Hadassah–Hebrew University Medical Center, Ein Kerem, Jerusalem 91120, Israel

Fax: (972-2) 644-6335

email: kerentz@hadassah.org.il

References

1. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. Am J Transplant. 2020.
2. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39 (5): 496-7.
4. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (6): 532-3.
5. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical Characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: Preliminary Report from a Large Tertiary Center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 271-4.

Capsule

A peripheral immune signature of responsiveness to PD-1 blockade in patients with classical Hodgkin's lymphoma

PD-1 blockade is highly effective in classical Hodgkin lymphomas (cHLs), which exhibit frequent copy-number gains of *CD274* (*PD-L1*) and *PDC1LG2* (*PD-L2*) on chromosome 9p24.1. However, in this largely MHC-class-I-negative tumor, the mechanism of action of anti-PD-1 therapy remains undefined. **Cader** and colleagues utilized the complementary approaches of T cell receptor (TCR) sequencing and cytometry by time-of-flight analysis to obtain a peripheral immune signature of responsiveness to PD-1 blockade in 56 patients treated in the CheckMate 205 phase II clinical trial (NCT02181738). Anti-PD-1 therapy was most effective in patients with a diverse baseline TCR repertoire and an associated expansion of singleton clones during treatment. CD4+, but not CD8+, TCR diversity significantly increased during therapy, most strikingly in patients who had achieved complete responses. In addition, patients who responded to therapy had an increased abundance of activated natural killer cells and a newly identified CD3−CD68+CD4+GrB+ subset. These studies highlight the roles of recently expanded, clonally diverse CD4+ T cells and innate effectors in the efficacy of PD-1 blockade in cHL.

Nature Med 2020; 26: 1468

Eitan Israeli

Capsule

Remodeling senescent blood vessels

The retina is a thin layer of nervous tissue at the back of the eye that transforms light into neuronal signals. The retina is essential for vision and is supported by networks of blood vessels. In diabetic retinopathy, a common cause of vision loss, these microvessels degenerate and regrow in an aberrant manner. Such degeneration and regrowth can compromise the functioning of retinal nerve cells. **Binet** and colleagues observed that, after rapid proliferation, vascular endothelial cells in diseased blood vessels engaged molecular pathways linked to cellular. Senescent vascular units summoned an inflammatory response in which neutrophils extruded neutrophil extracellular traps onto diseased vessels to remodel them. This endogenous repair mechanism promoted the elimination of senescent blood vessels and could lead to beneficial vascular remodeling.

Science 2020; 369: eaay5356

Eitan Israeli

Never let your sense of morals get in the way of doing what's right.

Isaac Asimov (1920–1992), American writer and professor of biochemistry, known for his works of science fiction and popular science

Characteristics and Outcomes of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Israel: Correlation between Laboratory Findings on Admission to Emergency Department and Subsequent Respiratory Failure

Dana Elhadad M.D PhD[1]*, Yotam Bronstein MD[1]*, Moshe Yana[2], Harel Baris MD[1], Uriel Levinger MD[1], Maurice Shapiro MD[3], and Nechama Sharon M.D[2]

[1]Departments of Internal Medicine Ward and [2]Pediatric Hematology–Oncology, and [3]Intensive Care Unit, Laniado Medical Center, Netanya, Israel

ABSTRACT **Background:** There is limited clinical information on coronavirus disease-19 (COVID-19) patients in Israel.

Objectives: To describe the characteristics, outcomes, and potential associations of hospitalized COVID-19 patients in Israel.

Methods: We conducted a single-center, retrospective study of 58 consecutive laboratory-confirmed COVID-19 patients admitted to Laniado Hospital, Israel, between 14 March 2020 and 14 May 2020. Demographic, clinical, and laboratory data on admission were collected and analyzed, and the association to subsequent respiratory failure was assessed.

Results: Mean age of patients was 70.7 ± 16.9 years (53% males, 47% females.); 74% had at least one co-morbidity. Most patients were of Jewish Ashkenazi descent. During hospitalization 15 patients (mean age 78.18 ± 10.35 years); 80% male, 73% Sephardi descent developed respiratory failure with a mortality rate of 60% occurring on average 10.6 days following intubation. Laboratory tests at admission displayed a significant increase in C-reactive protein (CRP) and creatine kinase (CK) and a decrease in absolute lymphocyte count (ALC) in patients who eventually developed respiratory failure (163.97 mg/L, 340.87 IU/L, 0.886 K/µl vs. 50.01 mg/L, 123.56 IU/L, 1.28 K/µl, respectively). Multivariate logistic analysis revealed an integrated parameter of CRP, CK, and ALC highly correlated with respiratory failure. Receiver operating characteristic curve revealed the area under the curve of CK, ALC, and the integrated parameter to be 0.910, 0.784, 0.754, and 0.913, respectively. CRP was the strongest predictor to correlate with respiratory failure.

Conclusions: CRP, CK, and ALC levels on admission could possibly be used to detect high-risk patients prone to develop respiratory failure.

IMAJ 2020; 22: 605–611

KEY WORDS: coronavirus disease-19 (COVID-19), C-reactive protein (CRP), creatine kinase (CK), lymphopenia, respiratory failure

In December 2019, a respiratory illness termed coronavirus disease-19 (COVID-19), caused by a novel coronavirus known as severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), emerged in Wuhan, China, and spread rapidly worldwide. SARS-CoV-2 has become the third coronavirus in the past two decades to cause a major global public health crisis, after the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). While the spread of infection for the current outbreak is occurring more rapidly than in the SARS and MERS epidemic, the overall case fatality ratio (CFR) appears to be lower.

Whereas MERS and SARS displayed mortality rates of 35% and 9%, respectively, the SARS-CoV-2 mortality rate varies by country but ranges from 2.3% (China) to 7.2% (Italy) [1,2]. The variations in SARS-CoV-2 CFR could be explained in part by population characteristics that increase vulnerability. Such demographic and epidemiological factors associated with disease severity have been identified and include male sex, advanced age, and the presence of co-morbidities [3]. Many laboratory features such as decreased absolute lymphocyte count (ALC), increased C-reactive protein (CRP) and creatine kinase (CK) and electrolytes abnormalities have also been associated with COVID-19 disease severity [4,5]. Furthermore, despite being currently under reported, ethnicity might similarly affect disease outcome as seen in minority ethnic communities in previous pandemics [6].

SARS-CoV-2 infection can lead to a wide range of clinical manifestations from asymptomatic or mild illness (fever and shortness of breath) to respiratory failure and the need for invasive mechanical ventilation [7]. In this study we described the demographic, clinical, and laboratory characteristics of patients with confirmed COVID-19 infection admitted to our hospital in central Israel from the beginning of the outbreak. Moreover, since blood biomarkers can be used to predict disease outcome in infectious disease settings such as influenza [8],

*These authors contributed equally to this study

we were interested to determine the correlation between laboratory findings on admission and the development of respiratory failure.

PATIENTS AND METHODS

This retrospective study was conducted at Sanz Medical Center–Laniado Hospital, Netanya, Israel. All adult patients (≥ 18 years old) with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection referred to Laniado Hospital and subsequently admitted between 14 March 2020 and 14 May 2020 were included. Patients lacking documented clinical symptoms and laboratory findings at the time of admission with at least three consecutive laboratory tests during hospitalization were excluded. We divided patients into two cohorts based on the development of respiratory failure mandating invasive ventilation during hospitalization: non-invasive ventilation (NIV) vs. invasive ventilation (IV). COVID-19 diagnosis was confirmed by positive real-time reverse-transcription polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay from nasal and oropharyngeal swab specimens. Routine blood tests included complete blood count and serum biochemical panel (including CRP and CK) with frequency of test determined by treating physician. We defined poor disease outcome as COVID-19 induced respiratory failure requiring admission to the intensive care unit (ICU) followed by orotracheal intubation and invasive ventilation. Criteria for intubation were defined as tachypnea with a respiratory rate ≥ 30 per minute, desaturation with peripheral oxygen saturation (SpO_2) ≤ 90% with patient on high flow oxygen (18 liter/min). Criteria for discharge included clinical improvement with normalization of blood laboratory results regardless of negative SARS-CoV-2 throat swabs since patients were released to home care or hotels repurposed for COVID-19 shelters until full recovery.

DATA COLLECTION

We reviewed patient electronic records for demographic characteristics including gender, age, ethnicity, underlying co-morbidities (chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, hypertension, coronary artery disease, cerebrovascular disease, chronic renal disease), laboratory parameters (complete blood count and biochemical panel), clinical symptoms (fever, dry cough, expectoration, hemoptysis, shortness of breath, myalgia, confusion, headache, dizziness, fatigue, rhinorrhea, pharyngalgia, anorexia, nausea and vomiting, diarrhea, abdominal pain), and invasive ventilation status to track disease severity.

Approval for this study was granted by the Helsinki Committee of Sanz Medical Center–Laniado Hospital. Due to the nature of the retrospective chart review, the need for informed consent from individual patients was waived. All procedures were performed in accordance with the requirements of good clinical practice and the Israeli Ministry of Health regulations for the conduct of clinical studies.

STATISTICAL ANALYSIS

Categorical data are reported as frequency (n) and percent (%) and numerical data as mean and standard deviation (SD). Statistical differences were evaluated by Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests as categorical variables. We compared means for continuous variables by using independent group *t* tests when the data were normally distributed; otherwise, we used the Mann-Whitney test. To explore risk factors associated with respiratory failure mandating invasive ventilation we compared laboratory findings on admission between cohorts (NIV vs. IV). Laboratory parameters that were significantly different were used in a multivariant logistic regression model to derive correlation to respiratory failure. The area under the curve (AUC) and the 95% confidence interval (95%CI) of the receiver operator characteristic (ROC) curve were compared to assess the accuracy of these factors in predicting respiratory deterioration (the probability that the predictor's value for a randomly chosen patient requiring intubation would be higher than its value for a randomly chosen patient not requiring intubation). The optimal cut-off points for prediction were determined by Youden's index [9]. A two-sided $P < 0.05$ was considered significant. Statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics software, version 25 (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

RESULTS

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

We collected data from 58 patients with laboratory-confirmed COVID-19 that were admitted to Laniado Hospital between 14 March 2020 and 14 May 2020. Demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. The mean ± SD age of our patients was 70.7 ± 16.9 years with 31 males (53%) and 27 (47%) females; 43 (74%) patients had at least one co-morbidity and 52% of patients were from a Jewish Ashkenazi background. The overall case fatality rate (CFR) was 15%. At hospital admission, one patient (1.72%) presented with respiratory distress and was immediately intubated; 57 patients presented with mild to moderate disease according to community-acquired pneumonia guidelines (American Thoracic Society guideline) [10]. Dry cough (30; 55%), fever (24; 44%), fatigue (19; 35%), and dyspnea (18; 33%) were the most common symptoms on admission to the emergency department.

A total of 15 patients (26%) eventually developed respiratory failure and required invasive ventilation with a mean of 4.5 ± 3 days following admission. The mean age of patients in this IV cohort was 78.18 ± 10.35 years with 12 males (80%) and 3 (20%) females; 14 patients (93%) had at least one co-morbidity. Interestingly, Sephardi Jews (11, 73%), compared to Ashkenazi Jews (4, 27%), were significantly more

predominant in the IV cohort. Mean length of hospitalization was 25.8 ± 14.3 days. The mortality rate was 60% (9 patients) with a mean of 10.6 ± 7.5 days following intubation and invasive ventilation.

The mean age of patients in the NIV cohort was 68.14 ± 18 years with 19 males (61%) and 27 (47%) females; 29 patients (67%) had at least one co-morbidity. The mortality rate was 2%. The patient presented with cardiovascular disease and died from sudden cardiac death following acute myocardial infarction after 16 days of hospitalization. Mean length of hospitalization was 14.7 ± 9.1 days.

LABORATORY FINDINGS ON ADMISSION

In our general cohort of patients (n=58), high CRP and CK values (80% and 40%, respectively), lymphopenia (81%), and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (68%) were the most common abnormal laboratory results. Despite the role of platelets as an acute phase reactant we did not observe thrombocytosis (> 450 K). Laboratory findings on admission in the NIV and IV cohorts are presented in Table 2. Unlike platelet and hemoglobin values that remained within normal range in both groups, we observed a more dramatic change in NLR and degree of lymphopenia in the IV cohort (5.78 and 0.886 K/µl, respectively). In the biochemistry

Table 1. Demographic and clinical characteristics on admission of laboratory confirmed COVID-19 patients refereed to Laniado Hospital

			Invasive ventilation, n (%)		*P* value*
			Yes	No	
Demographic information					
Total number		**58**			
Gender	Male	31 (53%)	12 (39%)	19,61%)	**< 0.05**
	Female	27 (47%)	3 (11%)	24 (89%)	
Ethnicity	Ashkenazi	30 (52%)	4 (13%)	26 (87%)	**< 0.05**
	Sephardi	25 (43%)	11 (44%)	14 (56%)	
	Mix	3 (5%)	0 (0%)	3 (100%)	
Co-morbidities**	Yes	43 (74%)	14 (33%)	29 (67%)	**< 0.05**
	No	15 (26%)	1 (7%)	14 (93%)	
Clinical characteristics					
Total number		**55**			
	Fever	24 (44%)	8 (33%)	16 (67%)	
	Dry cough	30 (55%)	10 (33%)	20 (67%)	
	Expectoration	3 (5%)	1 (33%)	2 (67%)	
	Dyspnea	**18 (33%)**	**8 (44%)**	**10 (56%)**	**< 0.05**
	Myalgia	1 (2%)	0 (0%)	1 (100%)	
	Confusion	4 (7%)	2 (50%)	2 (50%)	
	Headache	1 (2%)	0 (0%)	1 (100%)	
	Fatigue	19 (35%)	6 (32%)	13 (68%)	
	Rhinorrhea	3 (5%)	0 (0%)	3 (100%)	
	Pharyngalgia	4 (7%)	0 (0%)	4 (100%)	
	Loss of appetite	2 (4%)	0 (0%)	2 (100%)	
	Nausea and vomiting	5 (9%)	0 (0%)	5 (100%)	
	Diarrhea	4 (7%)	0 (0%)	4 (100%)	
	Abdominal pain	4 (7%)	0 (0%)	4 (100%)	

**hypertension, diabetes, coronary heart disease, chronic obstructive lung disease, chronic heart failure, chronic kidney disease
n (%) is the total number of patients with available data
**P* < 0.05 is significant, bold indicates significance

panel, a compelling increase in CRP and CK were observed in the IV cohort compared to the NIV cohort (163.97 mg/L and 340.87 IU/L vs. 50.01 mg/L and 123.56 IU/L, respectively). In addition, hypocalcemia was the only electrolyte abnormality seen in the IV cohort. Next, we tracked the complete blood count and biochemical panel through disease progression in both cohorts [Figure 1]. Interestingly, laboratory findings that were significantly different between the NIV and IV cohorts on admission (ALC, NLR, CRP, CK) continued to differ with the gap expanding as disease progressed ($P < 0.05$).

0.807–1) for CRP, 0.784 (95%CI 0.592–0.916) for CK, 0.754 (95%CI 0.592–0.916) for ALC, and 0.913 (95%CI 0.816–1.00) for the integrated parameter [Figure 2A, 2B]. At presentation, the optimal cut-off points for prediction were determined by Youden's index [9]. A CRP level greater than 90.5 mg/L, CK level greater than 92.5 IU/L, and ALC lower than 1.05 K/ul showed high rates of sensitivity to detect patients at risk for respiratory failure (87% for all parameters) with moderate specificity for CK and ALC (67% and 65%, respectively) and high specificity for CRP (94%).

Table 2. Comparison of laboratory parameters obtained on admission between non-invasive ventilation (NIV) and invasive ventilation (IV)

Initial laboratory measures	Total, n mean ± SD	Invasive ventilation, n, mean ± SD		Range	*P* value*
		Yes	No		
White blood cells (K/µl)	52, 7.31 ± 3.61	15, 8.07 ± 3.59	37, 6.99 ± 3.62	3.8–10.5	
Lymphocytes (K/µl)	52, 1.17 ± 0.53	15, 0.886 ± 0.465	37, 1.28 ± 0.52	1.0–3.3	**< 0.05**
Monocytes (K/µl)	52, 0.45 ± 0.32	15, 0.447 ± 0.51	37, 0.449 ± 0.21	1.5–4	
Neutrophils (K/µl)	52, 5.45 ± 3.26	15, 6.47 ± 3.07	37, 5.04 ± 3.28	1.8–7.4	
Neutrophil-to-lymphocyte ratio	52, 5.83 ± 4.59	15, 8.95 ± 5.78	37, 4.56 ± 3.35		**0.001**
Hemoglobin (g/d)	52, 13.1 ± 2.12	15, 13.51 ± 1.99	37, 12.93 ± 2.17	13–18	
Platelets (K/µl)	52, 259.67 ± 125.61	15, 229.73 ± 65.90	37, 271.81 ± 141.91	150–450	
Potassium (mmol/L)	57, 4.46 ± 0.57	15, 4.51 ± 0.74	42, 4.44 ± 0.50	3.5–4.5	
Calcium (mg/dl)	45, 8.82 ± 0.66	15, 8.46 ± 0.71	30, 9.00 ± 0.57	8.8–10.8	**< 0.05**
C-reactive protein (mg/L)	55, 82.21 ± 81.25	15, 163.97 ± 92.88	40, 51.56 ± 50.01	0–5	**< 0.001**
Creatine kinase (IU/L)	49, 188.31 ± 218.79	15, 340.87 ± 303.64	34, 121 ± 123.56	26–170	**< 0.05**

*$P < 0.05$ is significant, bold indicates significance

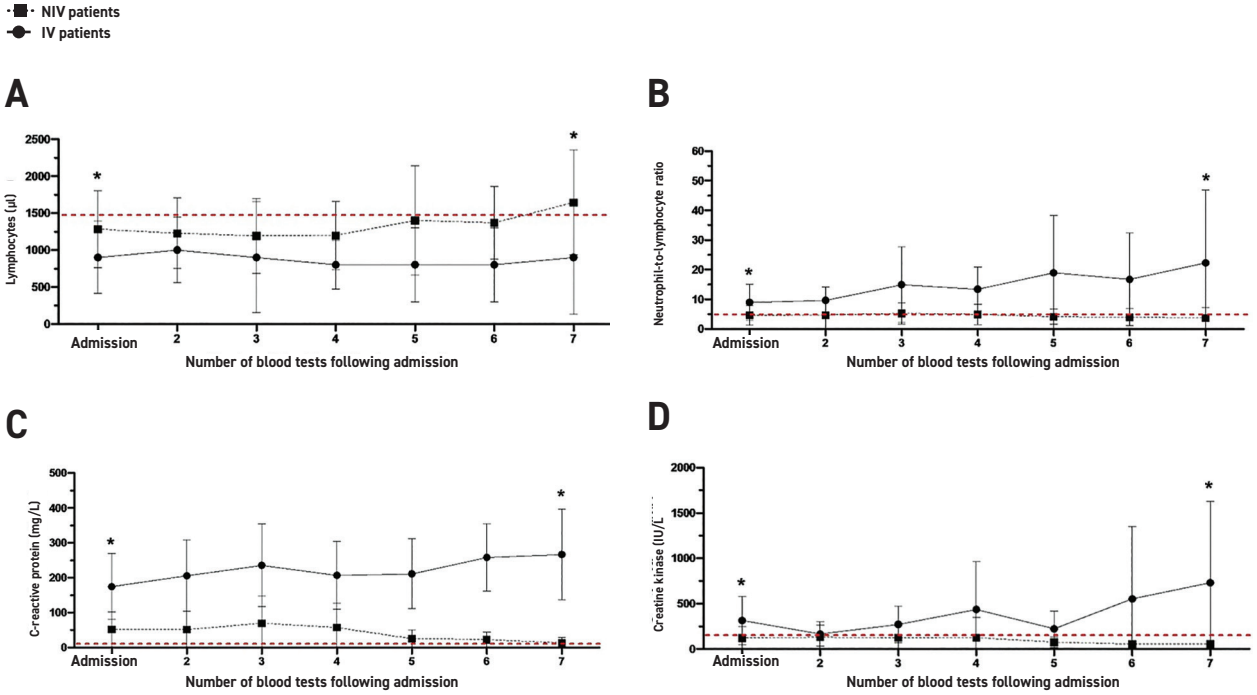
ASSOCIATION BETWEEN LABORATORY FINDINGS ON ADMISSION AND THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY FAILURE

We were interested to further study laboratory findings that were significantly different on admission between the NIV and IV cohorts and could be used to predict respiratory failure without additional processing. CRP, CK, and ALC were used in multivariate logistic regression. This analysis revealed that while individual parameters did not correlate well with the development of respiratory failure, integration of factors revealed a clear correlation (Nagelkerke $r^2 = 0.65$). If age and gender are also integrated with the laboratory findings in the multivariate logistic regression, the correlation was even stronger (Nagelkerke $r^2 = 0.799$). Next, ROC curve analysis was conducted to evaluate these parameters (individually and integrated) in predicting respiratory failure and future need of invasive ventilation [Figure 2]. The AUC was 0.910 (95%CI

DISSCUSION

The ongoing COVID-19 pandemic has forced many countries to deal with an overwhelming shortage of ventilators and has left many others dreading a similar outcome [11]. Israel has imposed a wide range of measures to flatten the curve of cases to avoid overwhelming the nations' healthcare infrastructure as people seek medical care. In this article, we reported a cohort of 58 patients with laboratory-confirmed COVID-19 in Israel and describe their demographic and clinical characteristics. Furthermore, we compared the laboratory findings on admission between patients who advanced to respiratory failure mandating invasive ventilation (IV cohort) to patients who did not (NIV cohort) and tracked their complete blood counts and serum biochemical panels as the disease progressed. We reported the association between CRP, CK, and ALC to respi-

Figure 1. Longitudinal characteristics of white blood cell counts and biochemical panel in SARS-CoV-2 infected patients.
[A] absolute lymphocyte count (ALC), **[B]** neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), **[C]** C-reactive protein (CRP), and **[D]** creatine kinase (CK) levels in the peripheral blood of non-invasive ventilation (dashed line) and invasive ventilation (bold line) COVID-19 patients analyzed during hospitalization. Dotted red line show the normal limit of each parameter (ALC 4000–1500 µl, NLR 1–3, CRP 0–5 µg/ml, and CK 39–198 IU/L). Statistical significance was determined only for admission and final blood test.
Error bars, mean ± SD, **P* < 0.05, IV = invasive ventilation, NIV = non-invasive ventilation

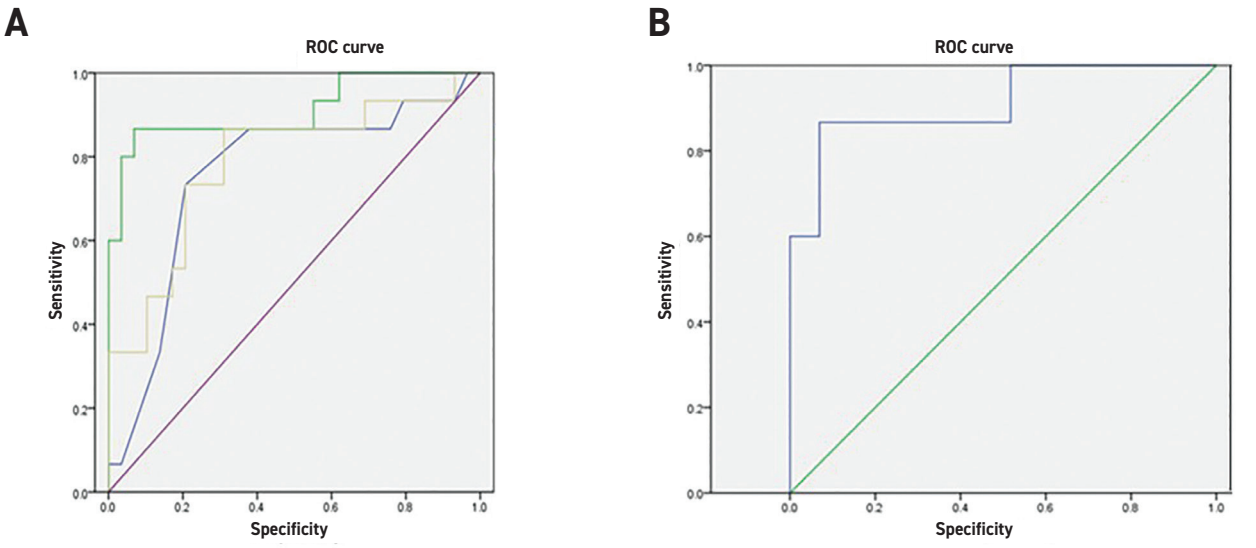


ratory failure leading to invasive ventilation. These laboratory parameters are often part of routine serum panels and are fast and cost effective.

Similar to other recent studies, the most common clinical symptoms in our cohort of patients included dry cough, fever, fatigue, and dyspnea [7,12]. Unlike previous reports, myalgia was not common in our patients. High mortality rates among patients on mechanical ventilators (60%) and an overall CFR of 15% (when corrected to age group) support our current knowledge on COVID-19 [13]. In the IV cohort we observed older age (78.2 ± 10.3 years vs. 68.1 ± 18.18 years, $P < 0.05$), male sex (80% vs. 44%, $P < 0.05$), and higher incidence of co-morbidities (93% vs. 67% $P < 0.05$) compared with the NIV cohort .Our study confirmed higher rates of developing lymphopenia in the IV cohort than in the NIV cohort (86.6% vs. 70%). A predominate degree of lymphopenia and increased NLR, CRP, and CK on admission were also observed in the IV cohort. This finding is indicative of elevated physiological stress and an extent of immunological impairment by SARS-CoV-2. Longitudinal analyses of these laboratory values further demonstrated a continuous worsening in the IV patient's physiological state.

Recent studies have found that lymphopenia is due to decreased absolute counts of T cells, especially CD8+ T cells, but not to the absolute counts of B cells and natural killer cells [14]. Since T cells are important for taming an overactive innate immune response to infection [15], a decrease in T cells during SARS-CoV-2 infection may result in an exaggerated inflammatory response leading to a cytokine storm and its subsequent complications including respiratory distress. Similarly, an exaggerated inflammatory response may result in collateral muscle damage and release of CK, as has been previously described for other viruses such as influenza A H1N1 [16]. Therefore, elevated CK levels may be an early sign of pending immunological dysregulation. This situation could explain the correlation between elevated CK levels in COVID-19 patients and progression to critical illness as described in our study and in other recent reports [17]. In addition, CRP was also observed to be markedly elevated in the IV cohort compared to the NIV cohort. This acute phase reactant is part of the innate immune response and is an important biomarker for the diagnosis and assessment of severe pulmonary infectious diseases [18]. As such, elevated serum CRP is consistent with COVID-19 mediated pulmonary diseases and massive release of inflammatory

Figure 2. Receiver operating characteristic curve analysis of laboratory values taken on admission in predicting respiratory failure requiring invasive ventilation of COVID-19 patients. **[A]** Prediction value of individual variables (absolute lymphocyte count, C-reactive protein, creatine kinase) and of the **[B]** joint variable
ALC = absolute lymphocyte count, CRP = C-reactive protein, CK = creatine kinase, ROC = receiver operating characteristic



cytokines. Interestingly Herold and colleagues [19] recently validated that CRP levels serve as a strong predictor of ventilator support in a cohort of 84 COVID-19 patients. In our study, CRP levels on admission highly correlated with the future need of invasive ventilation thereby strengthen their findings [Figure 2A]. Furthermore, the cutoff point of CRP on admission that would accurately predict ventilation risk (Yoden's Index) was comparable to the previous report and could serve as a promising start for risk-modified monitoring and treatment. Regardless, additional large-scale studies are needed to fully address the optimal CRP threshold level.

Ethnicity and race have been recently shown to be associated with poor outcome of COVID-19 in Brazil and the United States [20,21]. In our study, Sephardi descent was observed to be the most common ethnic background in the IV cohort. Unlike these reports, this ethnicity effect cannot be attributed to differences in availability to healthcare (including intensive care) or socioeconomic impact since the Israeli healthcare system ensures universal coverage for citizens and permanent residents allowing easy access to the general public. One possible hypothesis to explain the association between Sephardi descent and COVID-19 clinical deterioration is based on vitamin D deficiency. Vitamin D mediates cytokine response and strong circumstantial evidence has accumulated to suggest a role in COVID-19 severity [22]. Vitamin D deficiency is more common in populations with darker skin because pigmentation reduces skin synthesis [23]. Indeed, Oren and colleagues [24] reported that in comparison to Jews of Ashkenazi descent, Sephardi Jews displayed significantly lower levels of vitamin D [24]. Overall, it appears that ethnicity plays a complex role in COVID-19 severity and in part may be mediated by vitamin D levels.

The Israeli healthcare system is currently experiencing a significant surge in COVID-19 infection rates. During previous months, hospitalization of all at-risk populations was possible; however, this is not applicable with the current infection characteristics. Clinicians in the emergency departments need to assess which patients may be discharged to recover at home, which will benefit from hospitalization in a designated coronavirus ward, and which are at high risk for clinical deterioration and need to be hospitalized in an intensive care unit. Such guidelines and recommendations are available and are constantly evolving as they are based on current evidence and our accumulating experience [25]. Early identification of patients prone to deteriorate can improve patient care by ensuring close monitoring, facilitating logistic preparedness of the healthcare infrastructure, and strengthening efficient allocation of limited medical resources.

LIMITATIONS OF THE STUDY

Our study has several limitations. First, the sample size was relatively small, which may have an impact on the statistical results. Second, since this was a retrospective study, not all patients were continuously monitored for all laboratory tests and missing data might have led to bias. Last, the data collected for each patient on admission may have been from different disease stages.

CONCLUSIONS

It is critical to identify COVID-19 patients who might become severely ill in a quick and timely manner. This would greatly improve the prognosis of patients in light of limited medical resources.

Correspondence

Dr. D. Elhadad
Dept. of Internal Medicine, Laniado Hospital, Netanya 42150, Israel
email: danaelha@gmail.com

References

1. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol* 2020; 49 (3): 717-26.
2. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775-6.
3. Zhao, Xianxian, Bili Zhang, Pan Li, Chaoqun Ma, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv* (2020).
4. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19*). Ann Clin Biochem* 2020; 57 (3): 262-5.
5. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo, et al.; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101623.
6. Zhao H, Harris RJ, Ellis J, Pebody RG. Ethnicity, deprivation and mortality due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) in England during the 2009/2010 pandemic and the first post-pandemic season. *Epidemiol Infect* 2015; 143 (16): 3375-83.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382 (18): 1708-1720.
8. Sharon N, Talnir R, Lavid O, et al. Transient lymphopenia and neutropenia: pediatric influenza A/H1N1 infection in a primary hospital in Israel. *IMAJ* 2011; 13 (7): 408-12.
9. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3 (1): 32-5.
10. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (7): e45-e67.
11. White DB, Lo B. A Framework for rationing ventilators and critical care beds during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020; 323 (18): 1773-4.
12. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 271-4.
13. 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; 323 (13): 1239-42.
14. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763.
15. Palm NW, Medzhitov R. Not so fast: adaptive suppression of innate immunity. *Nat Med* 2007; 13 (10): 1142-4.
16. Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. *N Am J Med Sci* 2015; 7 (3): 122-4.
17. Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (12): 12410-21.
18. Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski PM, Gajic O, Odeyemi Y. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: the role of inflammatory biomarkers. *World J Crit Care Med* 2019; 8 (5): 59-71.
19. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al.. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 128-136.e4.
20. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health* 2020; 8 (8): e1018-e1026.
21. Tai DBG, Shah A, Doubeni CA, Sia IG, Wieland ML. The Disproportionate impact of COVID-19 on racial and ethnic minorities in the United States. *Clin Infect Dis* 2020: ciaa815.
22. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity–plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med* 2020:10.1111/joim.13149.
23. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982; 1 (8263): 74-6.
24. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *IMAJ* 2010; 12 (12): 751-6.
25. Segal G, Mevorach D, Elis A, Dicker D. Clinical insights and management recommendations for COVID-19 patients hospitalized in internal medicine departments: recommendations by the corona department heads in Israel. *IMAJ* 2020; 22 (5): 275-7.

Capsule

Cerebrospinal fluid snapshot

The central nervous system features mechanisms to protect against untoward inflammation while allowing immune surveillance for pathogens. **Pappalardo** and colleagues profiled T cells in the cerebrospinal fluid (CSF) of healthy individuals and in patients with multiple sclerosis (MS) using single-cell RNA and T cell receptor sequences to define central nervous system immune homeostasis. In healthy individuals, clonally expanded CSF T cells were largely distinct from those found in the blood, with effector, interferon-γ, and tissue adaptation signatures, whereas CSF T cells from patients with MS differed from healthy controls, with a gene expression signature consistent with increased activation and cytotoxicity. These findings provide insight into the distinct immune environment in the CSF under normal and disease-associated conditions.

Sci Immunol 2020; 5: eabb8786

Eitan Israeli

Three Cases of COVID-19-related First Onset Brief Reactive Psychosis

Sol Jaworowski MBBS FRANZCP[1], Mark Weiser MD[2,3], Cornelius Gropp MD[1], and Moria Malka MD[1]

[1]Department of Consultation and Liaison Psychiatry, Shaare Zedek Medical Center, affiliated with Hebrew University Medical School, Jerusalem, Israel
[2]Department of Psychiatry, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[3]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

KEY WORDS: coronavirus disease-19 (COVID-19), first onset, psychosis

IMAJ 2020; 22: 612–612

We present three cases of first onset, transient psychosis in male patients diagnosed with coronavirus disease-19 (COVID-19). In all cases the psychosis resolved over the course of 2 days with parenteral neuroleptic medication. There was no pre-existing history of mental illness in any of the patients. To the best of our knowledge, this is the first report of first onset psychosis associated with COVID-19.

PATIENT DESCRIPTION

PATIENT 1

The first patient was admitted to the COVID-19 ward with mild respiratory symptoms. He became acutely psychotic, with grandiose and religious delusions. He received intramuscular haloperidol and lorazepam and the psychosis resolved completely over the course of 2 days with no further medication.

PATIENT 2

The second patient presented acutely psychotic with grandiose and religious delusions after being fined for transgressing social distancing restrictions. He was given intramuscular olanzepine and lorazepam, tested positive for COVID-19, and was involuntarily hospitalized. The psychosis resolved over 2 days and he was subsequently discharged with no medication.

PATIENT 3

The third patient was hospitalized with symptoms of fever and a cough and tested positive for COVID-19. He reported daily use of cannabis. Three days after admission he developed an acute onset of psychosis with paranoid, grandiose, and religious delusions. He was hospitalized involuntarily and received intramuscular haloperidol and lorazepam for one day. His psychosis resolved completely over 2 days with no ongoing psychotropic medication.

COMMENT

In all three patients the psychosis was brief, followed by complete return to pre-morbid level of functioning wafter 2 days. All three patients were COVID-19 positive but the respiratory symptoms were mild or absent.

The psychosis in all three patients warranted a diagnosis of brief psychotic disorder. A cannabis withdrawal syndrome was considered for the third patient.

Steroid treatment has been implicated in the psychosis of 4 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [1].

COVID-19 crosses the blood-brain-barrier [2] and therefore might conceivably cause the psychosis. However, in the patients described in our report, the physical manifestations of COVID-19 were mild, without steroid treatment, and therefore the most likely mechanism for the psychosis was a non-organic brief psychotic disorder induced by situational stress related to the COVID-19 pandemic.

CONCLUSIONS

It is important that patients presenting with a psychotic disorder as a manifestation of COVID-19 and their families be made aware of this symptom and its good prognosis.

Correspondence

Dr. S. Jaworowski
Dept. of Consultation and Liaison Psychiatry, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem 9103102, Israel
Fax: (972-2) 655-5058
email: solj@szmc.org.il

References

1. Cheng SK, Tsang JS, Ku KH, Wong CW, Ng YK. Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 359-60.
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92 (6): 552-5.

We make a living by what we get, but we make a life by what we give.

Winston Churchill (1874–1965), British statesman, Prime Minister of the United Kingdom, won the Nobel Prize in Literature in 1953 for his overall lifetime body of work

Treating Epilepsy Patients with Investigational Anti-COVID-19 Drugs: Recommendations by the Israeli Chapter of the ILAE

Dana Ekstein MD PhD[1], Iris Noyman MD[2], Firas Fahoum MD MSc[3,8], Moshe Herskovitz MD[4], Ilan Linder MD[5], Bruria Ben Zeev MD[6], and Sara Eyal PhD[7]

[1]Department of Neurology, Ginges Center of Human Neurogenetics, Hadassah–Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel
[2]Pediatric Neurology Unit, Soroka University Medical Center and Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel
[3]Epilepsy and EEG Unit, Neurology Division, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel
[4]Department of Neurology, Rambam Health Care Campus and Technion Faculty of Medicine, Haifa, Israel
[5]Pediatric Epilepsy and Neurology Service, Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel
[6]Pediatric Neurology Unit, Safra Pediatric Hospital, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[7]Institute for Drug Research, School of Pharmacy, Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel
[8]Sackler Faculty of Medicine ,Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT The coronavirus disease-2019 (COVID-19) and its management in patients with epilepsy can be complex. Prescribers should consider potential effects of investigational anti-COVID-19 drugs on seizures, immunomodulation by anti-seizure medications (ASMs), changes in ASM pharmacokinetics, and the potential for drug-drug interactions (DDIs). The goal of the Board of the Israeli League Against Epilepsy (the Israeli Chapter of the International League Against Epilepsy, ILAE) was to outline the main principles of the pharmacological treatment of COVID-19 in patients with epilepsy. This guide was based on current literature, drug labels, and drug interaction resources. We summarized the available data related to the potential implications of anti-COVID-19 co-medication in patients treated with ASMs. Our recommendations refer to drug selection, dosing, and patient monitoring. Given the limited availability of data, some recommendations are based on general pharmacokinetic or pharmacodynamic principles and might apply to additional future drug combinations as novel treatments emerge. They do not replace evidence-based guidelines, should those become available. Awareness to drug characteristics that increase the risk of interactions can help adjust anti-COVID-19 and ASM treatment for patients with epilepsy.

IMAJ 2020; 22: 665–672

KEY WORDS: anti-COVID-19 medications, anti-epileptic drugs, clinically-relevant drug-drug interactions, cytochrome P450, pharmacokinetics

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic is an unprecedented situation in which many people across the globe are being treated, within a relatively short period, with medications whose efficacy against the medical condition is unknown. Currently used medications include repurposed drugs such as dexamethasone, antiretroviral protease inhibitors, and tocilizumab, as well as experimental agents (e.g., remdesivir) [1-3].

In people with epilepsy (or those who experience COVID-19-related acute symptomatic seizures), both COVID-19 infection and its management might be complex due to potential effects of anti-COVID-19 drugs on seizure control, immunomodulation by anti-seizure medications (ASMs), effects of infection and inflammation on drug pharmacokinetics, and drug-drug interactions (DDIs). DDIs with antiretroviral drugs have been described in an evidence-based guideline of the International League Against Epilepsy (ILAE) and American Academy of Neurology (AAN) [4]. The American Epilepsy Society (AES) [5] and the ILAE [6] provide resources for epilepsy clinicians who treat patients with COVID-19, and a recent review has described drug considerations in managing COVID-19 patients with epilepsy [7]. However no guidelines are yet available for the pharmacological treatment of such patients.

The board of the Israeli League Against Epilepsy (the Israeli Chapter of ILAE) prepared a guide document that summarizes key principles for investigational COVID-19 drug treatment in epilepsy patients with a focus on potential DDI and drug-disease interactions. The goal of this document is to inform physicians of potential considerations related to combinations of drugs for the treatment of epilepsy and COVID-19 based on currently available knowledge.

PATIENTS AND METHODS

We gained information on drug pharmacokinetics, adverse drug reactions, and immunomodulation from their U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved labels and PubMed searches for all COVID-19 drugs-ASM combinations and for combinations of the term "COVID-19" or "immune" with "epilepsy", "antiepileptic drug", or "antiseizure medication".

The ASM list included drugs whose potential DDIs were previously analyzed by us [8] (retigabine and tiagabine were not included in the current anaylsis), as well as brivaracetam, cannabidiol, cenobamate, clobazam, diazepam, everolimus, midazolam, and propofol. The anti-COVID-19 drug list was based on the U.S. National Institutes of Health (NIH) treatment recommendations [2] and included lopinavir/ritonavir, chloroquine or hydroxychloroquine, azithromycin, remdesevir, direct-acting oral anticoagulants (apixaban, bretixaban, dabigatran, rivaroxaban), corticostroids (dexamethasone, prednisone, methylprednisolone), tocilizumab, anakinra, sarilumab, siltuximab, interferons alfa and beta, baricitinib, ruxoltinib, tofacitinib, zanubrutinib, ibrutinib, and acalabrutinib.

An ad hoc committee consisting of all members of the ILAE Israeli Chapter board (three pediatric epileptologists, three adult epileptologists, and a pharmacist) reviewed the data and discussed them to create an initial version (in Hebrew) of the recommendations. The initial version was approved by all committee members on 29 March 2020 and distributed to professional organizations in Israel. The current version also refers to aspects other than DDIs and includes medications that were introcuded for the treatment of COVID-19 after the distribution of the initial document (anticoagulants and dexamethasone).

RESULTS

POTENTIAL EFFECTS OF INVESTIGATIONAL ANTI-COVID-19 DRUGS ON SEIZURES

The majority of current anti-COVID-19 treatments have not been directly implicated in seizure exacerbation. Exceptions are chloroquine and hydroxychloroquine, which might increase the risk of seizures, although reports are rare and anecdotal [5]. The liquid formulation of lopinavir/ritonavir (Kaletra) contains 42.4% ethanol and 15.3% propylene glycol, with the latter rarely inducing breakthrough seizures [5]. Corticosteroids and the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) are used for the treatment of infantile spasms [9], but rare withdrawal seizures have been described after discontinuation of steroid therapy [10]. Anakinra and tocilizumab are emerging as potential therapies for immune-inflammatory-mediated epileptic encephalopathies [11,12].

IMMUNOMODULATION BY ASMS

Immunomodulation is involved in the therapeutic effects of cannabidiol, everolimus, and corticosteroids [13], and ASMs can exert immunomodulating activities other than induction of hypersensitivity reactions. However, the data are conflicting and mostly relate to older-generation ASMs. ASMs, including valproic acid, carbamazepine, phenytoin, and vigabatrin, modulate the serum levels of cytokines (e.g., IL-1α, IL-1β, and IL-6) [13]. Phenytoin has been shown to alter the levels of immunoglobulins. The findings related to carbamazepine's effects on immunoglobulin levels are inconsistent. ASMs can additionally affect the number of T and B lymphocytes and their function [13]. Case reports have associated treatment with sirolimus or everolimus with pneumonitis [14,15]. It is currently unknown whether these effects translate into potential modulation by ASMs of COVID-19 disease course and treatment outcomes.

ASM-INDUCED CHANGES IN PLASMA CONCENTRATIONS OF ESSENTIAL COMPOUNDS

Patients with epilepsy who are being treated with ASMs, especially EIASMs, often have low concentrations of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]). Low 25(OH)D levels have been linked to susceptibility and severity of COVID-19 infection [5], although this relationship has yet to be established.

POTENTIAL COVID-19-INDUCED CHANGES IN THE PHARMACOKINETICS OF ASMS

COVID-19 can affect multiple organs, including those involved in drug absorption and elimination [16,17]. Particularly, impaired hepatic and renal function in critically ill patients may require ASM dosing adjustment [7]. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) can increase drug volume of distribution and extend their elimination half-life. Alternatively, drugs may be sequestered in the ECMO circuit, resulting in reduction in their plasma concentrations (e.g., benzodiazepines, phenytoin, propofol, and phenobarbital) [18]. In addition, increased cytokine concentrations characterizing infection or inflammation can downregulate drug-metabolizing enzymes that play key roles in ASM elimination, including cytochrome P450 (CYP) isozymes 3A4, 2C9, and several uridine diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs) [19]. Effective treatment of the disease is expected to reverse these changes. The magnitude of the drug-disease interaction may depend on the severity of the disease. Results from studies of drug pharmacokinetics in COVID-19 patients to guide drug dosing are not yet available, but potential changes in ASM levels should be considered even in milder symptomatic COVID-19 cases.

PHARMACOKINETIC DDIS BETWEEN ANTI-COVID-19 AND ASMS

Many ASMs are substrates of drug-metabolizing enzymes and their pharmacokinetics can be affected by anti-COVID-19 medications. In addition, some ASMs induce or inhibit the activity of drug-metabolizing enzymes (CYPs and UGTs) and drug transporters (including P-glycoprotein; P-gp), thus potentially affecting anti-COVID-19 treatment. Phenobarbital, primidone, phenytoin, and carbamazepine are strong enzyme-inducing ASMs (EIASMs). Oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, cenobamate, and rufinamide are weak-to-moderate EIASMs. Cannabidiol, cenobamate, clobazam, everolimus, eslicarbazepine acetate, felbamate, oxcarbazepine, perampanel, valproic acid, rufinamide, topiramate, and stiripentol can inhibit the activity of drug-metabolizing enzymes [Table 1].

Table 1. Routes of ASM elimination and specific recommendations for their combinations with anti-COVID-19 medications

	Percent of dose eliminated by renal excretion (percent unchanged)	Enzymes involved in metabolism (including secondary metabolism)	Induces	Inhibits	Recommendations*
Brivaracetam	95 (< 10)	Amidase, CYP2C19, CYP2C9	–	EH	–
Cannabidiol	33 (4)	CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4; 7–COOH–CBD is a substrate for P–gp	CYP1A2, CYP2B6	CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, UGT1A9, UGT2B7; 7–COOH–CBD inhibits BCRP and BSEP	–
Carbamazepine**	72 (3)	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1, CYP3A4, EH	CYP1A2, CYP2C, CYP3A4, EH, UGTs, P-gp	–	Lopinavir/ritonavir should be administered twice daily (instead of once daily) [23] Combinations with DOACs should be used with great caution and surveillance, and increases in the DOAC dose may be considered [33] Alternatively, patients may be treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin.
Cenobamate	88 (6)	UGT2B7, UGT2B4, CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19 CYP3A4/5	CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4	CYP2B6, CYP2C19, CYP3A	–
Clobazam	82 (2)	CYP3A4, CYP2C19	CYP3A4 (weak inducer)	CYP2D6	–
Clonazepam	50–70 (1)	CYP3A4	–	–	–
Diazepam	71 (minor)	CYP2C19, CYP3A4	–	–	–
Eslicarbazepine acetate	92 (67)	UGT1A4, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B17*	CYP3A4	CYP2C19	–
Ethosuximide	Major route (20)	CYP2B/C, CYP3A4, CYP2E1	–	–	–
Everolimus	5 (0)	CYP3A4	–	CYP3A4 (weak inhibitor)	Lopinavir/ritonavir–everolimus combinations should preferably be avoided [24] If combined, everolimus dose should be modified according to its label Everolimus concentrations should be measured 2 weeks after initiation or discontinuation of lopinavir/ritonavir [24]
Felbamate	90 (50)	CYP3A4, CYP2E1,	CYP3A4	CYP2C19	–
Gabapentin	100 (100)	–	–	–	–
Lacosamide	95 (40)	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	–	–	–
Lamotrigine	94 (10)	UGT1A1, UGT1A4, UGT2B7	UGTs (weak inducer)	OCT2	When combined with lopinavir/ritonavir, therapeutic monitoring of lamotrigine is required [21,36] Patients on lopinavir/ritonavir should follow the same dosing titration/maintenance regimen used with ASMs that induce glucuronidation and increase clearance [36]
Levetiracetam	(66)	Type–B esterases	–	–	–
Midazolam	Primary route (1)	CYP3A4	–	–	–

	Percent of dose eliminated by renal excretion (percent unchanged)	Enzymes involved in metabolism (including secondary metabolism)	Induces	Inhibits	Recommendations*
Oxcarbazepine	95 (1)	Arylketone reductase, unidentified UGTs	CYP3A4	CYP2C19	–
Perampanel	22 (2)	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6	CYP2B6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A4 (weak inducer)	CYP2C8, CYP3A4, UGT1A9, UGT2B7	–
Phenobarbital/ primidone**	57 (27)***	CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B, CYP2C, CYP3A4, UGTs, EH	–	Lopinavir/ritonavir should be administered twice daily (instead of once daily) [21] Plasma concentrations of phenobarbital should be measured frequently if used in combination with dexamethasone or prednisone. Also, the dose of corticosteroids may have to be increased [29] Combinations with DOACs should be used with great caution and surveillance, and increases in the DOAC dose may be considered [33] Alternatively, patients may be treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin
Phenytoin**	Major route (4)	CYP2C9, CYP2C19	CYP1A2, CYP2B, CYP2C, CYP3A4, EH, UGTs	–	Patients receiving phenytoin may require a lopinavir/ritonavir dosage increase of ~50%, while phenytoin levels should be monitored Increased phenytoin dose may be required [4] When phenytoin is used with azithromycin, careful monitoring of patients treated with phenytoin–azithromycin combinations and monitoring of free and total phenytoin levels are advised [34] Combinations with DOACs should be used with great caution and surveillance, and increases in the DOAC dose may be considered [33] Alternatively, patients may be treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin
Pregabalin	(90)	–	–	–	–
Propofol	88 (0.3)	UGTs, CYP2B6, CYP2C9	–	–	–
Rufinamide	85 (2)	Carboxylesterases	CYP3A4 (weak inducer)	CYP2E1 (weak inhibitor)	–
Stiripentol	16–20 (0.04)	CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4	Hydroxychloroquine should be avoided in patients treated with stiripentol [20]
Topiramate	Complete (52)	Inducible CYP isoforms	CYP3A4, beta–oxidation (weak inducer)	CYP2C19 (weak inhibitor)	–
Valproic acid	55 (2)	CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A3, UGT2B7 mitochondrial oxidases	–	CYP2C9, UGTs, EH	–
Vigabatrin	95 (76)	–	–	–	–
Zonisamide	62 (35)	CYP3A4	–	–	–

*Additional information on potential pharmacokinetic interactions between ASMs and anti-COVID-19 medications is provided in the text
**Strong EIAED
***The data represent phenobarbital
BCRP = breast cancer resistance protein, BSEP = bile salt export pump, CYP = cytochrome P450, EH = epoxide hydrolase, OCT = organic cation transporter, P-gp = P-glycoprotein, UGT = uridine diphospho-glucuronosyltransferase
References [36-38] and drug labels

DDIs involving lopinavir/ritonavir

Lopinavir is a CYP3A4 substrate and inhibitor. Ritonavir, a CYP3A4 and P-gp inhibitor, is added to lopinavir as a pharmacokinetic enhancer. Lopinavir and ritonavir are also inducers of several CYP isozymes and of UGTs.

Strong EIASM might reduce the plasma concentrations of lopinavir and its effectiveness [Table 1] [4,7]. Other CYP3A4-inducing ASMs may also reduce lopinavir's concentrations. Valproic acid [4] and stiripentol [20] (CYP inhibitors) may increase the plasma concentrations of lopinavir/ritonavir.

Lopinavir/ritonavir can reduce the mean steady-state plasma exposure (area under the conentration-time curve [AUC]) of phenytoin by 31% [21]. Lopinavir/ritonavir decreases lamotrigine plasma concentrations by approximately 50% [4]. Lopinavir/ritonavir can also increase the plasma concentrations of everolimus and its immunosuppressive effects [22] as well as the plasma concentrations of other ASMs [Table 1]. Ritonavir has been shown to reduce midazolam clearance by 66% [23] and therefore can substantially increase the plasma concentrations of midazolam and lead to excessive sedation [24]. Reports on the effects of lopinavir/ritonavir on valproic acid concentrations are inconsistent [4].

DDIs involving chloroquine or hydroxychloroquine

Chloroquine and hydroxychloroquine are substrates of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 [25]. Strong EIASMs, and to a lesser extent weak-to-moderate EIASMs, may reduce the plasma concentrations of chloroquine and hydroxychloroquine. Stiripentol can increase the systemic concentrations of chloroquine and enhance its side effects, particularly cardiac arrhythmias [26].

DDIs involving azithromycin

Azithromycin does not remarkably inhibit CYP enzymes and is not implicated in clinically significant pharmacokinetic interactions with ASM [27]. However, when phenytoin is used with azithromycin, careful monitoring of free and total phenytoin levels are advised [27].

DDIs involving remdesivir

Remdesivir is a substrate of CYP2C8, CYP2D6, and CYP3A4 and an inhibitor of CYP3A4 and several drug transporters. Based on the pharmacokinetic profile and the dosing regimen for treating COVID-19, the manufacturer does not anticipate DDIs. However, reduction of remdesivir's exposure by strong EIASMs, and to lesser extent weak EIASMs, cannot be ruled out [7].

DDIs involving corticosteroids

Dexamethasone is a CYP3A4 substrate and a moderate inducer of CYP 3A4, CYP2B, and CYP2E1 [29]. Phenytoin, phenobarbital, and other CYP3A4 inducers shorten the half-life of dexamethasone and prednisone. Dexamethasone has been reported to both increase and decrease phenytoin levels and alter seizure control [28,29].

DDIs involving other immunomodulators

Tocilizumab [30], interferons [31], and several other immunomodulating proteins given to treat COVID-19 can reduce the plasma concentrations of benzodiazepines (clonazepam, clobazam, diazepam, midazolam) and those of phenytoin due to normalization of their metabolism, which had been altered by the disease itself. These changes may also be induced by the very improvement in the patient's condition. Many tyrosine kinase inhibitors, currently evaluated for their anti-inflammatory potential and inhibition of the so-called cytokine storm, undergo CYP-mediated bioactivation to form chemically reactive products. Induction of their metabolism by EIASMs might therefore lead to toxicity [32].

DDIs involving direct oral anticoagulants (DOACs)

DOACs are substrates of intenstinal CYP3A4, P-gp, or both. EIAEDs are expected to reduce DOAC concentrations, thereby potentially impairing their clinical activity [33].

PHARMACODYNAMIC DDIS BETWEEN ANTI-COVID-19 AND ASMS

Drugs given to treat COVID-19 can exert adverse cardiovascular effects, which may be augmented in patients treated with certain ASMs. Chloroquine and hydroxychloroquine treatment can result in direct myocardial toxicity or exacerbate existing cardiomyopathies, prolong the QT interval, and lead to AV or bundle branch block, torsades the pointes, and ventricular fibrillation [7]. Lopinavir/ritonavir has been associated with PR and QTc prolongation, AV block, bradyarrhythmias and torsades de pointes [7]. Azithromycin can prolong the QT interval and has caused fatalities [34]. Adverse effects of interferon beta include cardiotoxicity and arrhythmias [7]. Accordingly, caution is required when these drugs are combined with ASMs that can affect cardiac conduction, induce arrythmias, or exacerbrate heart failure, including carbamazepine, cenobamate, felbamate, lacosamide, lamotrigine, phenobarbital, primidone, phenytoin, propofol, and rufinamide. Chroloquine and hydroxychloroquine risk of irreversible retinal damage, associated with long-term treatment, may be increased if combined with vigabatrin [35].

DISCUSSION

Based on the presented data, we suggest a set of recommendations be considered when treating patients with epilepsy with anti-COVID-19 medications. Although these recommendations apply to most relevant patients, high pharmacokinetic and pharmacodynamic variability across patients should also be considered, especially in patients treated with additional medications.

RECOMMENDATIONS

- The Board of the Israeli League Against Epilepsy stresses the importance of providing anti-COVID-19 treatments to patients with epilepsy, similar to all other patient populations. Based on current knowledge, epilepsy or its treatment should not be considered a contra-indication for anti-COVID-19 therapies, although they can affect drug choice or dosing.
- Several ASM-anti-COVID-19 drug combinations should be avoided. These include everolimus with ritonavir-containing combinations; stiripentol with chloroquine; and potentially strong EIASM-DOAC combinations [Table 1].
- Dosing recommendations are available for the combinations of lopinavir/ritonavir with strong EIASMs and with lamotrigine [Table 1].
- Moderate-to-severe impairment of hepatic function or renal failure with creatinine clearance lower than 60 ml/min may require adjustment of ASM dosage based on their major routes of elimination [Table 1].
- Close therapeutic monitoring of ASM concentrations in plasma (with dose adjustments if necessary) are recommended during the following phases of disease/treatment: symptomatic COVID-19 infection or recovery from infection, addition of anti-COVID-19 agents which might interact with the existing ASMs, dose changes, or termination of the anti-COVID-19 treatment, connection or disconnection to ECMO, and changing of circuit components.
- When possible, therapeutic monitoring of anti-COVID-19 drugs is recommended for patients treated with enzyme-inducing or enzyme-inhibiting ASMs [Table 1]. There is no evidence for a need for monitoring the concentrations of therapeutic antibodies in patients treated with enzyme-modulating ASMs.
- Interventions to minimize cardiovascular risk should include ECG monitoring with special attention to signs indicative of arrythmia risk (e.g., QTc interval prolongation and T-U wave distortion), correction of electrolyte imbalances (particularly hypokalemia and hypomagnesemia), and avoiding additional medications that can adversely affect the heart. Patients on lacosamide with severe disease should be monitored for bradycardia. When ECG is indicated, it should be obtained before adding a potentially interacting drug, after the drug is titrated to steady-state maintenance dose, and if there is any other indication for monitoring.
- Chloroquine or hydroxychloroquine may be combined with vigabatrin only if the benefit clearly outweigh the risks, due to concern of serious adverse ophthalmic effects such as retinopathy.
- Vitamin D concentrations should be routinely monitored in patients with epilepsy with vitamin D supplementation added if necessary.

Until more established data are available, when choosing ASMs for newly-diagnosed patients, the potential for DDI and drug-disease interactions should be considered. Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, and primidone should be avoided as first ASMs when possible. One should keep in mind that ACTH, oral steroids and everolimus have immunosuppressive activity, and that everolimus can interact with experimental anti-COVID-19 treatments. Currently there is no evidence for increased COVID-19-related morbidity or mortality in patients with epilepsy treated with immunosupressants, and outcomes depend on the medical condition and on the treatment.

In many patients whose seizures are controlled, ASM switches, which might increase the risk of seizures, are not indicated. In addition, enzyme induction by ASMs is not immediately reversible, hence switches would not be helpful in urgent situations. Some patients might benefit from switches, though, as in the case when treatment is replaced to alternate ASMs to minimize toxicity (e.g., cardiac arrhythmias).

Based on current information, the ketogenic diet does not complicate COVID-19 treatment.

TIMING OF PHARMACOKINETIC INTERACTIONS

The effect of enzyme-inducing anti-COVID-19 drugs added to patients already treated with ASMs is slow. It might be observed only several days or longer after onset of the investigational anti-COVID-19 treatment or after a dose change of the enzyme inducer. For patients treated with enzyme-inducing ASM for 4-6 weeks or longer, enzyme induction should be assumed from the onset of the anti-COVID-19 treatment.

Enzyme inhibition is more rapid, with maximal inhibition being expected within 4-5 half lives of the victim drug (the ASM). The same kinetics apply to treatment withdrawal. Protease inhibitors can both induce and inhibit hepatic metabolism and the effect may depend on the specific drug combination and duration of treatment.

STRENGTHS AND LIMITATIONS

Due to the paucity of available data, we did not rate literature based on the level of evidence. Accordingly, the information gathered in this document does not replace evidence-based guidelines, should they become available. Instead, we provide mostly principle-guided recommendations that can also be applied to other investigational treatments as they emerge and possibly to future epidemics which may be treated with different sets of medications. For example, some currently used investigational COVID-19 drugs might no longer be used within weeks or months whereas others, which we did not evaluate, will prove effective in future studies.

CONCLUSIONS

Epilepsy is not a contraindication for anti-COVID-19 treatment, but some combinations of ASMs and anti-COVID-19 drugs

should be avoided. Selection of the first ASM for patients with newly diagnosed epilepsy should consider the ASM potential to be involved in DDIs or otherwise negatively influence patient outcomes. The COVID-19 pandemic provides an example of a medical condition with rapidly changing treatment recommendations and protocols. Accordingly, our recommendations are based upon a relatively limited set of investigational drugs, but hopefully allow some generalizations for additional therapeutic options.

ACKNOWLEDGEMENTS

Sara Eyal is affiliated with the David R. Bloom Centre for Pharmacy and with the Dr. Adolf and Klara Brettler Centre for Research in Molecular Pharmacology and Therapeutics at Hebrew University of Jerusalem, Israel.

We acknowledge the initiative of Prof. Renana Eitan from the Jerusalem Mental Health Center and the Hebrew University–Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel, for providing information on DDIs involving ASM for psychiatrists, which established the basis for this work.

DISCLOSURE OF CONFLICTS OF INTEREST

Sara Eyal received honoraria from Megapharm, Israel (2019, 2020).

Correspondence

Dr. S. Eyal
Institute of Drug Research, School of Pharmacy, Faculty of Medicine, Hadassah–Hebrew University Medical Center, Ein Kerem, Jerusalem 91120, Israel
Fax: (972-2) 675-7246
email: sarae@ekmd.huji.ac.il

Dr. D. Ekstein
Dept. of Neurology, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, 91120, Israel.
Fax: (972-2) 677-9857
email: dekstein@hadassah.org.il

References

1. European Medicines Agency. Treatments and vaccines for COVID-19. [Available from https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19]. [Accessed 16 July 2020].
2. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. [Available from https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/]. Updated 25 June 2020. [Accessed 16 July 2020].
3. Segal G, Mevorach D, Elis A, Dicker D. Clinical insights and management recommendations for COVID-19 patients hospitalized in internal medicine departments: recommendations by the corona department heads in Israel. *IMAJ* 2020; 22 (5): 275-7.
4. Birbeck GL, French JA, Perucca E, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: Evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia* 2012; 53: 207-14.
5. Welty T, Gidal B. Managing Patients with Epilepsy during COVID-19 Pharmacotherapy-related Recommendations. American Epilepsy Society. Published 2020. Updated 1 June 2020. [Accessed 14 August 2020].
6. International League Against Epilepsy. COVID-19 information for clinicians. [Available from https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy/for-clinicians]. [Accessed 16 July 2020].
7. Asadi-Pooya AA, Attar A, Moghadami M, Karimzadeh I. Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations. *Neurol Sci* 2020; 41 (8): 2005-2011.
8. Ekstein D, Tirosh M, Eyal Y, Eyal S. Drug interactions involving antiepileptic drugs: assessment of the consistency among three drug compendia and FDA-approved labels. *Epilepsy Behav* 2015; 44: 218-24.
9. Mehta V, Ferrie CD, Cross JH, Vadlamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (6): CD005222.
10. Mahar S, Malhotra M. Dexamethasone-induced withdrawal seizure. *J Pharmacol Pharmacother* 2015; 6:103.
11. Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). I. Drugs in preclinical and early clinical development. *Epilepsia* 2018; 59: 1811-41.
12. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2020; 62: 897-905.
13. Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 3): 40-4.
14. Depuydt P, Nollet J, Benoit D, Praet M, Caes F. Fatal acute pulmonary injury associated with everolimus. *Ann Pharmacother* 2012; 46: e7.
15. Almeida F, Amorim S, Sarmento A, Santos L. Life-threatening everolimus-associated pneumonitis: a case report and a review of the literature. *Transplant Proc* 2018; 50: 933-8.
16. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. Epub ahead of print. PMID: 32329974.
17. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. Epub ahead of print. PMID: 32412710.
18. Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 403-17.
19. Coutant DE, Hall SD. Disease-drug interactions in inflammatory states via effects on CYP-mediated drug clearance. *J Clin Pharmacol* 2018; 58: 849-63.
20. Morrison G. ZOGENIX. Interaction CBD/HydroxyChloroquine / Interactions Stiripentol/Chloroquine [Available from https://www.cing.ac.cy/images/media/redirectfile/NC/Interaction-CBD-Chloroquine-stiripentol-fenfluramine.pdf]. 27 March 2020. [Accessed 8 April 2020].
21. US Food and Drug Administration. Lopinavir and ritonavir (Kaletra). Revised December 2019. [Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021251s052_021906s046lbl.pdf]. [Accessed 25 March 2020].
22. US Food and Drug Administration. Everolimus (Afinitor). Revised February 2020. [Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022334s016lbl.pdf]. [Accessed 25 March 2020].
23. Mathias AA, West S, Hui J, Kearney BP. Dose-response of ritonavir on hepatic CYP3A activity and elvitegravir oral exposure. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 64-70.
24. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41-57.
25. Zeitlinger M, Koch BCP, Bruggemann R, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antiviral agents used to treat SARS-CoV-2 and their potential interaction with drugs and other supportive measures: a comprehensive review by the PK/PD of Anti-Infectives Study Group of the European Society of Antimicrobial Agents. *Clin Pharmacokinet* 2020: 1-22.
26. US Food and Drug Administration. Stiripentol (Diacomit). Revised August 2018. [Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206709s000,207223s000lbl.pdf]. [Accessed 17 July 2020].
27. Watkins VS, Polk RE, Stotka JL. Drug interactions of macrolides: emphasis on dirithromycin. *Ann Pharmacother* 1997; 31 (3): 349-56.
28. US Food and Drug Administration. Dexamethasone (Decadron). Revised April 2018. [Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/11664slr062_decadron_lbl.pdf]. [Accessed 15 August 2020].
29. Bénit CP, Vecht CJ. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *Neurooncol Pract* 2016; 3: 245-60.

30. US Food and Drug Administration. Tocilizumab (Actemra). Revised June 2019. [Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf]. [Accessed 25 March 2020].
31. Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19 (5): 390-9.
32. Jackson KD, Durandis R, Vergne MJ. Role of cytochrome P450 enzymes in the metabolic activation of tyrosine kinase inhibitors. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (8): 2367.
33. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-93.
34. US Food and Drug Adminitration. Azithromycin (Zithromax). Revised April 2019. [Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050710s039,050711s036,050784s023lbl.pdf]. [Accessed 11 April 2020].
35. US Food and Drug Administration. Vigabatrin (Sabril). Revised January 2020. [Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022006s020,020427s018lbl.pdf]. [Accessed 11 April 2020].
36. US Food and Drug Administration. Lamotrigine (Lamictal). Revised July 2018. [Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022251,020764s029,020241s036lbl.pdf]. [Accessed 24 March 2020].
37. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokin* 2018; 57: 1539-58.
38. Han H, Mann A, Ekstein D, Eyal S. Breaking bad: the structure and function of the blood-brain barrier in epilepsy. *AAPS J* 2017; 19: 973-88.

Nobody can be exactly like me. Sometimes even I have trouble doing it.

Tallulah Bankhead (1902–1968), American actress of the stage and screen known for her husky voice, outrageous personality, and devastating wit

Capsule

Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure

There is considerable variation in disease behavior among patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Genomewide association analysis may allow for the identification of potential genetic factors involved in the development of COVID-19. A study group conducted a genomewide association study involving 1980 patients with COVID-19 and severe disease (defined as respiratory failure) at seven hospitals in the Italian and Spanish epicenters of the SARS-CoV-2 pandemic in Europe. After quality control and the exclusion of population outliers, 835 patients and 1255 control participants from Italy and 775 patients and 950 control participants from Spain were included in the final analysis. In total, the authors analyzed 8,582,968 single nucleotide polymorphisms and conducted a meta-analysis of the two case-control panels. The authors detected cross-replicating associations with rs11385942 at locus 3p21.31 and with rs657152 at locus 9q34.2, which were significant at the genomewide level with rs657152 at locus 9q34.2, which were significant at the genomewide level in the meta-analysis of the two case–control panels (odds ratio 1.77 and odds ratio, 1.32 respectively). At locus 3p21.31, the association signal spanned the genes SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, and XCR1. The association signal at locus 9q34.2 coincided with the ABO blood group locus. In this cohort, a blood-group-specific analysis showed a higher risk in blood group A than in other blood groups (odds ratio 1.45) and a protective effect in blood group O compared with other blood groups (odds ratio 0.65).

N Engl J Med 2020; 383: 1522

Eitan Israeli

Capsule

Covid 19 damaging the heart

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is largely considered a respiratory virus, but evidence is emerging that it can also affect the heart. In a perspective, **Topol** discussed the indirect and direct effects that the virus can have on the heart. Direct effects range from mild injury to inflammation and shock, which can lead to arrhythmia and possibly cardiac arrest. SARS-CoV-2 also has vascular effects that can indirectly affect heart function, as can systemic inflammation. Heart damage does not seem to correlate with the severity of disease, so more assessment of heart function in people infected with SARS-CoV-2 is needed to understand the frequency and what determines whether someone will develop cardiac pathology.

Science 2020; 370: 408

Eitan Israeli

The Impact of the COVID-19 Pandemic on General Surgery Acute Admissions and Urgent Operations: A Comparative Prospective Study

Eyal Aviran MD[1,4], Shachar Laks MD, FACS[1,4], Haggai Benvenisti MD[1,4], Saed Khalilieh MD[2,4], Dan Assaf MD[1,4], Nimrod Aviran MD[2,4], David Hazzan MD[1,4], Yoram Klein MD[2,4], Amir Cohen MD[3,4], Mordechai Gutman MD[2,4], Aviram Nissan MD[1,4], and Lior Segev MD[1,4]

Departments of [1]General and Oncological Surgery C, and [2]Surgery B, and [3]General Intensive Care Unit, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[4]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT **Background:** As part of the effort to control the coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak, strict emergency measures, including prolonged national curfews, have been imposed. Even in countries where healthcare systems still functioned, patients avoided visiting emergency departments (EDs) because of fears of exposure to COVID-19.

Objective: To describe the effects of the COVID-19 outbreak on admissions of surgical patients from the ED and characteristics of urgent operations performed.

Methods: A prospective registry study comparing all patients admitted for acute surgical and trauma care between 15 March and 14 April 2020 (COVID-19) with patients admitted in the parallel time a year previously (control) was conducted.

Results: The combined cohort included 606 patients. There were 25% fewer admissions during the COVID-19 period ($P < 0.0001$). The COVID-19 cohort had a longer time interval from onset of symptoms ($P < 0.001$) and presented in a worse clinical condition as expressed by accelerated heart rate ($P = 0.023$), leukocyte count disturbances ($P = 0.005$), higher creatinine, and CRP levels ($P < 0.001$) compared with the control cohort. More COVID-19 patients required urgent surgery ($P = 0.03$) and length of ED stay was longer ($P = 0.003$).

Conclusions: During the COVID-19 period, fewer patients presented to the ED requiring acute surgical care. Those who did, often did so in a delayed fashion and in worse clinical condition. More patients required urgent surgical interventions compared to the control period. Governments and healthcare systems should emphasize to the public not to delay seeking medical attention, even in times of crises.

IMAJ 2020; 22: 673–679

KEY WORDS: acute admissions, coronavirus disease-19 (COVID-19), emergency medicine, general surgery, urgent operations

Coronavirus disease-19 (COVID-19) is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [1-3]. The disease was first described in December 2019 in Wuhan, Hubei province, China, and has since spread globally [4,5].

The World Health Organization (WHO) declared the coronavirus outbreak a pandemic on 11 March 2020 with disease transmission in more than 200 countries. As of 23 April 2020, more than 2.5 million people have been infected worldwide with over 175,694 deaths [6,7].

The COVID-19 fatality rate varies among countries and regions with an estimation of 0.5–8% [7-10]. Age is a main predictor of fatality. Individuals younger than 50 years old have a less than 0.5% risk of fatality while those older than 70 years old have a more than 8% risk of fatality [8-11]. As the absolute number of patients ultimately requiring mechanical ventilation was predicted to be high, preventative measures in the communities and in the healthcare systems were taken [12].

Currently, Israel's infectivity and fatality rates from COVID-19 pandemic have been low with 16,000 confirmed cases (1860 cases per 1 million population) and 227 deaths (26 cases per 1 million of population). The first documented patient in Israel was diagnosed on 27 February 2020. On 12 March 2020 all schools and non-essential work facilities were closed as part of the effort to control the outbreak. Starting on 22 March 2020 all medical institutions initiated a strict emergency protocol where all elective procedures, except certain oncological procedures, were postponed. During the study period, additional strict national preventative measures for social distancing were implemented [13].

Sheba Medical Center is a tertiary referral center in a university hospital setting that provides service to an area with more than 1.5 million citizens and is the largest hospital in Israel. Sheba was assigned to lead the national effort against COVID-19. A corona hospital was built with a dedicated ICU, step-down unit (70 beds), and a specialized COVID-19 unit (43 beds). Sheba also converted some of the internal medicine, pediatrics,

maternity, and psychiatry wards into departments capable of maintaining 400 COVID-19 patients with a capacity to ventilate more than 200 patients. The newly built COVID-19 units were located outside the main hospital building. These changes, in addition to strict isolation policy for patients and medical personnel, allowed the facility to maintain capability for emergency activities as well as urgent cardiac and oncological activities.

During the COVID-19 period, we noticed that the public seemed to avoid emergency department (ED) visits due to fears of exposure to infected patients. In addition, those who arrived appeared to be in worse physical condition. Our capacity to maintain core emergency surgical and trauma care during the outbreak allowed us to evaluate the patterns of utilization and care delivered to surgical patients with acute conditions during this time period. In this study we looked at the effects of the COVID-19 pandemic on surgical patients' acute admissions from the emergency department including acute trauma admissions and the characteristics and outcomes of urgent operations that were performed.

Our hypothesis was that as a result of the COVID-19 pandemic and prolonged national curfews, there would be fewer acute surgical and trauma admissions. Moreover, we hypothesized that patients who eventually arrived at the ED with an acute surgical condition would have presented later in their clinical course. To the best of our knowledge, no report previously studied the influence of COVID-19 on acute surgical care performance and service volumes during the COVID-19 outbreak in an area that was able to maintain all resources for emergency surgical care. We performed a prospective comparative study including patients admitted urgently to our surgical department during the COVID-19 pandemic and compared to acute admissions in the parallel time one year earlier.

PATIENTS AND METHODS

A prospective real-time registry identifying all patients admitted acutely from the ED to the surgical department during the COVID-19 pandemic between 15 March and 14 April 2020 in a single surgery referral center was performed (COVID-19 cohort). The COVID-19 cohort was compared to patients admitted in the parallel pre-COVID-19 time period 15 March to 14 April, 2019 (control cohort). The surgery and ED department teams were unaware of the data collection in order to prevent bias in decision making. The study was approved by the institutional review board.

Data collected included age, gender, co-morbidities, American Society of Anesthesiology (ASA) score [14], admission diagnosis, time interval between onset of symptoms and arrival at the ED, vital signs and lab results on presentation, non-surgical and surgical management if utilized, SARS-CoV-2 status by polymerase chain reaction (PCR), effect on length of ED and hospital stay, immediate outcomes, and postoperative complications.

Patient clinical and laboratory status in presentation to the emergency department were evaluated by heart rate, body temperature, white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count, hemoglobin level, creatinine count and C-reactive protein level (CRP). Management approach was divided into three options: medical treatment (fluid, antibiotics, analgesics), invasive procedures (endoscopy, percutaneous trans-hepatic cholangiography, angiography), and surgical treatment, open or laparoscopy approach. Postoperative complications were measured by the Clavien-Dindo Classification score (CD) [15] ranged from 0 to 5. Data were recorded in a real time manner in an electronic spreadsheet.

STATISTICAL ANALYSES

Statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics software, version 25 (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA). $P < 0.05$ indicated statistical significance. Descriptive statistics were presented using prevalence and percentage values for categorical variables, while continuous variables are presented with averages and standard deviation, non-continuous variables are presented by median and range. Cohort comparisons were performed using Student's *t*-test for continuous normally distributed variables, ANOVA for more than two groups normally distributed comparison, and the Mann-Whitney test for a-parametric comparison. Categorical comparisons used the chi-square test and Fisher's exact tests.

RESULTS

Overall, 606 patients were admitted to the department of surgery from the ED with a diagnosis of an acute surgical condition during the study periods. All 606 patients were included in the final analysis, of which, 259 in the COVID-19 cohort versus 347 in the control cohort. There were 25% less admissions during the COVID-19 period ($P < 0.0001$).

No significant differences in mean age (59.8 years in the COVID-19 cohort vs. 57.2 years in the control cohort, $P = 0.125$) or gender distribution (44.8% males within the COVID-19 cohort vs. 51% among the control cohort, $P = 0.13$) were noted. Patients in the COVID-19 cohort had a more advanced ASA score (median ASA score of 3 vs. 2, $P = 0.001$).

Patients in the COVID-19 cohort presented with higher heart rate (90.5 vs. 86.9 beats per minute, $P = 0.023$), more leukocyte disturbances (leukocytosis or leukopenia; 64.9 vs. 53.6% of patients respectively, $P = 0.005$), higher creatinine levels (1 vs. 0.9 mg/dl, $P = 0.03$), and higher CRP levels (78 vs. 53.5 mg/L, $P < 0.0001$) compared with the control cohort. No differences were noted in temperature, neutrophil, or hemoglobin counts. Patients' data is displayed in Table 1.

The mean time interval between the initiation of symptoms and arrival to the ED was 2.91 ± 4.2 days among the COVID-19 cohort compared to 1.58 ± 2.09 days in the control cohort

Table 1. Patients demographic and clinical data group comparison (n=606)

Variable Mean		COVID-19 group (2020) n=259	Control group (2019) n=347	
		Mean	*P* value*	
Age, mean ± SD		59.8 ± 21.2	57.2 ± 20.3	0.125
Gender, male/female (% males)		116/143 (44.8%)	177/170 (51%)	0.13
ASA score	**Median**	3 (1–5)	2 (1–4)	**0.001**
	1	43 (16.6%)	86 (24.9%)	
	2	65 (25.1%)	97 (28.1%)	
	3	101 (39%)	120 (34.8%)	
	4	45 (17.4%)	42 (12.2%)	
	5	5 (1.9%)	0	
Clinical	**Temperature, °C**	36.8 ± 0.6	36.8 ± 0.5	0.7
	Heart rate	90.5 ± 19.8	86.9 ± 16.7	**0.023**
	Symptoms days interval (home to ED)	2.91 ± 4.2	1.58 ±2.09	**< 0.0001**
Laboratory results	**WBC (109/L)**	11.9 ± 5.5	11.3 ± 6.9	0.25
	Leucocyte disturbance	168 (64.9%) patients	186 (53.6%) patients	**0.005**
	Neutrophil count (109/L)	9.2 ± 4.9	8.5 ± 4.4	0.079
	Hemoglobin (g/dl)	12.4 ± 2.8	12.7 ± 2.4	0.116
	CRE (mg/dl)	1 ± 0.7	0.9 ± 0.7	**0.03**
	CRP (mg/L)	78 ± 101.8	53.5 ± 68.2	**< 0.0001**

*Bold indicates significance
ASA = American Society of Anesthesiologists, CRE = creatinine level, CRP = C-reactive protein count, leukocyte disturbance = leukocytosis or leukopenia, symptoms days interval = from onset of symptoms until arrival at the emergency department, WB = white blood cell count

($P < 0.0001$). Specifically, significant differences in this time interval were found in patients presenting with either bowel obstruction (4.1 vs. 1.41 days, respectively, $P = 0.027$), enterocolitis (5.42 vs. 1.42 days, respectively, $P = 0.005$), hepato-biliary-pancreatic related diagnosis (3.39 vs. 1.73 days, respectively, $P = 0.021$), and perforated hollow viscus (3.4 $P = 0.7$ days, respectively, ($P = 0.018$).

Management and post-operative outcomes were compared as shown in Table 2.

In the COVID-19 cohort there were significantly more operative interventions (39 vs. 27.4%, $P = 0.03$), with no significant difference between the cohorts regarding the surgical approach (laparoscopic or open).

There were no significant differences in overall post-operative complication rate between the cohorts (22.7% within the COVID-19 cohort vs. 18.3% in the control cohort, $P = 0.347$), nor in the rates of severe complications (10.9 vs. 6.5% respectively, $P = 0.28$). The overall 30-days mortality rates were similar between the cohorts as well (4.2% in the COVID-19 cohort vs. 3.7% in the control cohort, $P = 0.76$). A total of 44 out of 249 patients (18.8%) in the COVID-19 cohort were tested for SARS-CoV-2, none were found to be positive.

Length of emergency department stay (ED-LOS) was 47 minutes longer during the COVID-19 pandemic (7:33 vs. 6:46 hours within the control period, $P = 0.003$). COVID-19 cohort patients who were tested for SARS-CoV-2 spent 10:58 hours in the ED compared to 7:02 when not tested ($P = 0.0001$). Patients that were not tested had a similar ED-LOS as the control cohort. LOS was shorter with a median of 3 days compared to 4 days in the control cohort ($P = 0.048$).

Main admission diagnoses were grouped and compared between the two study cohorts as shown in Table 3. In the COVID-19 period there were significantly more admissions due to appendicitis (16.2% vs. 8.9%, $P = 0.006$), and bowel obstruction (15.1% vs. 8.6%, $P = 0.014$), and fewer admissions due to breast-related problems (mastitis, abscess, mass) (0% vs. 2.3%, $P = 0.012$). Remaining admission diagnoses were without a significant difference between the two cohorts.

Admission diagnosis subgroup analyses was performed. Figure 1 displays a comparison of management approaches per diagnosis in the different groups. Overall, 73 patients were admitted for acute appendicitis; 59 were managed surgically. During the COVID-19 period, acute appendicitis pre-

Table 2. Management and postoperative outcomes

Variable		COVID-19 group (2020)	Control group (2019)	*P* value*
Management, n	**Conservative**	103 (39.8%)	184 (53%)	**0.003**
	Invasive procedure	55 (21.2%)	68 (19.6%)	
	Surgical	101 (39%)	95 (27.4%)	
Surgical approach	**Open**	46 (45.5%)	55 (57.9%)	0.08
	laparoscopic	55 (54.5%)	40 (42.1%)	
Complications	**Overall complications**	22.7%	18.3%	0.347
	Severe (CD-3)	11 (10.9%)	6 (6.5%)	0.28
	Death, n	11 (4.2%)	13 (3.7%)	0.76
ED-LOS, mean hours		7:33 ± 3:48	6:46 ± 3:16	**0.003**
Hospital-LOS, median (days)		3 (1–42)	4 (1–77)	**0.048**

*Bold indicates significance
Invasive procedure included endoscopy, percutaneous transhepatic cholangiography, angiography
CD = Clavien-Dindo classification severe CD score 3 or above, ED-LOS = length of stay in the emergency department before hospitalization in hours, Hospital-LOS = length of hospital stay in days

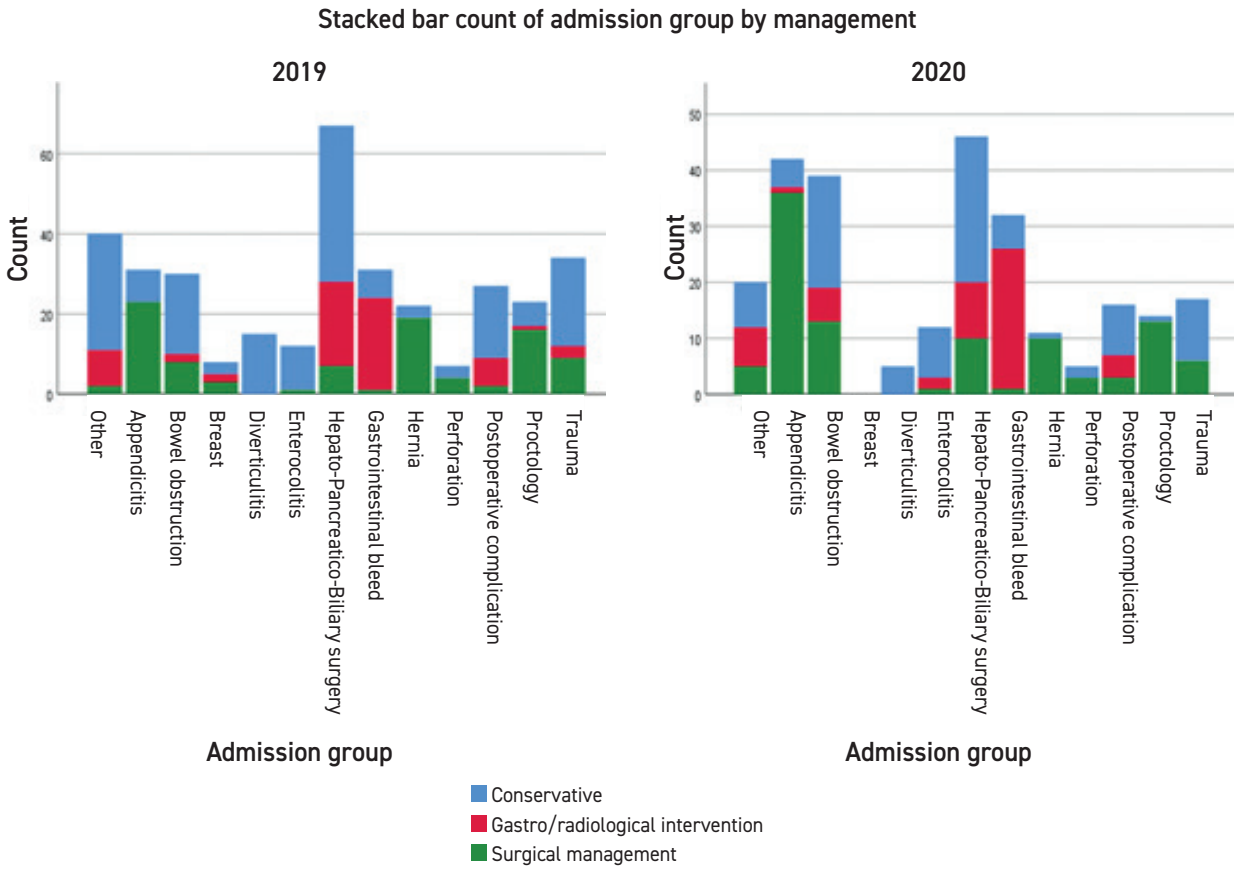
Table 3. Subgroup admission diagnosis analysis

Variable		COVID-19 group (2020)	Control group (2019)	*P* value*
Admissions	General			**0.004**
	Appendicitis	42 (16.2%)	31 (8.9%)	**0.006**
	Bowel obstruction	39 (15.1%)	30 (8.6%)	**0.014**
	Breast complaints	0	8 (2.3%)	**0.012**
	Diverticulitis	5 (1.9%)	15 (4.3%)	0.1
	Enterocolitis	12 (4.6%)	12 (3.5%)	0.46
	HBP	46 (17.8%)	67 (19.3%)	0.63
	Gastrointestinal bleeding	32 (12.4%)	31 (8.9%)	0.17
	Hernia	11 (4.2%)	22 (6.3%)	0.26
	Perforated viscus	5 (1.9%)	7 (2%)	0.94
	Post postoperative complication	16 (6.2%)	27 (7.8%)	0.45
	Proctology	14 (5.4%)	23 (6.6%)	0.53
	Trauma	17 (6.6%)	34 (9.8%)	0.16
	Other	20 (7.7%)	40 (11.5%)	0.121

*Bold indicates significance
Breast related diagnoses included mastitis, abscess, and mass
HBP included hepatobiliary pancreatic related diagnosis
Proctology included perianal abscess, anal fissure, hemorrhoids

sented with more severe features demonstrated by significant difference in WBC count (10^9/L) 14.8 vs. 12.1 (P = 0.011), neutrophil level (10^9/L) 12.1 vs. 9.5 (P = 0.008), and serum creatinine (mg/L) 0.99 vs. 0.76 (P = 0.05). There were no significant differences in the other parameters (i.e., management and postoperative complications). Of 69 overall admissions for bowel obstruction, 8 were managed surgically in the control cohort vs. 13 in the COVID-19 cohort (P = 0.55). A significant creatinine elevation was noted in the COVID-19 cohort 1.12 vs. 0.81 mg/L (P = 0.017). Patients admitted for diverticulitis had higher body temperature, 37.44°C vs. 36.8°C in the control cohort (P = 0.012), and higher CRP levels of 144.2 vs. 73.6 mg/L in the control cohort (P = 0.026). Patients with gastrointestinal bleeding presented a non-significant trend of a lower hemoglobin count in the COVID-19 period 8.1 vs. 9.5 g/dl (P = 0.056).

Figure 1. Comparison of management approach per diagnosis in the different groups



DISCUSSION

Even as the COVID-19 pandemic rapidly spread worldwide and propagated fear, there was much uncertainty about the SARS-CoV-2 virus, its routes of transmission, most effective preventive measures, and fatality rates. This uncertainty, in addition to the estimated millions of casualties globally, led the WHO and world governments to swiftly react and impose strict emergency measures including closing schools and non-essential work facilities while enforcing prolonged national curfews that were accompanied by an aggressive stay-at-home call from governments to prevent the spread of the virus. Concern of exposure to infected patients, in addition to the consideration of the enormous burden imposed on hospitals and healthcare services during the COVID-19 pandemic, caused the public and practitioners to avoid or delay visits and referrals to EDs even when experiencing an acute illness, surgical or non-surgical. Acute illnesses, specifically acute surgical illnesses, often require prompt evaluation, diagnosis, and intervention to prevent further clinical deterioration and to achieve optimal prognosis and outcomes [16]. Hence, we hypothesized that the COVID-19 pandemic would indirectly affect the volumes of acute surgical admissions, their clinical presentation, and eventually their surgical outcomes.

We performed a prospective, comparative study comparing acute surgical admissions during a peak month of the COVID-19 pandemic with acute surgical admissions at a parallel month a year before. This comparison was performed in a tertiary, university-based, medical center that was caring for hundreds of COVID-19 patients while maintaining core resources to allow for emergency and essential care. We found a major decrease in acute surgical admissions during the COVID-19 period (25%, $P < 0.0001$). Patients who eventually arrived at the ED with an acute surgical problem had more co-morbidities and worse general status as demonstrated by a significant higher ASA score. Similarly, published reports from northern Italy indicated a decrease in acute coronary syndrome (ACS)-related hospitalization rates across several cardiovascular centers during the COVID-19 pandemic. The study raised the suspicion of increased mortality from ACS in patients who delayed or avoided seeking medical attention during the COVID-19 pandemic [17].

Likewise, our data also raise the question of whether some patients have died from an acute surgical condition without seeking medical attention during the COVID-19 period, or to a lesser extent whether some patients with surgical conditions have deteriorated while trying to delay or avoid surgical care during the pandemic. Patients during the COVID-19 period presented later in their clinical course, after a significantly longer time interval between onset of symptoms and admission to the ED, with markedly higher inflammatory markers: elevated heart rate, leukocyte disturbance (leukocytosis or leukopenia), higher CRP level, and decreased renal function.

Similar results were obtained when analyzing admission diagnosis by subgroups. Acute appendicitis and acute diverticulitis were presented with more severe inflammatory features. Bowel obstruction patients were admitted with a significant average creatinine elevation most likely secondary to dehydration. Cases with gastrointestinal bleeding presented with a non-significant trend of lower hematocrit levels at admission.

This relatively advanced clinical presentation is most probably related to the fear of the public to be exposed to EDs crowded with sick people, some of whom were infected by COVID-19. Our observations can be explained either by the reluctance of patients to go to the ED or lack of accessibility to healthcare in the community. In many countries, including Israel, community healthcare is usually easily accessible and free of charge. At the time of the outbreak, many clinics ceased surgeries due to restrictions. Although we were not been able to analyze the patterns of referral to the ED, we believe that many of the delays occurred because medical consultations were either not available or were delivered remotely by telephone or video communication and missed essential conditions requiring acute surgical care. Many of the patients said that they were prescribed with medications and were ill-advised not to arrive at emergency facilities in large medical centers because of the risk of exposure.

Another significant observation was that more patients in the COVID-19 cohort were treated surgically. We believe that this result is due to a combination of these potential reasons: patients arrived late with worse physical status and have missed the option of conservative treatment, patients with mild surgical problems were resolved spontaneously at home or treated in the community and did not visit the ED, and elective surgeries were postponed, leaving the operation rooms relatively available. As such, cases that normally are operated in a delayed fashion (such as interval cholecystectomy) could be operated during the same admission.

Interestingly, the more severe clinical presentation of patients during the COVID-19 period has not been reflected in higher mortality rates nor in higher postoperative morbidity rates. This result might be related to the relatively small cohort of patients who eventually underwent surgery and the short follow-up time. This situation should be addressed by querying large national registries. The length of ED stay was longer during the COVID-19 period representing the time required for SARS-CoV-2 screening before hospitalization in some of the patients. There were some cases where urgent surgery was delayed until after the SARS-CoV-2 PCR results were available. PCR results were available. Interestingly enough, LOS was significantly shorter during the COVID-19 period. Most likely representing patient and healthcare fund fears of in-hospital exposure and infection with the virus and the desire of medical teams to decrease the number of in-house patients, thus shortening the length of hospital stay to the minimum. We can only speculate that such a policy could potentially put some of those patients at risk for being discharged from the hospital too soon. We anticipated that this trend towards earlier discharge would result in increased readmissions, but during our short study period, this observation was not witnessed.

Our study is unique because we were able to explore the influence of the COVID-19 pandemic from a different perspective in a prospective manner. To the best of our knowledge, this is the first study describing the effects of reluctance to seek surgical care and its consequences during the COVID-19 pandemic.

LIMITATIONS

First, we compared prospectively collected data during the current time period to retrospectively collected data of a parallel past time period. Although this is a potential pitfall, all the data collected was available in the electronic medical records and no missing data points were noted. Second, since the Sheba Medical Center was the first hospital in Israel to admit COVID-19 patients, the large numbers of patients admitted and the complexity of the care delivered received wide media exposure during the outbreak. Therefore, patients elected to approach other smaller medical centers and our observations may be a result of referral bias and not a true phenomenon. Further studies addressing regional or national registries may provide a more definite answer to the question of how COVID-19 has affected surgical hospitalizations and patient outcomes on a regional or a national level.

CONCLUSIONS

Our study examined the indirect effects of the COVID-19 pandemic and its social/governmental responses on the presentation and outcomes of patients with acute surgical conditions. Results showed that fewer patients presented to the ED and that those who did, often did so in a delayed fashion and in a worse clinical condition as demonstrated by derangement in clinical and laboratory properties. Likewise, a higher percentage of patients required surgical interventions compared to the control cohort. We speculate that some patients may have died or had worse surgical issues as a result of not seeking urgent surgical attention during the COVID-19 pandemic. Thus, we believe that during infectious pandemics such as this, healthcare systems must edu-

cate the general population and community healthcare providers about the importance of not delaying seeking required urgent medical or surgical attention in the ED. The experiences gained from SARS-CoV-2 management should serve as an example for the emerging need to improve the ability of healthcare systems to manage large number of patients with any infectious disease with hospital acquired infections and to reassure the public about hospital safety.

Correspondence

Dr. E. Aviran
Dept. of General and Oncological Surgery C, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel
email: eyal.aviran@sheba.health.gov.il; lior.segev@sheba.health.gov.il

References

1. World Health Organization. Emergencies preparedness, response. Novel Coronavirus–China. 2020. [Available from https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/]. [Accessed 1 Feb 2020].
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92 (4): 418-23.
4. Wuhan municipal health commission's briefing on the pneumonia epidemic situation (in Chinese). 2019; 12: 31. https://epaper.hubeidaily.net/pc/content/202001/01/content_15040. [Accessed 1 April 2020].
5. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020**;** 92 (4): 401-2.
6. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Available from https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020]. [Accessed 1 April 2020].
7. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 94. Data as reported by national authorities by 10:00 CET 23 April 2020. [Available from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf?sfvrsn=b8304bf0_4]. [Accessed 1 April 2020].
8. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) [Updated 10 August 2020]. [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/]. [Accessed October 2020].
9. Kim DH, Choe YJ, Jeong JY. Understanding and interpretation of case fatality rate of coronavirus disease 2019. *J Korean Med Sci* 2020; 35 (12): e137.
10. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775-6**.**
11. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One* **2**020; 15 (3): e0230548**.**
12. White DB, Lo B. A framework for rationing ventilators and critical care beds during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020; 323 (18): 1773-4.
13. State of Israel. Ministry of Health. COVID press releases. As of 17 March 2020. [Available from https://www.health.gov.il/English/Topics/Diseases/corona/Pages/press-release.aspx]. [Accessed October 2020].
14. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941; 2: 281-4.
15. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann* Surg 2004; 240 (2): 205-13.
16. Søreide K, Hallet J, Matthews JB, Schnitzbauer AA, et al. Immediate and long-term impact of the COVID-19 pandemic on delivery of surgical services. *Br J Surg* 2020; 10.1002/bjs.11670.
17. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J* Med 2020; 383 (1): 88-9.

I awoke this morning with devout thanksgiving for my friends, the old and the new.
Ralph Waldo Emerson (1803-1882), American essayist, lecturer and poet, and champion of individualism

Capsule

The genetics underlying severe COVID-19

The immune system is complex and involves many genes, including those that encode cytokines known as interferons (IFNs). Individuals who lack specific IFNs may be more susceptible to infectious diseases. Furthermore, the autoantibody system dampens IFN response to prevent damage from pathogen-induced inflammation. Two studies examined the likelihood that genetics affects the risk of severe coronavirus disease-2019 (COVID-19) through components of this. **Zhang** et al. used a candidate gene approach and identified patients with severe COVID-19 who have mutations in genes involved in the regulation of type I and III IFN immunity. They found enrichment of these genes in patients and conclude that genetics may determine the clinical course of the infection. **Bastard** and co-authors identified individuals with high titers of neutralizing autoantibodies against type I IFN-α2 and IFN-ω in about 10% of patients with severe COVID-19 pneumonia. These autoantibodies were not found either in infected people who were asymptomatic or those who had milder phenotype or in healthy individuals. Together, these studies identify a means by which individuals at highest risk of life-threatening COVID-19 can be identified.

Science 2020; 370: eabd4570, p. eabd4585
Eitan Israeli

Conditions Favoring Increased COVID-19 Morbidity and Mortality: Their Common Denominator and Treatment

Elliot Shevel BDS, DipMFOS, MBBCh

The Headache Clinic, Parktown, Johannesburg, South Africa

To the Editor,

Morbidity and mortality with coronavirus disease-2019 (COVID-19) has been found to be increased in patients with at least one of the following five conditions: diabetes, obesity, chronic obstructive airways disease (COAD), advanced age, and male gender. A literature search revealed that the common denominator of all these diverse groups is a tendency toward a lower than normal urine or interstitial fluid pH.

Although plasma and interstitial fluid contain similar amounts of bicarbonate buffer, blood has, in addition, powerful pH buffering protein molecules such as hemoglobin and albumin, which keep the pH of the blood strictly between 7.35–7.45. Interstitial fluids, however, contain few pH buffering protein molecules, with the result that the pH of interstitial fluids is more variable than that of plasma [1].

Consequently, in conditions with mild but not severe acidosis such as in the five groups I listed, while arterial blood pH is tightly controlled within the normal range, the pH of interstitial fluids may be lower than that of the blood.

Urine pH reflects acid–base balance and is readily measurable. Urine pH is normally slightly acidic, with values of 6.0–7.5. In all the five groups however, urine pH has been found to be, on average, toward the lower side, possibly reflecting a lower than normal interstitial fluid pH.

Low interstitial fluid pH adversely affects the prognosis in COVID-19 infection in two ways:

- Low pH enhances viral fusion and entry into cells via the endosomal route, thereby facilitating viral multiplication [2]
- Low pH increases the production of inflammatory cytokines, exacerbating the cytokine storm and the dire consequences thereof [3]

VIRAL FUSION

For all enveloped viruses such as severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a critical event during the entry of the virus into cells is the fusion of the viral envelope with the membrane of the host cell. This process is enhanced by a low pH [4].

INFLAMMATORY CYTOKINES AND LOW pH

There is strong evidence favoring the existence of links between acid–base balance and cytokine concentrations with low pH as a potential factor for the trigger threshold of the inflammatory response [3].

Acidosis is among the most common abnormalities seen in patients presenting with critical illness. Its etiologies are multiple, and treatment of the underlying condition is usually the mainstay of therapy. However, growing evidence suggests that acidosis itself has profound effects on the host, particularly in the area of immune function.

If viral multiplication and cytokine production could be reduced by increasing pH, it would without doubt improve survival rates and reduce morbidity and mortality in at-risk COVID-19 patients.

Correspondence

Dr E. Shevel
The Headache Clinic, Parktown, Johannesburg, South Africa
Phone: (27) 82-5555-763
email: drshevel@theheadacheclinic.net

References

1. Marunaka Y. Roles of interstitial fluid pH in diabetes mellitus: Glycolysis and mitochondrial function. *World J Diabetes* 2015; 6 (1): 125-35.
2. Dimitrov DS, Virus entry: molecular mechanisms and biomedical applications. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2 (2): 109-22.
3. Casimir GJ, Lefèvre N, Corazza F, Duchateau J, Chamekh M. The Acid-Base Balance and Gender in Inflammation: A Mini-Review. *Front Immunol* 2018; 9: 475.
4. Harrison JS, Higgins CD, O'Meara MJ, Koellhoffer JF, Kuhlman BA, Lai JR. Role of electrostatic repulsion in controlling pH-dependent conformational changes of viral fusion proteins. *Structure* 2013; 21 (7): 1085-96.

Capsule

Obesity and inflammation

Obesity is associated with chronic inflammation, which can trigger other diseases such as atherosclerosis, type 2 diabetes, and even cancer. There appears to be a genetic component to excess fat accumulation, and studies suggest that inflammatory gene variants may contribute. **Karunakaran** and colleagues found that single-nucleotide polymorphisms in the human receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 gene (*RIPK1*) increase its expression and are causally associated with obesity. *RIPK1* is a key regulator of inflammatory responses and cell death. Silencing of *Ripk1* in mice on a high-fat diet reduced fat mass, body weight, and inflammatory responses in adipose tissue. This finding suggests that *RIPK1*-mediated inflammation (and possibly other functions) contribute to obesity and that *RIPK1* could be a therapeutic target.

Nat Metab 2020;10.1038/s42255-020-00279-2
Eitan Israeli

Weaning of Severe COVID-19 Mechanically Ventilated Patients: Experience within a Dedicated Unit in Israel

David Ovadya MD[1], Keren Bachar MD[2], Michael Peled MD PhD[2,3], Maya Skudowitz MD[1], and Arie Wollner MD[1]

[1]Department of Respiratory Rehabilitation and [2]Pulmonary Institute, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[3]Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT **Background:** Patients diagnosed with coronavirus disease-19 (COVID-19) who deteriorate to respiratory failure and require mechanical ventilation may later need to be weaned from the ventilator and undergo a rehabilitation process. The rate of weaning COVID-19 patients from mechanical ventilation is unknown.

Objectives: To present our experience with ventilator weaning of COVID-19 patients in a dedicated facility.

Methods: A retrospective cohort study was conducted of 18 patients hospitalized in a COVID-19 dedicated ventilator weaning unit.

Results: Eighteen patients were hospitalized in the dedicated unit between 6 April and 19 May 2020. Of these, 88% (16/18) were weaned and underwent decannulation, while two patients deteriorated and were re-admitted to the intensive care unit. The average number of days spent in our department was 12. There was no statistically significant correlation between patient characteristics and time to weaning from ventilation or with the time to decannulation.

Conclusions: Despite the high mortality of COVID-19 patients who require mechanical ventilation, most of the patients in our cohort were weaned in a relatively short period of time. Further large-scale studies are necessary to assess the cost effectiveness of dedicated COVID-19 departments for ventilator weanin

IMAJ 2020; 22: 733–735

KEY WORDS: coronavirus disease-19 (COVID-19), decannulation, mechanical ventilation, respiratory rehabilitation, weaning

Since its outbreak in December 2019, numerous cases of patients diagnosed with coronavirus disease-19 (COVID-19) who deteriorated to severe respiratory failure and required mechanical ventilation, have been described and characterized [1,2]. With the progression to chronic critical illness, many patients remained dependent on mechanical ventilation and required weaning and rehabilitation [3,4].

The Department of Respiratory Care and Rehabilitation at Sheba Medical Center serves as a national ventilator weaning facility, providing a multi-professional, comprehensive bundle of care, including weaning from mechanical ventilation and respiratory and general rehabilitation for tracheostomy-ventilated

Table 1. Patient characteristics on admission to the Department of Respiratory Rehabilitation

Parameter	Mean ± SD	Median	IQR	Range
Demographic				
Age, year	58 ± 17	62.5	23	22–79
Male gender (% total)	15/18 (83%)			
Weight (kg)	94 ± 23	90	20	45–140
Co-morbidity				
Obesity (BMI > 30)	8/18 (44%)			
Smoker current/past	5/18 (27%)			
Diabetes/pre-diabetes	8/18 (44%)			
Hypertension	6/18 (33%)			
Neuromyopathy***	18/18 (100%)			
Delirium/agitation×	12/18 (66%)			
Pharmacological treatment on admission				
Anticoagulation (LMWH daily dosage, mg)	87 ± 51	80	20	40–240
Opioids××	60 ± 70	25	100	0–225
Anti-psychotics or Benzodiazepines	11/18 (61%)			
Disease severity				
Admission PaO2/FiO2*	248 ± 76	233	111	150–400
Admission Di-dimer (ng/ml)*	4014 ± 3616	3020	3075	3000–15000
Admission CRP (mg/l)	54 ± 48	32	40	2–174
Days until Intubation**	5.0 ± 4.0	4.0	4.5	0–17

*Based on data from 16 patients
**Counted since first positive PCR for COVID-19
***Defined clinically as symmetrical limb weakness with axial involvement. Severe neuromyopathy was defined using Medical Research Council Manual Muscle Testing scale as muscle strength equal or below 3 of 5

×Defined as waxing and waning of confusion accompanied by decreased attention and awareness with a change in baseline cognition
××Fentanyl (mg) or equivalent
BMI = body mass index, CRP = C-reactive protein, IQR = interquartile range, LMWH = low molecular weight heparin, PCR = polymerase chain reaction

patients. With 20 years of experience, the success rate for weaning from mechanical ventilation is above 90% annually.

During early 2020 at the beginning of the COVID-19 outbreak, the department was divided into two units; one unit continued to serve the non-COVID-19 patients. The other unit (10 beds) was dedicated for COVID-19 patients who were still positive for the virus and followed environmental and personal protection guidelines.

We present our experience with ventilator weaning of COVID-19 patients in a dedicated facility.

PATIENTS AND METHODS

This retrospective cohort study comprised 18 patients hospitalized in a COVID-19 dedicated ventilator weaning unit. Patients were admitted from COVID-19 intensive care units (ICUs) after a failed weaning attempt or a medical assessment by the treating physician, who determined that the patient required a prolonged weaning process. All patients were COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) positive, tracheostomized, and off intravenous vasopressors, sedation and paralyzing agents. By reviewing the electronic medical records, we collected demographic, clinical, and outcome related data for all patients. Quantitative variables are summarized both as mean ± standard deviation (SD) and median with inter-quartile range (IQR). Qualitative variables are presented as proportions. Statistical analyses were conducted with RStudio©. using a Fisher's exact test for categorical data and Mann-Whitney test for continuous data. A P value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Our study covered the period from 6 April to 19 May 2020, the first COVID-19 wave in Israel. Eighteen patients were hospitalized in the unit with an average age of 58 ± 17 years. Males comprised 83% of study participants, 44% were considered obese (body mass index [BMI] > 30). Only one patient had ultrasonographic evidence of deep vein thrombosis; however, most of the patients were under therapeutic dosage of anti-coagulation. Delirium and severe neuromyopathy were prevalent with most of the patient receiving opioids and anti-psychotics.

In all, 88% (16/18) of the patients were weaned and underwent decannulation. The average number of days spent in our department was 12, of which 4.75 on average were dedicated to weaning and 5.5 were dedicated to the decannulation process. Patient characteristics and outcomes are detailed in Table 1 and Table 2. None of the parameters in Table 1 showed a statistically significant correlation with time to weaning from mechanical ventilation or with the time to decannulation.

Most of the patients who were decannulated (14/16) were transferred to another inpatient rehabilitation department, while two were discharged home for ambulatory rehabilitation. However, two patients deteriorated and were re-admitted to the ICU. One of them was an 80-year-old male with septic shock who required vasopressors. The other was a 33-year-old male with pulmonary GVHD following bone marrow transplantation, who developed invasive pulmonary aspergillosis during the course of treatment.

DISCUSSION

COVID-19 patients who require mechanical ventilation have an estimated 25–50% mortality rates [5-7]. We describe a small cohort of COVID-19 ventilated patients with severe chronic critical illness who were successfully weaned from mechanical ventilation. Of the patients who were hospitalized in our department, 88% were weaned from mechanical ventilation and decannulated in a median time of 10 days, which in our experience is considered rapid. Despite the low number of patients in our study, there are several clinical observations of note regarding population characteristics, rehabilitation process and outcomes.

Weaning from mechanical ventilation is an individualized process in which a gentle balance between respiratory system

Table 2. Patients' course

Parameter	Mean ± SD	Median	IQR	Range
Days hospitalized preceding hospitalization in our department*	27.2 ± 8.9	26	8.5	12–52
Days hospitalized in our department	12.1 ± 5.3	12	5.2	3–27
Patients weaned and decannulated (% total)	16/18 (88%)			
Days since admission until weaning	4.75 ± 3.6	4.5	3.25	0–12
Days since admission until decannulation	10.0 ± 6.0	10	7.5	1–26
Total days of mechanical ventilation	28.2 ± 6.8	28.5	9.5	16–41
Total days of tracheostomy	25 ± 10	24	17.7	12–42

*Counted since first positive PCR for COVID-19
IQR = interquartile range, PCR = polymerase chain reaction

load and capacity must be achieved [8]. The weaning process involves gradual tapering of mechanical ventilation while addressing medical, psychological, physical, and nutritional aspects of patient care.

Rehabilitation, and especially respiratory rehabilitation, requires physical contact and personal communication with the medical staff, the patients, and their families. Achieving this balance with maximal personal and environmental protection made this contact cumbersome and laborious, and required changing our typical practice. For example, we used remote audiovisual communication and closed suction systems.

Most of the patients in our cohort were weaned despite ongoing respiratory load and systemic inflammation primarily due to COVID-19 infection, as demonstrated by hypoxemia, elevated inflammatory, and coagulation markers (e.g., CRP, D-dimer) and an abnormal chest X-ray. Notably, several factors contributed to the respiratory burden in this cohort of patients, including severe neuromyopathy, protein malnutrition, delirium, and agitation. Neuromyopathy was prevalent and required intensive nursing care, intense respiratory physiotherapy, and cough assistance. Compared to our experience with non-COVID-19 patients, we had the impression that the neuromyopathy in COVID-19 patients was severe, as defined using the Medical Research Council Manual Muscle Testing scale as muscle strength equal to or below 3 out of 5, and even mandating the consideration of Guillain-Bare syndrome in a few of our patients [9]. Severe delirium and agitation was also common, as evident by the high doses of opioids and anti-psychotics. Consequently, most patients required further inpatient rehabilitation.

We speculate that part of the reason for the severe neuromyopathy was due to the need for high doses of glucocorticoids, opioids, sedation, and paralyzing agents used in the acute phase. However, compared to our experience from non-COVID19 patients, this mechanism explains only part of the neurological deficits observed in these patients [10].

Older age, obesity, and diabetes were common in our cohort, as is described in the published epidemiology of severe COVID-19 patients [5,11]. Excluding smoking status [12,13], these patient characteristics are similar to the patient population admitted to our non-COVID-19 department. As expected, the time until decannulation in obese patients was longer, although statistically insignificant (data not shown). This finding may be explained by the presence of obstructive sleep apnea, obesity hypoventilation syndrome [14], and additional co-morbidities in these patients.

We speculate that the accelerated weaning and decannulation in these patients was at least partly due to the policy of early tracheostomy established in the course of the outbreak. One might suggest that in different circumstances these patients would have been weaned during their ICU stay without needing tracheostomy. Taken together we suggest that an accelerated rehabilitation department should be established in countries with early tracheostomy policy for reducing days of medical ventilation and complications [15].

CONCLUSIONS

Further large-scale studies are indicated to assess the cost-effectiveness of dedicated COVID-19 departments for ventilator weaning and rehabilitation.

Correspondence

Dr. D. Ovadya
Dept. of Respiratory Rehabilitation, Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel
Phone: (972-3) 530-4831
Fax: 972-3) 530-5839
email: david.ovadya@sheba.health.gov.il

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
2. 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): 507-13.
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77 (6): 683-90.
4. Grabowski DC, Joynt Maddox KE. Postacute care preparedness for COVID-19: thinking ahead. *JAMA* 2020; 323 (20): 2007-8.
5. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020; 368: m1091.
6. 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): 1061-9.
7. Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, et al. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *IMAJ* 2020; 22 (5): 271-4.
8. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med* 2012; 367 (23): 2233-9.
9. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382 (26): 2574-6.
10. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (10): 989-92.
11. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. *JAMA Intern Med* 2020; 180 (7): 934-43.
12. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* 2020; 75: 107-8.
13. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: a systemic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020: 10.1002/jmv.25889.
14. Lebiedz P, Bachmann M, Braune S. Decannulation process in the tracheostomised obese patients. In Esquinas AM, Lemyze M., eds Mechanical Ventilation in the Critically Ill Obese Patient. Cham, Switzerland: Springer; 2018: 187-93.
15. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (7): 717-25.

The world is a looking glass and gives back to every man the reflection of his own face.
William Makepeace Thackeray (1811–1863), British novelist, author and illustrator.
He is known for his satirical works, particularly Vanity Fair, a panoramic portrait of English society

על הנגיף החדש ממשפחת קורונה שהגיח בסין

תקציר: **נגיף שלא היה מוכר עד עתה הגיח בסוף שנת 2019 בעיר ווהאן במחוז חובאי שבמזרח סין. הנגיף סווג למשפחת נגיפי קורונה, שאליה משתייכים גם נגיפי סארס ו־MERS. הנגיף גורם למחלה של דרכי הנשימה, מלווה בחום, בשיעול, בקוצר נשימה, ובמקרים קיצוניים גורם לדלקת ריאות, לתסמונת נשימתית חדה ולאי ספיקת כליות.**

איתן ישראלי

המרכז למחלות אוטואימוניות על שם זבלדוביץ', מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

מילות מפתח: שבי; טראומה נפשית; הפרעת דחק בתר חבלתית.

KEY WORDS: War captivity; Psychological Trauma; PTSD.

נדבקים ספורים זוהו בתאילנד וביפן (ובמדינות אחרות) – מטיילים שחזרו מווהאן. שלטונות הבריאות בסין קבעו את רצף הבסיסים של הנגיף ופרסמו אותו ברבים. הנגיף מכונה "novel coronavirus 2019" או בקיצור 2019–nCov. הנגיף דומה ב־80% ברצף בסיסי הרנ"א שלו לנגיף הסארס. כמו כן, נמצא דמיון של 90% לנגיף אחר המצוי בעטלפים. יש סברה שמוצא הנגיף אכן מעטלפים, שעבר מוטציה, ואף יש חלק בהפצתו לנחשים שטרפו עטלפים ושווקו בשוק חיות הבר. השוני הוא בעיקר בגנים המקדדים לספייקס (spikes) – הבליטות במעטפת הנגיף הנקשרות לתאי המטרה. במשפחת נגיפי הקורונה מוכרים עתה שבעה זנים המדביקים בעלי חיים, ששלושה מהם בעלי פתוגניות גבוהה גם לאדם, הסארס, MERS והנגיף החדש. שאר ארבעה הזנים מעורבים בכ־30% ממחלות ההצטננות של דרכי הנשימה. יש כבר תיאוריות "קונספירציה" המייחסות את הפצת הנגיף לדליפה ממתקן מחקר בעיר ווהאן, הנקרא "המעבדה הלאומית לביטחות ביולוגית", המטפל בין השאר בגורמים ביולוגיים העשויים לשמש לוחמה ביולוגית או טרור ביולוגי. מתקן זה נבנה לפי הדרישות המחמירות ביותר של בטיחות ביולוגית, ורמתו היא BSL 4. מתקנים מסוג זה מספקים הגנה מרבית הן לעובדים והן לסביבה, תוך שהם מציבים סדרת מחסומים ארוכה המגנה בפני דליפות. מתקנים אלה ממוקמים במדינות שונות בקמפוסים אקדמיים ובערים, ומתפקדים ללא תקלות שנים רבות. (מקרה אחד של תקלה חמורה אירע בעיר סברדלובסק, שבה דלפו נבגי אנתרקס לסביבה). נגיפי הסארס ו־MERS מסווגים על ידי רשויות הבטיחות בקבוצת סיכון 3 בלבד, מאחר שהתכונה הקובעת של שיעור תמותה מעל 50% המכליל גורם ביולוגי בעקבות סיכון 4, אינה מתקיימת.

רוב החולים דיווחו על שהייה בשווקי פירות ים ובעלי חיים, עובדה המעידה על כך שהנגיף עובר מבעלי חיים לבני אדם. אולם רוב החולים לקו במחלה ללא חשיפה לבעלי חיים, עובדה המעידה על הדבקה מאדם לאדם. מומחי המרכז לבקרת מחלות ומניעתן באטלנטה פרסמו תגובה לתופעה הכוללת מעקב אחר המצב, מערכת ניהול ושיתוף פעולה בינלאומית, עדכון הנחיות לתיירים לסין, ופיתוח תבחין מהיר לגילוי הנגיף. כמו כן, במספר נמלי תעופה בארה"ב (קנדי, סן פרנציסקו ולוס אנג'לס) הוקמו מערכות סריקה לגילוי אנשים חולים שעלולים להגיע מווהאן בסין. גם ארגון הבריאות העולמי פרסם בעשרה בינואר הנחיות כיצד לעקוב אחר חולים, לבדוק דגימות, לטפל בחולים ולמנוע את התפשטות המחלה במרכזים רפואיים. הארגון הדגיש את ההנחיות התקניות למניעת התפשטות מחלות בדרכי הנשימה, הכוללות הקפדה על רחיצת ידיים, כיסוי פה ואף בעת שיעול או התעטשות, בישול מלא של בשר וביצים, והימנעות ממגע קרוב עם אנשים בעלי תסמינים של מערכת הנשימה.

נכון ליום 2.2.20, מועדך מספר הלוקים במחלה בקרוב ל־15,000, מהם נפטרו 305, נתונים המצביעים על שיעור תמותה של כ־2% (שיעור התמותה מנגיף סארס היה כ־10%). כמו כן דווח, כי עד עתה החלימו 345 איש מהמחלה. נתונים אלה מתעדכנים יום־יום, כאשר יום קודם המספרים בהתאמה היו 12,000 חולים, 259 נפטרים ו־252 מחלימים. חישוב הפקטור האפידמי של הנגיף העלה מספר גבוה יחסית – 0R = 2.5–1.5, ויש מעריכים שהוא עלול להיות גבוה יותר (עד 4). בין המדינות שדיווחו על חולים, שרובם ככולם הגיעו מסין, נמנות תאילנד (20) יפן (20) סינגפור (18), קוריאה הדרומית (15), הונג קונג (14), אוסטרליה (12), טאיוואן (10), וחולים ספורים ברחבי העולם כולל קנדה, ארה"ב ואירופה. אירוע התמותה היחיד שדווח עליו מחוץ לסין אירע בפיליפינים. שוב, נכון לתאריך 2.2.20. מומחים אפידמיולוגיים העריכו, כי מספרי הנבדקים גבוהים יותר מהמדווח, וכי נכון לתאריך זה יש כ־40,000 מודבקים, ומספרם יעלה עד שיא ההתפרצות בסוף חודש אפריל או תחילת מאי ל־150,000.

שר הבריאות של סין הודיע, כי לדעתם הנגיף עשוי להדביק מאדם לאדם גם בתקופת הדגירה, טרם הופעת תסמינים. תגובות המדענים במדינות המערב העלו ספק באשר לעובדה זאת, אך עתה יש הוכחה לכך. במכתב למערכת בכתב העת NEJM, מדווחים **רות** וחב' על הדבקה בנגיף קורונה החדש, בזמן תקופת הדגירה מאישה סינית ששהתה בגרמניה. האישה הגיעה מסין לפגישות בחברה גרמנית (כנראה ובסטו הסוחרת בחלפים לרכב), ונפגשה עם עובדי החברה בתאריכים 20–21 לינואר. היא חשה בטוב, אך לאחר שלושה ימים, כשחזרה לסין, הופיעו אצלה תסמיני מחלה, היא אובחנה כמודבקת

בנגיף הקורונה, והודיעה על כך לעמיתיה בגרמניה. אחד העמיתים לקה ב־24.1.20 בחום, כאב גרון, רעד וכאבי שרירים. לאחר שלושה ימים חש טוב יותר וחזר לעבודה. כשהגיעה ההודעה מסין ב־27.1, אושפז החולה הגרמני במחלקה למחלות זיהומיות בבי"ח במינכן. מבחן RT PCR כמותי גילה בכיח 10^8 עותקי רנ"א נגיפי למ"ל. בתאריך 28.1.2020, שלושה עובדים נוספים בחברה זאת אובחנו כמודבקים בנגיף, מהם רק אחד היה במגע עם החולה מסין, ושניים נוספים היו בקרבת החולה הגרמני הראשון. גם שלושה חולים אלה הופנו ליחידת מחלות זיהומיות במינכן, למעקב ובידוד. עד תאריך 30.1.2020 איש מהם לא לקה בתסמינים קשים, אך הם מוחזקים בבידוד כדי להגן על האוכלוסייה. החוקרים מדגישים, כי יש כאן הוכחה להדבקה חד משמעית מאדם בתקופת הדגירה של המחלה לאדם אחר. גילוי נגיף בריכוז גבוה בכיח של אדם מחלים מעלה חשד מבוסס, שהדבקה בו יכולה להתממש גם לאחר ימים מספר לאחר ההחלמה.

משרד הבריאות בישראל פרסם הנחיות לבתי החולים כיצד להתנהג עם אנשים חשודים להדבקה בנגיף, והוסיף צו בידוד של שבועיים ימים. הבידוד כולל בידוד מגע, טיפתי ונשימה, ורצוי בחדר הנמצא בתת לחץ כלפי הסביבה. אמנם אין עדויות להדבקה מחפצים שהיו במגע עם חולה וזוהמו על ידו, ואין עדיין נתונים על הישרדות הנגיף בתנאי סביבה, אך יש נתונים לגבי נגיף הסארס. הישרדות הנגיף בתנאי סביבה על חפצים תלויה ישירות בטמפרטורה, בלחות היחסית וגורמים אחרי דוגמת קרינה. הנתונים לגבי סארס גורסים, כי בטמפרטורה של 20 מ"צ הנגיף שורד עד 5 ימים, ב־4 מ"צ הוא שורד עד 28 יום, וב־56 מ"צ הוא שורד מספר דקות.

הנחיות בטיחות למעבדות המטפלות בדגימות נגיף קורונה החדש מסין

המרכז לבקרת מחלות ומניעתן באטלנטה (CDC) פרסם הנחיות כלליות למעבדות, לעבודה עם דגימות חשודות לזיהום בנגיף זה, וארגון הבריאות העולמי פרסם הנחיות דומות.

- על עובדי המעבדה ללבוש ציוד מגן אישי הכולל חלוק/סרבל מעבדה, כפפות ומשקפי מגן.
- כל תהליך העלול לגרום פיזור אירוסולים (דוגמת ערבול או סוניקציה במבחנות פתוחות), יתבצע במנדף ביולוגי מקבוצה II.
- לסרכוז יש להשתמש בציוד אטום, ועדיף לפתוח רוטורים או מבחנות לאחר סרכוז בתוך המנדף.
- כל פעילות מחוץ למנדף תתבצע תוך המעטת הסיכון לפיזור חומר הדגימה.
- בסיום התהליך, יש לחטא את משטחי העבודה על ידי חומרים מאושרים דוגמת אלכוהול 70% או סודיום־היפוכלוריט בריכוז 500 חל"מ.

הנחיות סגוליות

בשלב זה מומלץ לא לבצע בידוד הנגיף בתרביות תאים ואפיון של הנגיף בתרבית.

פעולות שניתן לבצע במעבדה ברמת בטיחות ביולוגית 2:

- בדיקה פתולוגית של דגימות מקובעות בפורמלין.
- אבחון מולקולארי של מיצוי חומצות גרעין.
- בחינה של דגימות מקובעות בגלוטראלדהיד במיקרוסקופ אלקטרון.
- בדיקות מיקרוסקופיות של משטחים מקובעים וצבועים.
- אריזת דגימות אטומות למשלוח למעבדות אחרות.
- מבחנים בדגימות מנוטרלות, דוגמת חומצות גרעין בחוצץ (בופר) מיצוי.

תהליכים שיש לבצע רק במנדף ביולוגי:

- דגימות ומיהולים של דגימות.
- זריעה למצעים של חיידקים או פטריות.
- ביצוע מבחנים שלא כוללים גידול של הנגיף במבחנה או בבעלי חיים.
- מיצוי חומצות גרעין בדגימות חשודות בהכלת הנגיף.
- הכנת משטחי למיקרוסקופיה תוך קיבוע בחום או בכימיקלים.

כל התהליכים המתבצעים במעבדות ביו־רפואיות, כולל המטולוגיה, כימיה, שתן, מיקרוביולוגיה וכדומה, על דגימות נוזלי גוף, צריכים להתבצע תוך הקפדה על כללי הבטיחות הכלליים המתאימים לרמת בטיחות ביולוגית 2. אריזת דגימות למשלוח, צריכה להתבצע על פי כללי האריזה המשולשת, והסימון הבינלאומי המקובל לפי מספר או"מ 3373 קטגוריה B.

ביבליוגרפיה

1. https://www.who.int/health-topics/coronavirus.
2. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2Fnovel-coronavirus-2019.html
3. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2001468.
4. https://www.cdc.gov/coronavirus /2019-nCoV/lab-biosafety-guidelines.html
5. Biosafety Guidelines for Novel Coronavirus (2019-nCoV) https://internationalbiosafety.org/biosafety-guidelines-for-novel-coronavirus-2019-ncov International Federation of Biosafety Associations (IFBA) January 31, 2020.

מחלת נגיף קורונה 2019 - COVID-19

דבר העורך

כעמיתים, כולנו חווים את המגיפה המושרית על ידי נגיף ה־COVID-19. בגיליון זה מובאים ארבעה מאמרי עדכון בנושא. במאמרם של חורש וחב' [1] "מאפיינים קליניים ואפידמיולוגיים של נגיף הקורונה SARS-CoV-2", מובאים נתונים קליניים, והידע בנושא ממשיך להתעדכן מרגע לרגע. במאמרם של זלצר וחב' [2], "עקרונות במדיניות בריאות להתמודדות עם COVID-19 – לקחים מרכזיים מדרום־מזרח אסיה", מובאות מסקנות ונפרשים הצעדים המומלצים לנקיטה כנגד התפשטות המגיפה. במאמרם של אנג'ל וחב' [3] "נגיף הקורונה החדש SARS-CoV-2 הכליה ויתר לחץ דם", מתמקדים הכותבים בתפקידו האפשרי של ACE2 בפתוגנזה של מחלת נגיף הקורונה, בפגיעת הנגיף בחולי כליות ובאופן ביצוע מומלץ של טיפול בהמודיאליזה לנוכח התפרצות המגיפה. במאמר הרביעי בנושא, של פלד רז [4], "מסגרת אתית לקבלת החלטות, בהקצאת מאבי הנשמה מצומצמים, במהלך משבר נגיף הקורונה", מועלות כאמור סוגיות אתיות שבפניהן ניצבת מערכת הבריאות בהתמודדותה עם מצב פנדמי בכלל ועם דרישה למשאבים העולה על זמינותם בפרט.

כרופא וכחוקר אני תמה: מדוע באיטליה ובספרד שיעור התמותה כה גבוה? מדוע התמותה מתרכזת בקשישים? אילו מבדיקות המעבדה אכן יוצאות דופן בחולים במצב הקשה? ומביא הצעה נוספת לטיפול.

רבות נכתב על ההתנהלות הבלתי מוכנה במדינות המצוינות לעיל. אך משיחותיי עם עמיתים מאיטליה ומספרד, ברור שאחת מסיבות התמותה בקשישים, שחציון גילם הוא 81 שנים, הייתה העובדה שהמערכת הרפואית "הופצצה" בחולים, ומראש הרופאים התשושים ומשוללי האמצעים העדיפו את הטיפול בצעירים על פני הקשישים (ר' דעת ד"ר קרני והוועדה האתית של הר"י, שיצאו חוצץ כנגד גישה זו) [5]. מצב שהעצים את שיעור התמותה בקשישים. המערכת במישלב עם ד"ר תמי קרני, יו"ר הלשכה לאתיקה רפואית, ממליצים לקרוא את המאמרים שצוינו לעיל [1–5], כדי לסייע לרופאים בחזית הקורונה לקבל החלטות במצבים יוצאי דופן.

ישראל נמצאת כנראה במצב טוב יותר יחסית למדינות אחרות, וזאת הודות לצוותים העומדים בראש ומנצלים כל תגלית רפואית בזמן אמת (real-time). הראיה לכך היא, שהחולה הראשון שהונשם (נהג אגד) כבר שוחרר לביתו כשהוא שלם ומחוזק. תחזקנה ידיהם של הצוותים הרפואיים, ואנו שולחים להם ברכות ותודות על המאמץ האדיר שלהם ועל מסירותם ללא גבולות במצב חירום זה.

ובשולי הדברים, אנו חובשים מסכות תדיר בכניסתנו לחדר ניתוח. מטרת המסכות היא להגן על המנותח בפני זיהום המגיע מצדו של המנתח. לפיכך, ייתכן שיש לשקול שלא לנטרל צוותים רפואיים מרובים, גם כשהם באו במגע אפידמיולוגי עם חשודי קורונה, אך לחייבם לטפל בחולי קורונה כשהם עצמם ממוגנים עד יעבור זעם.

עם פרוץ האנדמיה פניתי לחברת "אומריקס", יצרנית התכשיר IVIG המופק מנסיובים של אנשים בריאים רבים, במטרה לייצר IVIG ממחלימי הנגיף. אני שמח שבדומה לתרומת החברה במקרי זיהום בנגיף הנילוס המערבי בניו־יורק בעבר [6–8], אז נרתמו מדעני החברה לייצר IVIG סגולי מתורמי הארץ – שבה הנגיף הוא אנדמי, כך הרעיון עשוי לקרום עור וגידים לגבי IVIG כנגד נגיף הקורונה.

למרבה ההפתעה, לפני שנים דיווחנו [9] על מגוון נוגדנים כנגד נגיפים שונים בתכשירים של IVIG.

לבסוף, בלטה לנגד עינינו בדיקת דם אחת יוצאת דופן בין נפגעי קורונה במצב קשה – עלייה בולטת ברמת החומר פריטין. עם חומר זה עסקנו רבות והוא בולט ברמתו הגבוהה במצבי דלקת קיצוניים, שבהם קיימת "סערה ציטוקינית" – הפרשה מוגברת של ציטוקינים דלקתיים. מצבים אלו כוללים: Macrophage Activating Syndrome (MAS), אלח דם (ספסיס) ותסמונת הנוגדנים הפוספוליפידיים הקטסטרופלית (cAPS). כינינו את התסמונת: Hyper-Ferritinemic Syndrome: "תסמונת היפר־פריטינמיה" [11,10].

נציין מדד נוסף: Soluble CD163 (sCD163) – מדד בדם הניתן לבדיקה בערכה מסחרית ויכול להעיד על שפעול של מאקרופאגים [11,10]. נמצא כי פריטין, ובעיקר שרשרת H שלו, משרים ציטוקינים דלקתיים והופכים מאקרופאגים M2 ל־M1 מלא דלקתיים לדלקתיים. ייתכן שמדד זה אחראי למעגל הקסמים המביא לשיעור תמותה גבוה [12]. הצעתי לטיפול: IVIG, כפי שעשינו ב־cAPS, שבה הופחת שיעור התמותה מ־50%–15% [13–15]. IVIG יעיל כטיפול באלח־דם בכלל [16] והעיקר – לטיפול זה מעט השפעות לוואי [17]. ייתכן שיש מקום לייצר IVIG סגולי (ספציפי) לנגיף [18–21]. נקווה שחיסון יעיל [22] יסייע במיגור המגיפה. ●

יהודה שינפלד
עורך ראשי

מערכת "הרפואה" מחזקת את ידי הצוותים הרפואיים הנמצאים בחוד החנית בלוחמה כנגד נגיף הקורונה, וכפי שידענו להילחם במחלות מגוונות אחרות, כך יש לסמוך על צוותים אלה המיישמים מיד כל תגלית רפואית מדעית היכולה להביא לשינוי.

ביבליוגרפיה

1. *Horesh A, Glassberg E, Bader T & Twig G*, **Clinical and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2. Harefuah, 2020;159:**
2. *Zelter T, Bader T, Glassberg E & Twig G,* **Principles in health policy during the SARS-CoV-2 outbreak – major lessons from South East-Asia. Harefuah, 2020;159:**
3. *Angel-Korman A, Brosh T, Glick K & Leiba A*, **COVID-19: the kidney and hypertension. Harefuah, 2020;159:**
4. *Peled Raz M*, **Ethical decision-making framework for the allocation of scarce mechanical ventilators during the COVID-19 crisis. Harefuah, 2020;159:**
5. *Karni T,* **Artificial ventilation and intensive care during corona days. Harefuah, 2020;159:**
6. *Planitzer CB, Mofrof J & Kreil TR,* **West Nile virus neutralization by US plasma-derived immunoglobulin products. J Infect Dis. 2007; 196(3): 435-40.**
7. *Haley M, Retter AS, Fowler D & al,* **The role for intravenous immunoglobulin in the treatment of West Nile virus encephalitis. Clin Infect Dis. 2003; 37: e88-90.**
8. *Shomoni Z, Niven MJ, Pitlick S & Bulvik S,* **Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. Emerg Infect Dis 2001; 7(4): 759.**
9. *Krause I, Wu R, Sherer Y & al,* **In vitro antiviral and antibacterial activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations - a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases. Transfus Med 12: 133-139, 2002.**
10. *Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C & al,* **The Hyperferritinemic syndromes and CD163: a marker of macrophage activation. IMAJ 2014; 16: 662-3.**
11. *Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C & al,* **sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. Immunol Res 2014; 60: 177–183.**
12. *Piero Ruscitti, Onorina Berardicurti, Paolo Cipriani & al,* **Severe hyper-inflammatory COVID-19, another piece in the puzzle of the "htperferritinemic syndrome". The rheumatologist's point of view. 2020; (Submitted for publication).**
13. *Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S & al,* **14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. Autoimmunity Reviews 2014; 13: 699–707.**
14. *Ignasi Rodríguez-Pintó, Marta Moitinho, Irene Santacreu & al,* **The CAPS Registry project group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. Autoimmunity Reviews; 2016; 15: 1120–1124.**
15. *Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y & Levy Y,* **Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. Expert Review of Hematology 2017; 10: 4: 365–374.**
16. *Yang Y, Yu X, Zhang F & Zia Y*, **Evaluation of the effect of intravenous immunoglobulin dosing n mortality in patients with sepsis: A network meta-analysis. Clin Ther 2019; 41(9): 1838.e4.**
17. *Orbach H, Katz U, Sherer Y & Shoenfeld Y*, **Intravenous immunoglobulin (IVIG) adverse effects and safe administration. Clin Rev in Allergy and Immunol; 29: 173-184, 2005.**
18. *Blank M, Nur I, Toub O & al,* **Toward molecular targeting with specific intravenous immunoglobulin preparation. Clin Rev in Allergy and Immunol; 29: 213-217, 2005.**
19. *Svetlicky N, Ortega-Hernandez AD, Mouthon L & al,* **The advantage of specific intravenous immunoglobulin (sIVIG) on regular IVIG: Experience of the last decade. J Clin Immunol 2013; 33: Suppl 1: S27–S32.**
20. *Blank M, Bashi T & Shoenfeld Y,* **Idiotype-specific intravenous immunoglobulin (IVIG) for therapy of autoimmune diseases. Chapter 18 in: Michael Steinitz (ed.),** *Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols*, **Methods in Molecular Biology, 2014; vol 1060: 353-61.**
21. *Svetlicky N, Kivity S, Odeh Q & al,* **Anti-citrullinated protein antibody-specific intravenous immunoglobulin attenuates collagen-induced arthritis in mice. Clin Exp Immunol 2015; 182: 241-50. doi: 10.1111/cei.12673.**
22. *Kanduc D & Shoenfeld Y*, **On the molecular determinants and the mechanism of the SARS-CoV-2 attack. 2020; (Submitted).**

מאפיינים קליניים ואפידמיולוגיים של נגיף הקורונה SARS-CoV-2

תקציר: **החל מחודש דצמבר 2019, נגיף הקורונה החדש SARS-CoV-2 התפשט במהירות ברחבי העולם וגורם לתחלואה ב־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.**

עדי חורש[1] אלון גלזברג[2]
טריך בדר[1] גלעד טוויג[1]

[1]חיל הרפואה, צה"ל והמחלקה לרפואה צבאית, האוניברסיטה העברית בירושלים
[2]חיל הרפואה צה"ל, והפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בר אילן

מילות מפתח: נגיף הקורונה; מגיפה.
KEY WORDS: COVID-19; Epidemy.

תקופת הדגירה של הנגיף

תקופה זו מוגדרת כתקופה בין המגע הפוטנציאלי המדבק המוקדם ביותר ועד להתפתחות תסמינים. תקופה זו הוערכה כבעלת חציון של 5.1 ימים (רווח בר סמך של 95%, 4.5–5.8 ימים), כאשר פחות מ־3% מקרב הנדבקים מדגימים תסמינים תוך יומיים (1.8–2.9 ימים) מההדבקה, ו־98% מקרב הנדבקים מדגימים תסמינים עד 12 ימים [1]. ברוב המחקרים שנבדק בהם נתון זה, הודגמה תקופת דגירה חציונית של 4–6 ימים [1–4], העשויה להמשך עד 12.5 ימים [5], כאשר כבר בתחילת מהלך ההתפרצות רוב הנתונים תמכו בתקופת בידוד של 14 ימים [5]. ההערכה היא, כי כל אדם הנדבק ב־SARS-CoV-2 מדביק 2–2.7 אנשים בתנאים טבעיים (ערך הידוע גם כ־basic reproductive number, R0) [2]. לשם השוואה, ערך R_0 של נגיף השפעת העונתית עומד על 1.28 [6].

הסתמנות קלינית של COVID-19

להסתמנות הקלינית של הנגיף טווח הנע בין אי תסמיניים, תסמיניים עם תסמינים נשימתיים, ותסמיניים עם דלקת ריאות קשה [4]. SARS-CoV-2 מדביק אנשים בכל הגילים, אך התחלואה נוטה להיות חמורה יותר במבוגרים ופחות חמורה או אף אי תסמינית בצעירים [7]. הטבלה מטה מציגה את דרגות החומרה על פי קריטריונים קליניים; בקרב 81% מקרב הנדבקים המחלה קלה, בקרב 14% המחלה קשה ובקרב 6% המחלה קריטית [7]. בטבלה 1 מצוין הסיווג לדרגות חומרה לפי קריטריונים קליניים.

טבלה 1:
סיווג לדרגות חומרה של תחלואה ב־COVID-19 [7]

קל	היעדר מחלה קשה. דלקת ריאות/ ללא דלקת ריאות
קשה	קוצר נשימה, קצב נשימות 30 ומעלה, ריווי בדם 93% ומטה, PaO2/FiO2<300, תסנינים של מעל 50% משדות הריאה תוך 24-48 שעות
קריטי	כשל נשימתי, הלם אלחי, כשל רב איברים

התסמינים הקליניים הדומיננטיים הם חום (83%–98%), שיעול (76%–82%) וקוצר נשימה (31%–55%) [3,2]. שיעור של כ־69% דיווחו על חולשה. תסמינים נוספים הם כאבי שרירים (14.8%), שלשול (2%–10%), חוסר תיאבון (30%), כאב ראש (14%), רהינוראה, הקאות (5%) והמופטיזיס (1%) [7,3,2]. נתוני משרד הבריאות אודות 828 החולים הראשונים בישראל מראים תמונה קלינית דומה – 42% מהחולים פיתחו חום ותסמינים נשימתיים, 22% חום ללא תסמינים נשימתיים, 28% פיתחו תסמינים נשימתיים בלבד ו־8% היו ללא תסמינים כלל [8].

ההסתמנות הראשונית של המחלה משתנה בין מטופלים. מתחת לחצי מהחולים יחוו חום כתסמין 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]. במחקר אחר דווח על כ־5 ימים עד לפיתוח קוצר נשימה ו־8 ימים עד לפיתוח מחלת ריאות 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 לנוכח גורמי סיכון נוספים [10,3,2]. במחקר שבוצע בסין דווח על שיעור תמותה של 49% בקרב החולים הקריטיים, אשר היוו 5% מכלל החולים [11]. במדינות עם עומס תחלואה גבוה כגון איטליה, ה־CFR

בקרב בני 70–79 עומד על 13% ובקרב בני 80–89 שנים הוא עומד על 20% [12].

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

הודגם, כי 23% מהחולים ב־COVID–19 לקו במחלה כרונית פעילה ואלה היו מועדים יותר לפיתוח מחלה קשה יותר [2]. המחלות השכיחות היו יתר לחץ דם (76.1%), סוכרת (35.5%), מחלת לב איסכמית (33%) ופרפור פרוזדורים (24.5%) [14]. מתוך החולים שאושפזו בטיפול נמרץ או נפטרו במהלך האשפוז, 58% סבלו ממחלה כרונית [2] ורובם היו בגילים מבוגרים. המחלות הכרוניות שהעמידו מטופלים בסיכון רב יותר לתחלואה קשה היו יתר לחץ דם, סוכרת, מחלת ריאות כרונית, מחלת לב כלילית, ממאירות, מחלת כליה כרונית ודיכוי חיסוני [3,2]. באיטליה, הנתונים מדגימים כי ל־1% לפחות מהחולים לא הייתה תחלואה נלווית, ל־25% הייתה מחלה כרונית אחת, ל־26% היו שתי מחלות כרוניות ול־49% מהחולים היו שלוש מחלות כרוניות [14].

רוב הנתונים אודות המחלה מצביעים על תחלואה נמוכה יותר בקרב ילדים – כ־1% מהחולים הם מתחת לגיל 10 שנים [11]. כמו כן, המחלה היא לרוב קלה יותר בקרב ילדים; במחקר בסין שנבדקו בו 2,143 ילדים שחלו ב־COVID–19, נמצא כי 90% מהחולים היו אי תסמיניים לחלוטין, קלים או בינוניים. במקביל, הודגם כי שיעור הילדים שפיתחו מחלה קשה היה גבוה יותר ככל שהגיל היה קטן יותר [16,15]. 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 בין הגילים 0–9 וכ־8% היו בין הגילים 10–19 שנים [8].

הדבקה ופיזור של הנגיף

חשוב לתת את הדעת על כך שכל נשא של הנגיף עשוי להיות מדבק ללא קשר להסתמנות הקלינית שלו, וכי נשא של הנגיף עשוי להדביק בזמן תקופת הדגירה טרם יפתח תסמינים או במהלך היותו נשא אי תסמיני לחלוטין [18–20]. עדויות מראות, שנשא אי 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 12–23 ימים) מרגע הופעת התסמינים, גם אם משך מחלתו היה קצר מכך [9]. במחקר שביצע אנליזה וירולוגית של הנגיף בקרב חולים קלים־בינוניים הוכחה הכפלה פעילה של הנגיף בדרכי האוויר העליונות והתחתונות ברמות גבוהות במהלך השבוע הראשון של התסמינים, שהגיעה לשיאה ביום הרביעי [22]. החל מהיום השמיני, לא הצליחו לבודד נגיף פעיל ומדבק למרות נוכחות של רמות גבוהות של רנ"א נגיפי ברוק ובליחה. גם במטופלים שהחלימו מבחינה קלינית נראה רנ"א נגיפי בדגימות ליחה וצואה למשך 22 ימים לאחר הופעת התסמינים, אך כאמור לא הייתה עדות לנגיף בעל יכולת הדבקה [22,3]. ●

מחבר מכותב: גלעד טוויג
האגף לאקדמיה ומחקר,
צבא ההגנה לישראל (צה"ל), חיל הרפואה, רמת גן
דוא"ל: Gilad.Twig@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Lauer SA, Grantz KH, Bi Q & 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 & 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 & 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 & 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 & 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 & 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 הלאומי, משרד הבריאות. 21.3.2020

9. *Zhou, Yu, Du & 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 & 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 & 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 & 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 & al,* Correspondence: SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med . March 18 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.

18. *Rothe, Schunk Sothmann* & 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 & 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 & al,* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-Cov2). Science. March 16 2020. DOI: 10.1126/science.abb3221.

22. *Woelfel* & 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.

ביאור לתמונת השער (תמונה עליונה נגיף קורונה):
מתחם "היבדק וסע" בגני יהושע בתל אביב

מגיל שש חלם דין אריאל להיות רופא, לא שום דבר אחר, רק רופא. דין נולד בבלגיה, שם היו הוריו בשליחות, ועלה לארץ בגיל 12 שנים. הוא סיים את לימודיו בבית הספר 'אוהל שם' ברמת גן, כמצטיין במדעים, בעיקר במחשבים, ושירת בהצטיינות כקצין ביחידת סייבר. למרות שקיבל שלל הצעות מפתות מחברות היי טק, החל בלימודי הרפואה באוניברסיטת תל אביב, וכעת מסיים את השנה החמישית. דין פעיל מאוד באגודת הסטודנטים לרפואה, והיה אחראי שלוש שנים על חילופי הסטודנטים לרפואה בין ישראל לאוניברסיטאות מובילות בעולם. דין הוא צלם, שצילומיו וכתבותיו ממסעותיו ברחבי העולם פורסמו במקומות שונים. דין – כמו רבים מחבריו – התנדב עם תחילת המשבר לשרת בכל מקום, הוא מתנדב במתחמי "היבדק וסע" – והתאחדות הסטודנטים לרפואה ביקשה ממנו לתעד את חבריו ללימודים בתקופה הדרמטית הזו. הנה כמה מצילומיו, שחלקם זכו לתהודה עולמית.

יהודה שינפלד
עורך ראשי



ביאור תמונת "המטוש":
תמונה זו מייצגת את עבודתנו. המקום הוא מתחם "היבדק וסע" בגני יהושע בתל אביב, בשעת צהריים. הנבדק – אחד ממאות שמגיעים למקום – חרד ומבוהל, פותח את החלון ואדם זר דוחף לו מטוש ללוע. אותו זר הוא מתנדב, סטודנט לרפואה שדוגם מאות בני אדם ביום, וגם הוא מודע לכך שהוא בסיכון מוגבר להידבק. המתנדב לובש חליפה שאסור לו להסירה, בחום כבד, בתנאים קשים, בשמש. הוא נשלח לכל רחבי המדינה כדי לבצע עבודה זו. כמוהו, אלפי סטודנטים וסטודנטיות מתנדבים בכל רחבי המדינה. זהו הקו הראשון של חזית המלחמה בקורונה, ואלה פנים נוספות למאבק בקורונה.

קישור לתמונה באיכות גבוהה: https://drive.google.com/open?id=13Clk43tT3JgFNlGD C8Z3zLt4hOKNeVYM

דין אריאל

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

תמיר זלטר[1] **אלון גלזברג**[2]
טריף בדר **גלעד טוויג**[1]

[1]חיל הרפואה, צה"ל והמחלקה לרפואה צבאית, האוניברסיטה העברית בירושלים
[2]חיל הרפואה צה"ל, והפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בר אילן

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 מובאים כסיכום בטבלה 1.

מילות מפתח: נגיף הקורונה; מדיניות בריאות; אסיה.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; Health policy; Asia.

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 עיקרי "שיטוח העקומה", אשר לפיו יש לנקוט בצעדים לבידוד חולים ולמי 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, לזיהוי חשיפות ולמעקב הדוק. סינגפור הנהיגה תכנית הכלה שבה חולים מאומתים הוכנסו לבידוד, בוצע זיהוי פעיל ומהיר של מגעים שהיו לחולים אלה על ידי משרד הבריאות. חשיפה לחולה הוגדרה בצורה ברורה וכללה קריטריונים של מרחק וזמן החשיפה. אנשים שנחשפו לחולים הוכנסו ל־14 ימי בידוד, עברו הערכה טלפונית על ידי נציגי בריאות הציבור והתבקשו לדווח על חום או תסמינים נשימתיים שלוש פעמים ביום [7,2]. בטאיוואן, בוצע איחוד בין מאגרי הנתונים של רשות ההגירה לאלה של משרד הבריאות וקופות החולים המקומיות, כך שצוותים רפואיים יכלו לצפות בהיסטוריית הנסיעות של מטופל ב־14 הימים האחרונים ולהעריך את מידת הסיכון להדבקה. כמו כן, בוצע מעקב אחר השוהים בבידוד באמצעות מכשירים סלולריים שחולקו מטעם הממשלה המקומית.

קנסות כבדים בגובה עשרות אלפי דולרים הוטלו על מפרי בידוד או הנחיות הממשלה ועל מפיצי חדשות כוזבות הזורעות פחד מיותר. במהלך הדרך בוצעו הערכות מצב תכופות וניסיונות לשמר את שגרת החיים בעינה, על ידי נקיטת צעדים הדרגתית ומסודרת. כך לדוגמה, כיתות לימוד נסגרו כאשר נמצא בהן מקרה מאומת אחד, בתי ספר הונחו להיסגר לאחר זיהוי של שני נדבקים ובמידה וברשות מסוימת נסגרו שליש מבתי הספר. שאר בתי הספר ברשות חויבו אף הם להיסגר [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 הנדבקים החדשים באזור מסוים קשור באופן ישיר לסיכון להתפרצות גדולה ומשמעותית [5], וכיצד מעקב אחר חולים מוביל להשתלטות מוצלחת על המגיפה [6].

תגבור מערך הבדיקות וחיפוש פעיל אחר מודבקים

כבר בשלבים מוקדמים הבינו מדינות רבות, כי על מנת להשתלט באופן מוצלח על התפרצות הנגיף, עליהן להגביר משמעותית את מערך זיהוי החולים ולהעלות את מספר הבדיקות המבוצעות מידי יום. לשם כך הוחלט על קריטריונים מקיפים ביותר לביצוע בדיקות לחולים. כך לדוגמה, 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 330,000 בדיקות והיא מובילה במספר הבדיקות ביחס לאוכלוסייה (6,300 בדיקות למיליון איש). סינגפור וטאיוואן הנהיגו אף 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) [3,2].

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 קוריאה יצרה עמדות בדיקה מהירה בשטחים פתוחים, על

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

בידוד חברתי והאטת התפשטות הנגיף	• החלת 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 תסמינים 3 פעמים ביום • מניעת התקהלות וסגירת מוסדות התקהלות, כגון בתי ספר ומכללות בעת איתור חולים בהם באופן הדרגתי על פי מספר המקרים
מערך הבדיקות ואיתור החולים	• ביצוע מספר רב ככל הניתן של בדיקות לזיהוי חולים ונשאים של הנגיף • הרחבת האוכלוסייה הנבדקת כך שתכיל חולים נשימתיים רבים וגם אנשים אי 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 אפידמיולוגי)
מוסדות בידוד ייעודיים	• 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
העברת הנחיות, חינוך ואכיפה	• העברת הוראות ותדרוכים לתקשורת על ידי שר הבריאות ובכירים בממשלה • הנגשת המידע אודות ההנחיות החדשות ומצב המגיפה באופן מקוון • הדרכות מקוונות בנוגע לכללי התמגנות ובידוד לאוכלוסייה על ידי בכירים בממשלה • 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

מנת להקטין את מספר הפניות למוסדות רפואיים ואת חשיפת 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, לדוגמה, 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 שבהם יכלו אזרחים להצטייד במיגון בבתי מרקחת מורשים בלבד. באופן זה, היקף ציוד המיגון הזמין במדינה עלה באורח ניכר, 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 על ידי שר הבריאות והדרכות מקוונות בנוגע לחשיבות ההיגיינה האישית ואמצעי המיגון השונים, תוך שימת 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.

לסיכום

התפרצותו של נגיף ה־SARS–CoV–2 שהחלה בדצמבר 2019, מציבה אתגר משמעותי לאוכלוסייה הבין־לאומית. סקירה זו מציגה בקצרה את צעדיהן של מדינות דרום־מזרח אסיה בהתמודדות עם הנגיף. מדינות אלה נאלצו לנקוט שורת צעדים מורכבים ובעלי השלכות רבות כבר כשהופיעו הידיעות אודות הנגיף. בשל קרבתן הגיאוגרפי 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, למספר נדבקים נמוך יחסית בסינגפור ובטאיוון, ולירידה במספר החולים החדשים בדרום קוריאה בשבועות האחרונים. בשל הרושם להצלחתן של מדינות אלו בשליטה בהתפשטות הנגיף, למידה ויישום של צעדים אלה הם בעלי חשיבות רבה למדינות וצוותי רפואה ברחבי העולם המתמודדים עם הנגיף. ●

מחבר מכותב: גלעד טוויג
האגף לאקדמיה ומחקר, צבא ההגנה לישראל (צה"ל), חיל הרפואה, רמת גן
דוא"ל: Gilad.Twig@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Andersen, Kristian G & al,* The proximal origin of SARS-CoV-2." Nature Medicine (2020): 1-3.
2. *Ng, Yixiang & 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 & 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 & al,* "Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study." The Lancet Infectious Diseases (2020).
6. *Hellewell, Joel & 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

נגיף הקורונה החדש (COVID-19), הכליה ויתר לחץ דם

אביטל אנג'ל קורמן[2,1]
טל ברוש[3,2]
קרינה גליק[4,2]
עדי לייבה[5,2,1]

[1]המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, בית החולים האוניברסיטאי סמסון, אסותא אשדוד, אשדוד
[2]הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע
[3]היחידה למחלות זיהומיות, בית החולים האוניברסיטאי סמסון אסותא אשדוד, אשדוד
[4]המחלקה לטיפול נמרץ כללי, בית החולים האוניברסיטאי סמסון אסותא אשדוד, אשדוד
[5]המחלקה לרפואה פנימית וחינוך רפואי, בית החולים Mount Auborn, הפקולטה לרפואה של אוניברסיטת הארוארד, קיימברידג', מסצ'וסטס, ארצות הברית

תקציר:

נגיף הקורונה החדש COVID-19, הוא נגיף מסוג Beta Coronavirus genus שמקורו בעטלפים. הנגיף תואר לראשונה בסין בדצמבר האחרון ומאז התפשט במהירות לשאר חלקי העולם ולאחרונה הוגדר כפנדמיה על ידי ארגון הבריאות העולמי (WHO).

הנגיף מתבטא לרוב כמחלה נשימתית חדה וגורם לחום, לשיעול ולקשיי נשימה, ובחולים בצב קשה הוא עלול לגרום לאי ספיקה נשימתית ולכשל רב מערכתי.

COVID-19 נכנס ככל הנראה אל התא האנושי באמצעות ACE2, אשר מבוטא ברמה גבוהה על פני תאי האפיתל האבוביתי (טובולרי) בכליה. לעובדה זו מספר משמעויות אפשריות: ראשית, ייתכן שאי ספיקת כליות חדה (AKI) וכן התייצגות עם הפרשת חלבון ו/או דמם סמוי בשתן קשורות למנגנון חדירת הנגיף אל התא. שנית, תרופות המתבססות על חסימת ציר ה־RAAS (חוסמי ACE ו־ARB) גורמות לביטוי מוגבר של האנזים ACE2, והועלתה סברה שהשפעתן על פעילותו עשויה להיות קשורה לשכיחות הגבוהה של יתר לחץ דם וסוכרת בקרב חולים קשים.

ההשפעה של מחלת כליות כרונית על הסיכון לפתח זיהום ב־COVID-19 אינה ברורה בשלב זה. עם זאת, חולי אי ספיקת כליות סופנית המטופלים בדיאליזה הם קבוצה ייחודית של חולים, ברובם מבוגרים ומדוכאי חיסון, אשר הדיאליזה מהווה טיפול מציל חיים עבורם. לאור זאת, COVID-19 מציבה אתגר לוגיסטי ורפואי מורכב ביותר עבור הצוותים הרפואיים ביחידות הדיאליזה, בבתי החולים ובקהילה.

מילות מפתח: נגיף קורונה; המודיאליזה; יתר לחץ דם; COVID-19; ACE2.

KEY WORDS: Corona virus; Hemodialysis; Hypertension; COVID-19; ACE2.

נגיף הקורונה החדש (COVID-19) מטלטל את עולם הרפואה בחודשים האחרונים וממשיך לגבות קורבנות מסביב לעולם. נגיף הקורונה החדש תואר לראשונה כהתפרצות ממוקדת בסין בחודש דצמבר 2019. מאז הספיק בתוך שלושה חודשים להפוך לפנדמיה, כפי שהגדיר אותו לאחרונה ארגון הבריאות העולמי [1]. המחלה מתבטאת כמחלה נשימתית חדה, לעיתים עם דלקת ריאות אינטרסטיציאלית ובועיתית (אלבאולרית). פרט לריאות, המחלה פוגעת בכליה, בלב, במערכת העיכול, במערכת הדם ובמערכת העצבים [2].

בסקירה זו אנו מדווחים על הפגיעה הייחודית בכליות, על הרגישות המיוחדת בחולים עם מחלת כליה או יתר לחץ דם, ועל ההיבטים המורכבים הנוגעים למטופלי דיאליזה ביחידות המודיאליזה בבתי החולים ובקהילה. ניתוח גנומי של COVID-19 (SARS-Cov-2) מראה קרבה ל־BatCov RaTG13 – נגיף שבודד מעטלפים ושייך ל־Beta Coronavirus genus [3].

נגיף הקורונה החדש מידבק מאדם לאדם בדרך טיפתית, במגע ישיר ובלתי ישיר וייתכן שדרך הצואה בהעברה צואתית־פומית (פקו־אוראלית) [4]. אף על פי שככל הנראה הנגיף אינו מדבק דרך השתן [5], הרי שבעבודה אחת פורסם כי הנגיף זוהה בדגימת שתן של חולה [6], ולכן מומלץ לנקוט אמצעי זהירות בטיפול בדגימות שתן של חולים.

נגיף הקורונה, על פי הידוע, אינו מדבק בדרך אווירנית (airborne), אף שלא ניתן לשלול הדבקה אווירנית מחולים תסמיניים קשים, בעלי עומס נגיפי גבוה [7], ובעיקר בחשיפה לפעולות המייצרות רסס כמו צנרור הקנה והנשמה מלאכותית חודרנית ובלתי חודרנית [8].

תקופת הדגירה של הנגיף נעה בין 1–14 ימים (לרוב 3–7 ימים). על פי עבודות שונות, המחלה מתבטאת בחום (85%–95%), בשיעול (59%–76%) ובעייפות (16%–69%). בבדיקות המעבדה ניתן לזהות ליקופניה (25%), d-dimer מוגבר או לימפופניה (63–70%), LDH מוגבר וזמן פרותרומבין מאורך [4,2]. תסמינים בדרכי הנשימה העליונות (נזלת, שיעול עם ליחה) אינם שכיחים, פרט למצב (החריג יחסית) של מחלה בילדים [9,8,4]. שיעור של עד 20% מהחולים שאושפזו בבתי חולים בסין היו במצב קשה ו/או שמצבם חייב אשפוז בטיפול נמרץ [4].

Huang וחב' [4] דיווחו על סדרה של 41 חולים. בכולם אובחנה דלקת ריאות עם ממצאים פתולוגיים בטומוגרפיה מחשבית של בית החזה (איזורי תסנין לובולריים ותת־

מקטעיים (sub-segmental). שיעור של 32% נזקקו לאשפוז ביחידת טיפול נמרץ, ונמצאו בהם רמות גבוהות יותר של ציטוקינים וסמני דלקת כגון IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIPIA, TNFα [4].

מעורבות הכליה בזיהום בנגיף ה־COVID-19

דיווחים שפורסמו לאחרונה הצביעו על המטוריה, אלבומינוריה או פרוטאינוריה בחולים עם COVID-19. בסדרה גדולה של 701 חולים [3], שיעור של 26.7% הסתמנו עם המטוריה בעת קבלתם, ו־44% מהם לקו בפרוטאינוריה ובהמטוריה. בסדרה נוספת של 59 חולים [9], 34% הסתמנו עם אלבומינוריה משמעותית ביום הראשון לקבלה, וסך הכול בכל האשפוז, ב־63% נצפתה פרוטאינוריה. יחד עם זאת, בשתי עבודות אלו לא צוין האם החולים לקו בפרוטאינוריה או בהמטוריה טרם האשפוז.

בהתפרצויות הקודמות של נגיפים ממשפחת הקורונה – SARS-CoV ו־MERS-CoV, אי ספיקת כליות חדה (AKI) התפתחה בקרב 5%–15% מהחולים והייתה קשורה לשיעורי תמותה גבוהים במיוחד (60%–90%) [9,3]. במחלת COVID-19, אי ספיקת כליות חדה התפתחה ב־3%–9% מהחולים בדיווחים הראשונים, אך מאוחר יותר דווח על שכיחות גבוהה יותר של החמרה בתפקוד הכליות: עליית קריאטינין ב־15.5%, ועלייה של BUN (blood urea nitrogen) ב־27% מהחולים, ובשני שלישים מבין אילו שנפטרו. בעבודות המאוחרות יותר נראה, כי אי ספיקת כליות חדה היא גורם סיכון בלתי תלוי לתמותה מנגיף קורונה החדש [9].

בטומוגרפיה מחשבית (CT) של הכליות הודגמה צפיפות מופחתת, המרמזת על דלקת ובצקת. מנגנון מחלת הכליות אינו ברור לגמרי: האם זוהי סערת ציטוקינים משנית לאלח דם? האם זוהי פגיעה במשתית הכליה בדומה לנפריטיס אינטרסטיציאלית? הועלתה השערה שהנגיף חודר לכליה באמצעות הקולטן ACE2, אשר מבוטא ברמה גבוהה על פני תאי האפיתל האבוביתי בכליה [10]. אם אכן כך הדבר, מתחזקת האפשרות של יצירת נזק נגיפי ישיר לכליה, ובהחלט ייתכן שזו אחת הסיבות לשכיחות הגבוהה של מעורבות הכליות במחלה.

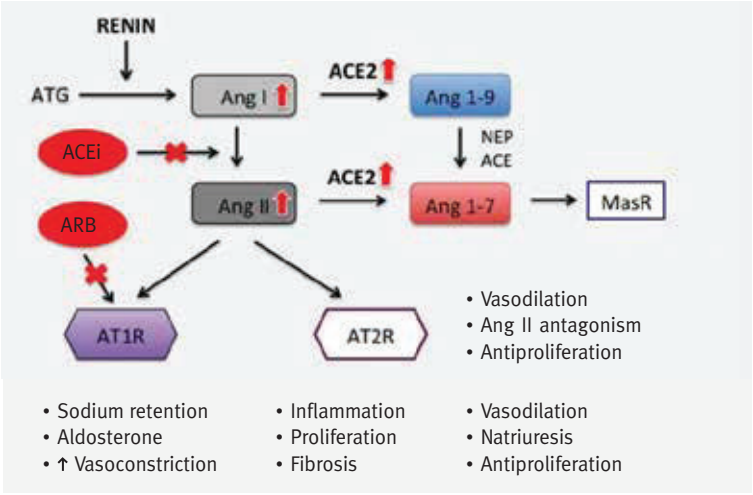
יתר לחץ דם ונגיף הקורונה החדש

בעבודה שהוכללו בה 1,099 חולים עם COVID-19 מאומת [11], נותחה תחלואת הרקע של 173 חולים הלוקים במחלה קשה. התחלואה השכיחה ביותר בחולים הקשים הייתה יתר לחץ דם (23.7%). בלטה גם סוכרת בקרב 16.2% מהם. נגיפי קורונה, כגון SARS-Cov ו־MERS-Cov, הראו יכולת התקשרות לאנזים המהפך של אנגיוטנסין 2 (ACE2) ול־dipeptidyl peptidase 4. אף הנגיף בפנדמיה הנוכחית, COVID-19, נקשר לאנזים המהפך של אנגיוטנסין 2 (ACE2) המבוטא ברקמות מערכת העיכול וכלי הדם [12]. בעבודה של Chen וחב' [13], נמצא דווקא כי ביטוי הקולטן על פני הריאה נמוך בהשוואה לאיברים אחרים כגון המעי, הכליות, כיס המרה והלב.

Li וחב' [15,14] זיהו בעבר, כי קישור הנגיף לקולטן ACE2 בתאים אנושיים, מתרחש דרך שני אתרי קישור פוטנציאליים,

תרשים 1:

Key elements of the renin angiotensin aldosterone system.
ATG, angiotensinogen; Ang, angiotensin; ACE, angiotensin converting enzyme; ACEi , angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; AT1R, angiotensin 1 receptor; AT2R, angiotensin 2 receptor; NEP, neutral endopeptidase; MasR, mas receptor.



כאשר מוטציות ספציפיות של הנגיף משפיעות על מידת האפיניות שלו לקולטן. במספר עבודות [17,16,12] הודגם, כי הביטוי של ACE2 עולה במטופלים עם יתר לחץ דם או סוכרת המטופלים במעכבי האנזים המהפך (ACEi) או בחוסמי הקולטן ATII (ARB). ככל הנראה, עלייה זו קשורה בעלייה ברמת אנגיוטנסין I במתן ACEi, או בעלייה ברמת אנגיוטנסין II במתן ARB – שניהם מצעים לאנזים ACE2 (תרשים 1). תיאזולידינדיונים [18] הניתנים כטיפול בסוכרת עשויים אף הם להעלות ביטוי ACE2 [18]. איבופרופן הוזכר אף הוא בהקשר זה [4], אך אין לכך תימוכין בספרות. הועלתה סברה, שהשפעה זו של ACEi ו־ARB על פעילות האנזים ACE2 עשויה להסביר את השכיחות הגבוהה של יל"ד וסוכרת בקרב חולים קשים. עם זאת, הטיפול התרופתי הספציפי של החולים בעבודה זו לא נבדק [12], כך שהביסוס להשערה הוא דל.

- **הכליה היא אחד מאברי המטרה של נגיף הקורונה החדש. הפגיעה בכליות מתבטאת באי ספיקת כליות חדה, ולעיתים בהפרשת חלבון מוגברת ו/או בדמם סמוי בשתן.**
- **ACE2 ממלא ככל הנראה תפקיד בפתוגנזה של מחלת נגיף הקורונה החדש, אך בשלב זה אין להסיק מסקנות לגבי הטיפול התרופתי ביתר לחץ דם בחולים.**
- **תשאול מקדים של מטופלי המודיאליזה וביצוע טיפולי המודיאליזה בבידוד מגע וטיפתי בחדר ייעודי, עשויים להפחית את ההדבקה ולהגן על הצוות המטפל והמטופלים הבריאים.**

ייתכן שפולימורפיזם של הגן ACE2, אשר יכול להיות משמעותי בהקשרי יתר לחץ דם, סוכרת, ואירוע מוח, בייחוד באוכלוסיית שמוצאן באסיה, עשוי להיות קשור למידת הפגיעות למחלה כתוצאה מנגיף הקורונה החדש [19]. יתר על כן, אנו יודעים שמערכת ה־ACE2, להבדיל ממסלול ה־ACE הקלאסי, כרוכה בהפחתת דלקת [21,20], והגברת מסלול זה

כרוכה בהשפעה מיטיבה לא רק על סוכרת ויתר לחץ דם, אלא גם עשויה להיטיב עם חולי סרטן, וחולים במחלות דלקתיות ובמחלות ריאה (תרשים 1).

בנייר עמדה שהוציאה לאחרונה החברה הישראלית ליתר לחץ דם, היא אינה ממליצה על שינוי הטיפול התרופתי למטופלים עם יתר לחץ דם אשר חוששים להיחשף לנגיף הקורונה החדש, ולאלה שנחשפו כבר לנגיף או חלו בעקבות הדבקה בנגיף [22]. נציין כי מציאת תרופה נגד הנגיף כבר נמצאת תחת מחקר. כדוגמה הועלה רעיון לטיפול ביולוגי ניסיוני המשלב ACE2 מצומד לאתר Fc אשר מטרתו לשמש כנוגדן מנטרל לנגיף [23].

האם מטופלים עם מחלת כליה או יתר לחץ דם מצויים בסיכון מוגבר?

במספר עבודות הודגם אומנם ש־COVID–19 פוגע בכלל האוכלוסייה, אך קבוצות מסוימות נפגעות בשכיחות גבוהה יותר ועלולות לפתח מחלה קשה יותר. על קבוצות אלו נמנים מבוגרים מעל גיל 65 שנים וחולים בסוכרת, ביתר לחץ דם ובמחלות לב. גם נשים בהיריון וילודים מהווים קבוצות סיכון ייחודיות. בשלב זה, לא ברורה לגמרי ההשפעה של מחלת כליות כרונית על הסיכון לפתח זיהום ב־COVID–19 או לחלות במחלה קשה [24].

נגיף הקורונה ומטופלי המודיאליזה

מקרי התמותה הראשונים בארה"ב ממחלת הקורונה הם של מטופלי דיאליזה ביחידה קהילתית באיזור סיאטל. באחד ממרכזי הדיאליזה בווהאן, סין, דווח על מקרי COVID–19 ב־37 מתוך 230 מטופלים וב־4 מתוך 33 אנשי צוות. שישה מטופלים נפטרו בעקבות הזיהום. בקרב חולי הדיאליזה שנדבקו בנגיף נצפתה פחות לימפופניה, ונצפו רמות נמוכות יותר של ציטוקינים דלקתיים בנסיוב (סרום) ומחלה קלה יותר מחולים אחרים עם זיהום ב־COVID–19 [24]. ניתן לשער שדיכוי יחסי של מערכת החיסון או פעילות מופחתת של הציר רנין־אנגיוטנסין־אלדוסטרון עשויים להיות קשורים להבדל זה, אך הנושא מחייב המשך מחקר ומעקב.

מטופלי המודיאליזה הם קבוצה ייחודית של חולים, אשר רובם ככולם הם מבוגרים ומדוכאי חיסון. הדבר נכון גם לגבי מושתלי הכליה או לגבי חולים שעברו השתלה בעבר וחזרו לטיפולי דיאליזה עקב דחיית השתל. הגעת מטופלים אלו, שלוש פעמים בשבוע, בתחבורה ציבורית או פרטית, לתוך יחידת דיאליזה בתוך בית חולים (או במסגרת יחידה בקהילה), מציבה אתגר לוגיסטי ורפואי מורכב ביותר, המחייב אמצעי מיגון והיגיינה קפדניים כדי למנוע הדבקה וסיכון החולים או הצוות הרפואי.

האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויל"ד (ISNH) ואיגוד הנפרולוגים האמריקאי (ASN) הוציאו שורת המלצות לטיפול במטופלי הדיאליזה [25], וממליצים לשם כך על שימוש באמצעי זהירות מוגברים במכונים אלו לשם הגנה על החולים ועל הצוות הרפואי כאחד בדרכים המקובלות כדלהלן: שמירה מוגברת על היגיינה, סקר תסמינים ומדידת חום, צמצום חשיפה ומגעים, שימוש במיגון מפני הדבקה במגע והדבקה טיפתית, ושמירה על מרחק ככל האפשר.

מפאת נחיצותם הרפואית הברורה, אין להפסיק את טיפולי הדיאליזה. עם זאת, כדאי להישאר בבית עד כמה שניתן בימים ללא הדיאליזה, או לחלופין לשקול העברה לטיפולים בבית או לדיאליזה צפקית (פריטונאלית) במידת האפשר. בנוסף, חשוב מאוד לנטר את המטופלים שמגיעים למכוני הדיאליזה ולהכשיר את הצוות הרפואי למטרה זו. אם עולה החשד ל־COVID–19, יש לבצע את הדיאליזה בחדר בידוד בתנאים מתאימים. ●

מחברת מכותבת: אביטל אנג'ל קורמן
רחוב הרפואה 7, אשדוד, מיקוד 7747629
טלפון: 072–3398272
פקס: 072–3399196
דוא"ל: avitalan@assuta.co.il

ביבליוגרפיה

1. *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.**
2. *Yichun Cneng M, Ran Luo, MD, Kun Wang, MD et al.* **Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. 2020. doi:https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005. Published 3.19.20.**
3. *Huang C, Wang Y, Li X, et al.* **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.**
4. *Wang W, Xu Y, Gao R, et al.* **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020.**
5. *Cheng Y LR, Wang K, et al.* **Kidney impairment is associated with in-hospital death of covid-19 patients. 2020. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242. Published 2.20.20.**
6. *Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al.* **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020.**
7. *Waleed Alhazzani MHM, Yaseen M. Arabi et al.* **Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). March 2020 2020.**
8. *Li Z WM, Guo J, et al.* **Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. 2020. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212. Published 2.12.20.**
9. *Deng YY, Zheng Y, Cai GY, Chen XM, Hong Q.* **Single-cell RNA sequencing data suggest a role for angiotensin-converting enzyme 2 in kidney impairment in patients infected with 2019-nCoV. Chin Med J (Engl). 2020.**

10. *Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.* **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020.**

11. *Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F.* **Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. J Virol. 2020;94(7).**

12. *Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ.* **Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. 2020.**

13. *Wu K, Peng G, Wilken M, Geraghty RJ, Li F.* **Mechanisms of host receptor adaptation by severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem. 2012;287(12):8904-8911.**

14. *Li F.* **Structural analysis of major species barriers between humans and palm civets for severe acute respiratory syndrome coronavirus infections. J Virol. 2008;82(14):6984-6991.**

15. *Huang ML, Li X, Meng Y, et al.* **Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010;37(1):e1-6.**

16. *Igase M, Strawn WB, Gallagher PE, Geary RL, Ferrario CM.* **Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;289(3):H1013-1019.**

17. *Zhang W, Xu YZ, Liu B, et al.* **Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. ScientificWorldJournal. 2014;2014:603409.**

18. *Fang L, Karakiulakis G, Roth M.* **Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020.**

19. *Li XC, Zhang J, Zhuo JL.* **The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. Pharmacol Res. 2017;125(Pt A):21-38.**

20. *Rodrigues Prestes TR,* **Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes ESAC. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. Curr Drug Targets. 2017;18(11):1301-1313.**

21. *A. L.* **Position paper on COVID19, hypertension and ACE inhibition. March 2020 2020.**

22. *Kruse RL.* **Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China [Opinion article]. 2020. Published 2/7/20.**

23. *Ma Y DB, Lv X, et al.* **2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. 2020.**

24. *Silberzweig ASKaJ.* **Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. CJASN. 2020;15(3).**

כרוניקה

חיטוי נשמיות לשימוש חוזר באמצעות מי חמצן בפאזה גזית

עקב המחסור בנשמיות לשימוש צוותי רפואה ומעבדה, מתפרסמים מחקרים בנושא חיטוי אביזרי מיגון אלה ואחרים לשימוש חוזר. המרכז לבקרת מחלות ומניעתן עומד לפרסם ב־3.4.20 הנחיות והמלצות בנושא, אך חשוב לפרסם ברבים תוצאות חיוביות ומעשיות שהתקבלו לאחרונה. שוורץ וחב' מאוניברסיטת דיוק, בדקו חיטוי נשמיות N95 מתוצרת 3M דגם 1860, באמצעות מכשיר קלארוס לאיוד מי חמצן לפאזה גזית מתוצרת ביקוויל.

החוקרים תלו 100 נשמיות על חוטי פלב"מ בחדר המיועד לחיטוי אביזרים במי חמצן בפאזה גזית. מחזור העיקור כלל חמישה שלבים לפי תכנות המכשיר, כששלב האיוד ארך 25 דקות, עד הגעה לריכוז של מעל 480 חל"מ, ושלב החשיפה 20 דקות. בתום שלב האוורור, הוזרם לחדר אוויר טרי לזירוז סילוק שאריות מי חמצן. בתום התהליך ירד ריכוז החומר לאפס, כאשר הריכוז המרבי המותר לחשיפה (PEL) הוא 1.0 חל"מ. סמני נבגים של גיאובצילוס סטארותרמופילוס הוכיחו הורדה של שישה סדרי גודל בחיוניות.

המחברים ביצעו 50 מחזורים כנ"ל, ואחר כך בדקו את יעילות העצירה של הנשמיות במבחן כמותי, את מצבן הפיסי ואת התאמתן לפנים של אנשים. **התוצאות העידו כי הנשמיות שמרו על תכונותיהן לאחר 50 מחזורי עיקור כנ"ל**. פגיעה מסוימת ברצועות הגומי נצפתה לאחר 30 מחזורים, ולכן על המשתמש לוודא את שלמותן.

מקומות עבודה המצוידים במכשירים מסוג זה, וכן באוטוקלבים המבצעים עיקור אביזרים בשיטת מי חמצן בפאזה גזית, יכולים להגדיל את זמינות הנשמיות בסדר גודל של פי 30–50, תוך שימוש בשיטה זאת.

המחקר התקבל לפרסום בכתב העת של האגודה האמריקאית לבטיחות ביולוגית Applied Biosafety ויופיע בקרוב. (https://absa.org/decontamination-and-reuse-of-n95-respirators-with-hydrogen-peroxide-vapor-to-address-worldwide-personal-protective-equipment-shortages-during-the-sars-cov-2-covid-19-pandemic/).

איתן ישראלי

מסגרת אתית לקבלת החלטות, בהקצאת משאבי הנשמה מצומצמים, במהלך משבר נגיף הקורונה

תקציר: **נגיף הקורונה, המתפשט במהירות ברחבי העולם, מעמיד בחודשים האחרונים למבחן את מוכנותה של מערכת הבריאות להתמודד עם מצב פנדמיה בכלל, ועם כזה הצפוי לייצר דרישת משאבים העולה על זמינותם בפרט.**

מערכת הבריאות כולה, וצוותי רפואת החירום בפרט, נדרשים לנוכח פוטנציאל משבר זה, לנסח בימים אלו דרכי התמודדות לתרחישי קיצון, ובכללן שיטות תיעדוף הקצאתן של מכונות הנשמה, לכלל המטופלים אשר צפוי שידרשו להן. החלטות תיעדוף אלו מבוססות על שיקולים רפואיים, אשר בחלקם מתקבלים באי ודאות, לנוכח גילויו אך לאחרונה של הנגיף, וכן על שיקולים ערכיים, אשר אין עליהם בהכרח קונצנזוס.

מאיה פלד רז*

מרכז רפואי בני ציון; בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה

מילות מפתח: שבי; טראומה נפשית; הפרעת דחק בתר חבלתית.
KEY WORDS: War captivity; Psychological Trauma; PTSD.

הקדמה

תכניות מוכנות למחלות פנדמיות נידונו בהרחבה ונוסחו כחלק מלקחי מגפות ה־SARS וה־MERS שפקדו את העולם בתחילת המאה ה־21. בכלל זה הוצעו מערכים מובנים להתנהלות מערכתית, תיאום, רכש וכיוצא בזה [1–4]. עם זאת, היקף הדיון באשר לתיעדוף משאבים מוגבלים ליד מיטת החולה, קרי – בחירת מתן טיפול ספציפי, שזמינותו נמוכה, למטופל אחד, תוך מניעתו (בכלל או באופן חלקי) מאחר – נותר מצומצם.

כך מצאו עצמם הצוותים הרפואיים בבתי החולים בצפון איטליה, מתמודדים במידה רבה לבדם ועל בסיס אד הוק, עם דילמות הקצאת משאבים מוגבלים, שוברות לב ושוחקות מנטאלית, ללא כל הכנה מוקדמת – תיאורטית ופסיכולוגית כאחד [5]. כתוצאה מכך התקבלו מרבית ההחלטות האמורות, לפחות בתחילתה של ההתפרצות האיטליה, תחת מעטה של בושה ושל היסוס באשר לחשיפת תהליכי קבלתן. איגוד רופאי ההרדמה והטיפול הנמרץ האיטלקי, תוך ניסיון לסייע לרופאים הקורעים תחת נטל הדחק האתי, הנפיק במהלך חודש מרץ 2020 הנחיות באשר להקצאת משאבי הנשמה [6]. הנחיות אלו זכו לביקורת נרחבת, תוך שחברי הוועדה, כותבי ההנחיות, הואשמו בגילנות מחד גיסא ובהגזמת החומרה של מצב החסר מאידך גיסא [5].

אף על פי שכל הנחיה אתית, באשר להקצאת משאבי הנשמה מוגבלים, נידונה מראש לביקורת, אין ספק באשר לחשיבותו של דיון באשר לבסיס הראוי להנחיות, ולקבלת החלטות מראש באשר למסגרת אתית להקצאתם [7].

ראויה לפיכך החלטתה של הלשכה לאתיקה של הר"י לנסח נייר עמדה העוסק ב"הנשמה וטיפול נמרץ בימי קורונה סוערים", אשר מטרתו "להקל על הצוותים הרפואיים אשר יאלצו לקבל החלטות קשות, ולספק את המאפיינים אשר צריכים להוות חלק מהשיקולים לקבלת החלטות, אשר אינן רפואיות בלבד" [8].

בהמשך לנייר עמדה זה, ובהמשך לדיון אינטנסיבי ומבורך בנושא בכתבי העת הרפואיים במהלך המחצית השנייה של חודש מרץ 2020, מטרת מאמר זה היא להביא לניסוח מסגרת אתית לקבלת החלטות כאמור, המותאמת לצרכי המערכת במדינת ישראל, כפי שאני חווה אותם מתוקף תפקידי כיועצת אתית ויו"ר ועדת האתיקה במרכז הרפואי בני ציון. אין ביכולתה של מסגרת שכזו למנוע כליל את הקושי שבקבלת החלטות קשות במצבי חוסר ודאות, אך צפוי שיהיה בה כדי לתמוך בצוות, לתת גב תיאורטי איתן לקבלת ההחלטות, ולצמצם ככל הניתן את הדחק (הסטרס) האתי שעמו יתמודדו.

שתי רמות של קבלת החלטות הקצאת משאבים בחסר

הוגנות בהקצאת משאבים מחייבת החלטות בשתי רמות דיון: מאקרו ומיקרו. כאשר סוכן אינדיבידואלי מקבל החלטת הקצאה המשפיעה על אדם פרטני, אנו עוסקים בהחלטה ברמת המיקרו. כשסוכן קולקטיבי, כמו ממשלה או מוסד רפואי, מקבל החלטת הקצאה הנוגעת לקבוצה גדולה – הרי שזוהי החלטה ברמת המאקרו.

*הכותבת היא יועצת אתית ויו"ר ועדת האתיקה במרכז הרפואי בני ציון, ומכהנת כמרצה בכירה בבית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה

במצבי שגרה, מרבית החלטות הקצאת המשאבים מתקבלות ברמת המאקרו. תוך התנגדות אתית־מקצועית נרחבת לעירובם של המטפלים עצמם בקבלת החלטות הקצאה "ליד מיטת החולה המסוים" [10,9].

לעומת זאת, התמודדות עם מצבי חירום, שבהם עולה במהירות ומשמעותית הצורך הציבורי למשאבים על ההיצע שלהם (מצב המכונה **surge**), אינה מאפשרת את הותרתו של הדיון ברמת המאקרו. מצבים אלו מחייבים צוותים רפואיים, אשר בימות שגרה מתרחקים מדיוני הקצאת משאבים כמו מאש, להתמודד – לעיתים לראשונה בחייהם, עם הצורך בקבלת החלטות קשות באשר לתיעדוף בין חולים. כך הזדמן לי בימים האחרונים לשמוע משפטים כמו "אני לא מקנא במי שיצטרך לקבל את ההחלטות הללו", וכן משפט כמו "אני לא מוכן להיות מנגלה" – גם מרופאים בכירים ומנוסים, שכבר התמודדו עם החלטות טיפול קשות במהלך חייהם המקצועיים.

עקרונות כלליים להתנהלות אתית בתיעדוף מתן טיפול המצוי בחסר

המכון לרפואה האמריקאי הגדיר בשנת 2009 (ובעדכון להנחיה משנת 2012) סטנדרטים לטיפול במצבי משבר [3]. סטנדרטים אלו, הרלוונטיים לתיעדוף משאבים מוגבלים במצבי משבר בכלל, ראוי שישמשו נר לרגלי מקבלי ההחלטות במשבר הקורונה הנוכחי – בהקשרן של החלטות מאקרו ומיקרו כאחד:

- **חובת טיפול:** על הצוות מוטלת החובה לדאוג כמיטב יכולתו לכל קורבנות האירוע – ללא אבחנה על בסיס שאינו רפואי (כגון: גיל, מין, גזע, דת, לאום, מצב כלכלי או סוציאלי).
- **חובת ניהול משאבים:** על הצוות מוטלת החובה לנסות להשיג את התוצאה הטובה ביותר עבור המספר הגדול ביותר של מטופלים עם המשאבים הזמינים. יש לשים לב לכך שהתוצאה הטובה ביותר לא ראוי שתיתרגם דווקא ל"הציל את מירב החיים". מוות נוח עשוי להיות תוצאה טובה בנסיבות מסוימות, ולכן לתוצאה שיש להקצות משאבים לקידומה.
- **הוגנות:** על תהליך הקצאת המשאבים להיות מטבעו הוגן כלפי כל הפרטים – להתייחס באופן שווה לכל הפרטים שיש להם מאפיינים וצרכים שווים.
- **עקביות:** יש ליישם את התהליך באותה צורה על כל מי שמגיע לטיפול.
- **מידתיות:** מידת הגבלת המשאבים צריכה להיות פרופורציונאלית לעומס הדרישה להם.
- **שקיפות:** התהליך והקריטריונים לקבלת ההחלטות צריכים להיות שקופים ככל האפשר. יש לקדם שקיפות זו למרות שהדבר קשה כמובן יותר בהחלטות תגובתיות (ריאקטיביות) – המגיבות למצב קיים, במקום כאלה הצופות מראש מצב בעתיד.
- **דין וחשבון (accountability):** הצוות והמוסד בכללותו צריכים להיות מסוגלים להגן על החלטותיהם ולהיות אחראים לגביהן. זה עשוי לכלול תיעוד ובדיקה פוטנציאלית של ההחלטות על ידי המוסד ואולי גם על ידי גופים חיצונים.

קבלת החלטות ברמת המאקרו

חשוב להבין, כי גם במצבי חירום, בהם לכאורה דיוני המאקרו כבר אינם רלוונטיים, בשל חוסר יכולת להשפיע על המצאי, ראוי שיינתן מקום משמעותי לדיונים ברמת המאקרו, בעיקר במסגרת חלון ההזדמנויות שבו כבר ידוע מספיק על מאפייני הגל הצפוי, אף זה טרם שטף בפועל את המערכת.

כך, בהקשרו של משבר נגיף הקורונה הנוכחי, מן הראוי לקבל החלטות מאקרו הן מהותיות והן תהליכיות כדלקמן:

- **הנחיה להקפדה על קריטריונים להחרגה (exclusion criteria), לסינון מוקדם של מטופלים אשר הנשמה אינה מתאימה לטיפול במצבם [11,8]** – יש להדגיש, כי גם בימי שגרה מן הראוי להימנע מטיפול חסר תוחלת, אך בשעת חירום, שבה קיים מחסור במשאבי הנשמה, אבחונו של מי שהנשמה תייצר לגביו תועלת שולית, שסביר שתיפול מהנזק הנספח לה, הוא משמעותי אף יותר. בסינון מוקדם מוקפד, על בסיס קריטריונים להחרגה, יהיה כדי לצמצם בהמשך, בנסיבות שבהן כלו כל הקיצים, את הצורך לנתק בפועל מטופלים אלו ממכונות ההנשמה, כדי להעבירם למי שיכולים להפיק מהם תועלת.
- **הגבלת משאבים לכל מטופל** – ייתכן שיהיה בהמשך לקבל החלטות באשר למירב המשאבים שיוקצו לכל מטופל, אם המערכת תגיע למצב של דרישת יתר, ובכלל זה מספר מרבי של ימי הנשמה שכל מטופל יוכל להיות זכאי להם, או של אנשי צוות אשר יטפלו בכל מטופל.
- **החלטה באשר לזהות השותפים להליכי קבלת ההחלטות ואופן שיתופם** – בהקשר זה יש לקבל החלטה עקרונית, באשר לצורך ו/או ההצדקה לשימוש ב"צוות טריאז'" חיצוני לצוות המטפל, כמו גם בייעוץ אתי של ועדה או יועץ מסוים.

בספרות קיימת תמיכה רבה, גם אך לא קונצנזוס, באשר להעברת החלטות הטריאז' במצבי חסר לצוות מרכזי, נפרד מהצוות המטפל [12–14] – הכולל "ממונה טריאז'" וצוות עם מומחיות בטיפול סיעודי ונשימתי. צוות זה ראוי שיקבל את ההחלטות, יקצה משאבים ויתקשר אותן לצוות המטפל [5]. מינוי צוות טריאז' יאפשר את הרחקת קבלת ההחלטות מהצוות המטפל, יקל עליו את הדחק האתי, ויאפשר במקביל הסתכלות על כלל צורכי ומשאבי המערכת, באופן חוצה מחלקות [15]. מומלץ כי יתקיים קו תקשורת דו כיווני ומובנה בין הצוות המטפל לצוות הטריאז', כדי לאפשר באופן ולו מצומצם בקשת "דיון חוזר" על החלטות צוות הטריאז' [12–16].

בניגוד להמלצה באשר לצוות טריאז', אשר ראוי לטעמי לאמץ, אינני ממליצה על הישענות על ועדת אתיקה מוסדית לצורך קבלת החלטות חלוקת המשאבים. ועדת האתיקה לא תוכל להתכנס תכופות, היא כוללת חברים שהם אנשי טיפול שנדרשים בשטח ולאו דווקא יהיו זמינים במגבלות הלו"ז הנדרש, ותהיה חייבת להישען על מידע שמגיע מהצוות המטפל, תוך נטרול מסוים שלהם. ברור כי ככל שוועדת האתיקה, בהרכבה בשגרה, מיומנת יותר בהתכנסות ובדיוק, כך היא תהייה יעילה יותר בייעוץ גם בהקשר זה, אך גם ועדה מנוסה ומשומנת צפויה להיתקל במידה מסוימת בבעיות

שנמנו לעיל. לא כל שכן ועדה פחות מנוסה ומיומנת – המקרה השכיח יותר במדינת ישראל כיום.

תחת שימוש בוועדת האתיקה ככזו, מומלץ, לטעמי, לגייס אחד או שניים מחבריה המרכזיים והמנוסים של הוועדה כחלק פנימי או נספח לצוות הטריאז', באופן שיאפשר התייעצות מהירה עימו או עימם. ניתן, עם זאת, לעשות שימוש בוועדת האתיקה, במקביל לייעוץ אתי רציף, לצורך בחינה רטרואקטיבית של החלטות הקצאת המשאבים, והפקת לקחים מתמשכת במהלך המשבר [7].

שיקולים אתיים לקבלת החלטות תיעדוף טיפול - ברמת המיקרו

תכניות ופרוטוקולים המעבירים את תוצאות הטיפול בחולה מרמת הפרט לרמת האוכלוסייה, חייבים להיות מבוססים על הקצאה אתית של המשאבים. מדיניות אתית אינה מחייבת את הטיפול בכל האנשים באופן זהה, אלא מחייבת כי הבדלי הטיפול יהיו הוגנים ושווים [2]. אלו השיקולים שראוי לשקלל בקבלת החלטות הקצאת משאבים מוגבלים במשבר:

מקסום תועלת

שיקול מקסום התועלת מוסכם כראשון במעלה בתיעדוף משאבי הנשמה לחולי קורונה [16,15,6]. מקסום תועלת מתפרש לרוב בספרות כשילוב בין הצלתם של כמה שיותר אנשים להצלתן של כמה שיותר שנות חיים [15,13,12]. יחד עם זאת, נראה, כי אין די בשקילת אריכות חיים מצטברת, אלא – בהינתן מידע רלוונטי – מן הראוי לשקול בהקשר זה גם שיקולים של איכות שנות החיים – באופן יחסי למצבו של הפרט במהלך התחלואה החדה (acute) ([13] Maximizing adjusted years of life saved). כך ראוי שרכיבי התועלת יוכרו כדלקמן:

- **הסתברות השגת תועלת מהטיפול:** מה הסיכוי שחיבור למכונת הנשמה אכן יביא לשיפור במצב המטופל המסוים?
- **דלתא של השיפור באיכות החיים של הפרט כתוצאה מהטיפול:** כמה טוב יותר צפוי שיהיה מצבו של המטופל, אם ההנשמה תצליח – יחסית למצבו הנוכחי החד.
- **צפי משך** (Duration) **התועלת מהטיפול**: כאשר שני מטופלים זהים מבחינת שני השיקולים האחרים – זה שתוחלת חייו הצפויה ארוכה יותר יתועדף. יש לשים לב שגיל אינו דווקא הקריטריון המרכזי, ובוודאי שלא היחיד בהקשר של משך התועלת, שכן למחלות רקע השפעה גדול על תוחלת החיים.

במסגרת השיקולים של תועלת למטופל – יש להביא בחשבון גם את הסיכון לאי יכולת גמילה מהנשמה בסוף התהליך. מטופל אשר ייתכן וחייו ינצלו אך סביר שיהיה תלוי עד תום ימיו במכונת הנשמה, מן הראוי שירד ברמת התיעדוף – במקרים שבהם הוא למצער "מתחרה" על אותו מכשיר ההנשמה עם מי שסבירות גמילתו מהנשמה גבוהה יותר.

כאמור, שיקולי תועלת אישית מסוג זה מן ראוי שיישקלו בהחלטת הנשמה של כל מטופל – גם בימי שגרה – בעיקר, אם כי לא רק, במסגרת הוראות חוק החולה הנוטה למות – תוך הימנעות מהנשמתו של מטופל, אשר מקדם הרכיבים שצוין לעיל הוא נמוך במיוחד לגביו; קרי, כאשר הטיפול הוא חסר תוחלת ומבוצע רק מכיוון שמשאב ההנשמה הוא זמין, ו"שלא יגידו שלא עשיתי". בימי קורונה, עם זאת, לנוכח זמינותו הנמוכה של המשאב, יש לתת משקל מכריע למכלול שיקולים זה.

רצון המטופל

מן הראוי לפעול אקטיבית, ככל שמשאבי הזמן מאפשרים זאת, לביסוס רצונו של המטופל באשר להנשמה ולקדם למתן הנחיות מקדימות כאשר ברצונו של המטופל שלא לקבל טיפול הנשמתי/אחר רלוונטי [8]. במקרים המתאימים, יש להסביר למטופל על צפי הגעתו להנשמה, לשאול אותו האם יש לו הנחיות מקדימות רלוונטיות ולאפשר לו להביע עמדה באשר לאי רצונו להיות מונשם – האם הוא מעוניין בכך. הפוטנציאל הגבוה יחסית לסנכרון בין רצון המטופל להיות/לא להיות מונשם לבין שלושת רכיבי התועלת שצוינו לעיל, יסייע רבות לקבלת ההחלטות ולהקלת הנטל האתי מכתפי הצוות המטפל/המחליט.

דחיפות הטיפול

אצל מי אי החיבור להנשמה יגרום לנזק מהר יותר?

כמות המשאבים הנדרשת כדי לייצר את התועלת הרצויה

מטופל שהגעה לתועלת/הטבה אצלו מחייבת יותר תרופות, יותר זמן צפוי בחיבור למכונת ההנשמה, יותר מצבת/מאמץ של צוות וכיוצא בזה – ירד ברמת התיעדוף.

שיקולי דחיפות הטיפול וכמות המשאבים הנדרשים בשביל לייצר את התועלת – הם שצריכים להכריע בין מקרים הזהים מבחינת שיקולים התועלת היחסית למטופל (tie breaker). אם לא ניתן עדיין להכריע בין שני מטופלים, גם לאחר שקילת שיקולים אלו, מן הראוי לבצע בחירה אקראית [12,11].

מתן קדימות לטיפול בצוות רפואי/סיעודי

ככלל, שיקולים של ערכו האינסטרומנטאלי של המטופל – מי היה בעבר, כמה תרם בעבר לציבור ומה פוטנציאל התרומה העתידי שלו לציבור – אינם שיקולים שיש לתת להם משקל מרכזי, אם בכלל, בהקשרן של החלטות הקצאת משאבים [13]. עם זאת, כחריג לכלל האמור, מן הראוי לתת קדימות לטיפול באנשי צוות מטפל אשר חלו, גם במקרים בהם מאזן התועלת הרפואי אינו דווקא נוטה לטובתם [18–16,12,5], וזאת משלושה נימוקים עיקריים:

- החזרת אנשי צוות מטפל למצבת המטפלים;
- מחויבות מוסרית מוגברת כלפי מי שמציבים עצמם בסיכון בחזית המאבק במגיפה;
- שימור המורל של הצוות – שלו חשיבות גבוהה בימי משבר.

התאמת קבלת ההחלטות לעומס המערכת

ככל שעומס המטופלים גבוה יותר, והפער בין היצע לביקוש גדול יותר, כך המיקוד צריך להיות יותר בחולים במצב בינוני, ופחות בחולים במצב קשה. במצב משבר אמיתי, המיקוד צריך להיות על אותם חולים שיכולים ליהנות מהתערבויות יותר קצרות וממוקדות. טיפול בחולים שאינם הקשים

ביותר סביר הרבה יותר להביא להחלמה תפקודית, תוך אפשרות לפרוס את המשאבים המוגבלים על יותר חולים מסוג זה.

הפסקת טיפול, במי שהוחלט בעבר להתחיל טיפול בו -במקרי קיצון

במדינת ישראל, שבה הפסקת הנשמה במטופל אינה אפשרית מבחינה חוקית, על בסיס שיקולי טובתו שלו – רגישותה של הנחיה זו ברורה. עם זאת, במקרים של מחסור במשאבי הנשמה, בהם אין כל אפשרות אחרת להגדלת המשאבים הזמינים – יש להסיר ממכונת הנשמה מטופל הנמצא בתחתית התיעדוף (לפי הכללים דלעיל), ולהעביר את המכונה למטופל המצוי משמעותית גבוהה ממנו בהערכת התועלת לו/נזק לצריכת המשאבים [16,13,12,8,6,5]. שיטות שיש למצות טרם שימוש בהפסקת הנשמה אקטיבית מסוג זה הן מציאת תחליפים להנשמה מלאה, הסבת מכשור (כגון מכשור הנשמה בהרדמה ניתוחית למכונות הנשמה), ושימוש מחודש לאחר חיטוי של רכיבי מכשור בחסר.

במצב מיטבי, מן הראוי היה לנהל דיון מסודר על סוגיה זו זמן רב טרם מצב החירום [13], אך בהיעדרו של דיון כאמור, ייתכן שכל שניתן לעשות כעת הוא לתמוך בגלוי בצוותים אשר יתמודדו עם הדילמה של הפסקת טיפול כאמור. מן הראוי לאפשר לאיש צוות, אשר הפסקת הטיפול נוגדת את מצפונו, להימנע מלהיות זה שיבצע את הפעולה, תוך העברתה לביצוע למי שהיא תואמת את צו מצפונו – ללא ביקורת על מי מהשניים, ותוך תמיכה פסיכולוגית ומערכתית רחבה.

טיפול מיטבי במי שלא תועדפו לטיפול מרפא (curative treatment)

החלטה על הימנעות מטיפול נשימתי או הפסקתו במטופל מסוים אין משמעה אי טיפול בצרכיו האחרים. בכלל זה יש לשים דגש במיוחד על קידום המטרות שלהלן, ועל תקצובן [8, 13, 19]:

- מתן טיפול פליאטיבי מלא וטוב למניעת סבל המטופלים שלא יונשמו;
- קביעת תהליכים מובנים להבטחה ככל הניתן של ליווי חולים לקראת מותם, על ידי בני משפחה, באמצעים אלקטרוניים;
- ליווי פסיכו־סוציאלי, לצוות ולמשפחות, ככל שמתאפשר במשאבי הזמן של הצוות.

לסיכום

קבלת החלטות הקצאת משאבים ליד מיטת החולה היא אחת המשימות הקשות – מהותית ומוסרית – שניתן להטיל על צוות מטפל ורופאים בראשו. במצב חירום פנדמי, כמו זה שבפניו אנו ניצבים כעת, מחויבת המערכת לתמוך בצוות בתהליך החלטות זה, על ידי קביעתה של מסגרת קבלת החלטות אתית. מסגרת שכזו ראוי שתמפה את השיקולים הרלוונטיים – מקצועיים וערכיים כאחד, ותקל על שקלולם, באופן אחיד, גמיש ומהיר ככל הניתן. קידומן של מטרות אלו יקל על הדחק האתי שבו יהיה מצוי הצוות, לכשיידרש לקבל החלטות מסוג זה, ויבטיח ככל הניתן, את קידומו של טיפול טוב כמו גם ערכי ככל הניתן באלו הזקוקים לו. ●

ביבליוגרפיה

1. **Guidance for Establishing Crisis Standards of Care for Use in Disaster Situations. Washington, DC: National Academies Press; 2009, https://doi.org/10.17226/12749.**
2. **Medical Surge Capacity and Capability: A Management System for Integrating Medical and Health Resources During Large Scale Emergencies. 2nd ed. Washington, DC: US Dept of Health & Human Services; 2007.**
3. **Institute of Medicine, Committee on Guidance for Establishing Crisis Standards of Care: A Systems Framework for Catastrophic Disaster Response. Washington, DC: National Academies Press; 2012.**
4. *Hick JL & al,* **Duty to Plan: Health Care, Crisis Standards of Care, and Novel Coronavirus SARS-CoV-2, Journal of the National Academy of Medicine, 5 March 2020.**
5. *Rosenbaum L,* **Facing Covid-19 in Italy - Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line, NEJM 18/3/2020.**
6. *Vergano M, Bertolini G, Giannini A & al,* **Clinical Ethics Recommendations for the Allocation of Intensive Care Treatments, in Exceptional, Resource-Limited Circumstances. Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation, and Intensive Care (SIAARTI). March 16, 2020 (http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Clinical%20Ethics%20Reccomendations.pdf).**
7. *Berlinger N* **& al, Ethical Framework for Health Care Institutions Responding to Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) Guidelines for Institutional Ethics Services Responding to COVID-19, The Hastings Center, March 16, 2020**
8. ההסתדרות הרפואית בישראל, 19/3/2020 **(https://www.ima.org.il/MainSiteNew/ViewCategory.aspx?CategoryId=13118).**
9. *Tilburt JC & Sulmasy DP,* **Context and Scale: Distinctions for Improving Debates About Physician "Rationing", Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine (2017) 12:5.**
10. *Pellegrino ED,* **Allocation of resources at the bedside: the intersections of economics, law, and ethics. Kennedy Inst Ethics J. 1994;4(4): 309-17.**
11. **Mount Sinai Health System - Planning and Implementation of Crisis Standards of Care During the COVID-19 Pandemic, March 2020.**
12. *Emanuel EJ & al,* **Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19.**

13. **Ventilator Document Workgroup, Ethics Subcommittee of the Advisory Committee to the Director, Centers for Disease Control and Prevention: Ethical Considerations for Decision Making Regarding Allocation of Mechanical Ventilators during a Severe Influenza Pandemic or Other Public Health Emergency, 1 July 2011 (https://www.cdc.gov/about/advisory/pdf/VentDocument_Release.pdf).**

14. *White DB & al,* **Allocation of Scarce Critical Care Resources During a Public Health Emergency, Uni. of Pittsburgh Department of Critical Care Medicine, 26 March 2020 (https://ccm.pitt. edu/sites/ default/files/Univ Pittsburgh_ModelHospital ResourcePolicy.pdf).**

15. *Biddison LD, Berkowitz KA, Courtney B & al,* **Ethical considerations: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. Chest 2014; 146:4 Suppl:e145S-e155S.**

16. *Zucker H, Adler K, Berens D & al,* **Ventilator allocation guidelines. Albany: New York State Department of Health Task Force on Life and the Law, November 2015 (https://www.health.ny.gov/ regulations/task _force/reports_publications/docs/ventilator_guidelines.pdf).**

17. *Persad G, Wertheimer A & Emanuel EJ,* **Principles for allocation of scarce medical interventions. Lancet 2009; 373: 423-431.**

18. *Gostin LO, Friedman EA & Wetter SA,* **Responding to COVID-19: How to Navigate a Public Health Emergency Legally and Ethically. Hastings Cent Rep. 26 March 2020.**

19. *McLean MR*, **Ethical Preparedness for Pandemic Influenza: A Toolkit, Markkula Center For Applied Ethics, October 2012. https://www.scu.edu/ ethics/focus-areas/bioethics/resources/ethical-preparedness- for-pandemic-influenza.**

כרוניקה

שיטות וחומרי חיטוי בכימיקלים

חיטוי בכימיקלים יכול להתבצע בעזרת תמיסות או גזים. שיטות החיטוי הנפוצות ביותר הן בתמיסות, המסוגלות לחטא נוזלים, חפצים ומשטחים. חומרי החיטוי הנפוצים בתמיסות הם הלוגנים, דוגמת כלור ויוד, כהלים, דוגמת כהל אתילי או איזו פרופילי, מי חמצן, תרכובות אמוניום רביעוני ועוד. בין חומרי החיטוי הפועלים במצב גז נמנים, פורמלדהיד, כלור די־אוקסיד, אתילן אוקסיד ומי חמצן בפאזה גזית. חיטוי בגז יעיל לחיטוי חללי אוויר, תיבות כפפות או חדרים ואולמות. חומרי החיטוי המקובלים בשימוש בתמיסות, מסווגים על פי טווח הפעילות לשלוש קבוצות כמפורט להלן.

חומרי חיטוי בדרגה גבוהה: חומרי החיטוי בקבוצה זו מסוגלים להרוג ריכוזים גבוהים של כל המיקרואורגניזמים כולל נבגים של חיידקים. משום כך, הם נקראים גם ספורוצידים, כלומר קוטלי נבגים. הקטילה מתבצעת תוך זמן חשיפה קצר לחומר, 5–10 דקות. למעשה, מעצם הגדרת קטילת נבגים, ניתן לכנות חומרים אלה גם כחומרי עיקור בתמיסה. בין חומרי החיטוי בדרגה הגבוהה מונים את האלדהידים (פורמלדהיד וגלוטראלדהיד), תרכובות כלור, מי חמצן בריכוז גבוה, וחומצה פראצטית.

חומרי חיטוי בדרגת ביניים: חומרים בדרגת הביניים אינם מסוגלים לקטול נבגים, אך קוטלים את רוב החיידקים הווגטטיביים, הפטריות, את החיידקים מקבוצת המיקובקטריות (שחפת וצרעת), וכן את רוב הנגיפים. משך זמן החשיפה הדרוש לביצוע החיטוי הוא כעשרים דקות. עקב כושרם לקטול חיידקי שחפת (טוברקולוזיס), הם מכונים גם טוברקולוצידים. בין החומרים בקבוצה זו נמנים – תרכובות פנוליות, תרכובות יוד וכהלים.

חומרי חיטוי בדרגה נמוכה: חומרים אלה מסוגלים להוריד את ריכוזי המיקרואורגניזמים במספר סדרי גודל, ומתאימים לשימוש בבתי חולים לניקוי וחיטוי משטחים, והורדת רמת הזיהום הסביבתי. הם אינם קוטלים נבגים ואף לא מיקובקטריה. הם מסוגלים לקטול חיידקים וגטטיביים, חלק מפטריות העובש ונגיפים מסוימים. גם כאן דרוש זמן מגע ארוך עם בין החומר המחטא והזיהום, כלומר עשרים דקות לפחות. בקבוצה זו נמנים לדוגמה חומרי חיטוי על בסיס יוני אמוניום רביעוני.

מה מתאים לחיטוי נגיף קורונה החדש? נגיף קורונה החדש בשמו SARS-CoV-19 שייך למשפחת נגיפים בעלי מעטפת שומנית. מבנה זה מקנה להם רגישות רבה לממיסי שומנים ולדטרגנטים. למעשה, חומרים בכל שלוש הקבוצות שנימנו לעיל מסוגלים לחסל את הנגיף. ברור שחומרים בקבוצה הראשונה, דוגמת תרכובות המכילות כלור כמו היפוכלוריט (בריכוזים של 0.05%–5.0%) יחסלו את הנגיף ביעילות גבוהה ובזמן קצר. כמו כן, מי חמצן בריכוז סביב 6% בצורת תרסיס, יינון בינרי או באידוי בפאזה גאזית, יעילים ביותר. שני חומרים אלה (ואחרים בקבוצה זאת) מחסלים כל ריכוז של נגיף תוך מספר שניות. החומרים בקבוצה השנייה, דוגמת כהלים (בריכוז 62%–70% ואין לעלות עליו) אף הם פעילים בזמנים של דקות בודדות. חומרים בקבוצה השלישית דוגמת תרכובות אמוניום רביעוני, דוגמת בנזאלקוניום כלוריד, (בריכוזים של 0.2%–0.04%) נבדקו אף הם לפעילות נגד נגיף זה ונמצאו יעילים, אך דרוש זמן ארוך יותר להגיע לחיסול מושלם של כל כמות הנגיפים.

ראוי להזכיר כי פעילות החיסול של חומרי החיטוי תלויה בריכוז החומר ובזמן המגע עם המזהם, והמכפלה של שני משתנים אלה בדרך כלל קבועה. אפשר לקצר את זמן המגע על ידי הגדלת הריכוז וההיפך. בקישורית המצורפת יש פירוט של נציגי חומרי חיטוי מכל הקבוצות ופעילותם על נגיפי קורונה. כמו כן, הסוכנות להגנת הסביבה בארה"ב פרסמה רשימת חומרים המאושרים לשימוש לחיטוי סביבתי של נגיפי קורונה הכוללת נציגים מכל הקבוצות, כולל ריכוזים וזמן מגע דרוש לחיטוי.

(http://abramede.com.br/wp-content/uploads/2020/02/PIIS0195670120300463.pdf, https://www.ecri.org/components/HDJournal/Pages/Disinfectant-Concentrations-for-EPA-list-N-COVID-19.aspx?tab=2).

איתן ישראלי

הנשמה וטיפול נמרץ בימי קורונה סוערים

תמי קרני

הלשכה לאתיקה, ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לבריאות השד מרכז רפואי שמיר

הנחיות אלה הן בבחינת המלצות הלשכה לאתיקה של ההסתדרות הרפואית בישראל להתחלה, המשך והפסקת הנשמה בטיפול נמרץ, בתנאים חריגים כאשר יש חוסר איזון עצום בין הצרכים לבין המשאבים הזמינים.

מילות מפתח: הנשמה מלאכותית; נגיף קורונה; COVID-19.

Key words: Artificial ventilation; Corona virus; COVID-19.

בימים קשים אלה, כאשר מגפת הקורונה כבר הכתה במלוא עוצמתה בסין, באיטליה ובעוד מדינות, ועדיין טרם התפרצות המונית בישראל, מתוך ה"שקט שלפני הסערה", סברתי כי נכון יהיה לכתוב הנחיות אתיות לטיפול נמרץ לגבי הנשמה בזמן מגיפה.

בעודי כותבת, אני מקווה שלא נזדקק לדף זה. כבסיס לנייר – משמש המסמך אשר נכתב באיטליה על ידי צוות מומחים. בימי פנדמיה, החשיבה הרפואית והשיקולים האתיים משתנים ביחס לנוהל הרגיל. הטיפול מתאפיין בהיעדר משאבים (צוות רפואי, מכשור, תרופות וכדומה) ביחס לציבור ענק של חולים.

בשנת 2008 נכתב דף העמדה העוסק בסוגיית **ההיבטים האתיים באירוע רב־נפגעים**. בהקדמה נכתב "המאפיין אירוע רב־נפגעים הוא היעדר היכולת או האמצעים שבידי הרופא המעורב לעשות את המרב כדי להציל חיים או גף (life or limb) של כל הנפגעים.

העיקרון המקצועי המנחה הוא "לעשות את המרב האפשרי למרב הנפגעים" ולא את "המיטב לכולם".

כמו כן, אחת ההתחייבויות שלנו באותו מסמך: רופא לא יהיה שותף להחלטות על הקצאת משאבים מוגבלים על בסיס שאינו רפואי, כגון: גיל, מין, גזע, דת, לאום, מצב כלכלי או סוציאלי.

עקרונות אלו ינחו אותנו אם נגיע למצב בו נאלץ לבחור במי לטפל בהנשמה והשגחת טיפול נמרץ.

מטרת דף עמדה זה היא להקל על הצוותים הרפואיים אשר ייאלצו לקבל החלטות קשות, ולספק את המאפיינים אשר צריכים להוות חלק מהשיקולים לקבלת החלטות, אשר אינן רפואיות בלבד. מאפיינים אלה כוללים שיקולים אתיים רפואיים, כגון: חלוקה צודקת, שוויון בחלוקת המשאבים והסיכוי של המטופלים להחלים אם יטופלו.

מהמידע הקיים כעת, יהיה צורך בהנשמת חלק ניכר מהנבדקים שאובחנו עם זיהום מנגיף הקורונה, שכן המחלה הקשה מתאפיינת בדלקת ריאות אינטרסטיציאלית דו צדדית המלווה בהיפוקסמיה קשה. שלא כמו בתמונת ARDS, המוכרת יותר, לריאות בחולים עם דלקת ריאות הנגרמת מנגיף הקורונה יש היענות ותגובה טובה יותר ל־PEEP בינוני וגבוה; כלומר, יש פוטנציאל הפיך, אך השלב החד עשוי להימשך ימים רבים.

מהנתונים בשבועיים הראשונים באיטליה, כעשירית מהחולים הנגועים זקוקים לטיפול אינטנסיבי בעזרת הנשמה פולשנית או לא פולשנית.

חשוב כי הקריטריונים להנשמה יהיו ברורים לכולם. הן לצוותים המטפלים והן לציבור הרחב, במטרה לשמר את האמון במערכת הבריאות.

מטרות דף העמדה

א. להקל על הצוות המטפל בקבלת החלטות לגבי טיפול פרטני, כאשר העומס הרגשי עלול להיות מכביד מידי;
ב. להגדיר את ההקצאה לבריאות במצבי מחסור יוצא דופן.

המלצות

1. **הקריטריונים לכניסה להנשמה** וטיפול נמרץ צריכים להיות גמישים וניתנים להתאמה בכל עת ביחס למשאבים הזמינים, מספר מטופלים וצפי מטופלים עתידיים. הקריטריונים חלים על כל החולים הנזקקים לטיפול נמרץ ולא רק על חולים ב־Covid-19.
2. **הקצאה** היא בחירה מורכבת ועדינה מאוד. גידול מוגזם **במספר מיטות טיפול נמרץ** אינו מבטיח טיפול הולם לכל מטופל מונשם, בבחינת "תפסת מרובה לא תפסת". תשומת הלב והמשאבים המופנים ליותר מידי מטופלים עלולים לפגוע בכלל המאושפזים בטיפול נמרץ. כמו כן, עקב צמצום הפעילות האלקטיבית בטיפול בחולים במרפאות, דחיית טיפולים כירורגיים אלקטיביים ומיעוט המשאבים האינטנסיביים בשל הפנייתם לטיפול נמרץ, עלולה לחול עלייה בתמותה ובתחלואה גם כתוצאה ממצבים קליניים שאינם קשורים למגיפה המתמשכת.
3. ייתכן שיהיה צורך להציב **מגבלות** בכניסה לטיפול נמרץ. אם נבחר באפשרות של "כל הקודם זוכה" וכל מכשירי ההנשמה ומשאבי טיפול נמרץ יהיו מלאים, זאת החלטה אשר מראש פוגעת בסיכוי של המטופל הבא לחיות, גם אם סיכוייו להחלמה ולחיים ארוכים כפונקציה של גילו הצעיר טובים יותר. יחד עם זאת, ההחלטה להגביל גיל, לדוגמה, יכולה להיחשב כאפליה ופגיעה בערך השוויוניות, למרות שהיא ממקסמת את יתרונות הטיפול הנמרץ תוך שריון משאבים שעשויים להיות נדירים מאוד עבור אלה שסביר להניח כי יש להם סיכויי הישרדות טובים יותר וצפי לתוחלת חיים ארוכה.
4. נוכחות מחלות נוספות (קומורבידיות) ומצב תפקודי צריכים גם הם להילקח בחשבון ולא רק הגיל הכרונולוגי. **משך אשפוז בטיפול נמרץ** לאדם צעיר ובריא עשוי להיות קצר יותר מאשר לטיפול תומך באדם מבוגר יותר עם מחלות נלוות. פרק הזמן בו ישהה מטופל בטיפול נמרץ משמעותי לאפשרות חלוקת המשאבים ליותר

*המחברת היא יו"ר הלשכה לאתיקה של הר"י.

אנשים. יחד עם זאת, יש להתחשב בכל הקריטריונים המקצועיים המשמשים הרופאים המומחים בתחום הטיפול הנמרץ.

5. חשוב להתחשב ב**רצון המטופל**, הבא לידי ביטוי בהוראות טיפול מקדימות לגבי מחלות נלוות אחרות, אם ניתנו כאלה, או באמצעות תכנון טיפול משותף.
6. החלטות על טיפול, או אי מתן טיפול מתקדם, כגון הנשמה בטיפול נמרץ, יש לקבל בצוות, תוך שיתוף המטופל במידת האפשר ו**תיעוד השיקולים** וההחלטה ברשומה הרפואית.
7. כל הגבלה במתן טיפול נמרץ במצב הקיצון, יוצא הדופן, של חוסר התאמה בין נזקקים למשאבים, צריכה להיות מגובה ב**קריטריונים של צדק חלוקתי**.
8. בתהליך קבלת ההחלטות, כאשר מתעוררים מצבי קושי ואי ודאות, רצוי להתייעץ, אפילו טלפונית, על מנת לשמוע **חוות דעת נוספת.** בין הגורמים שניתן להתייעץ עמם: ועדת אתיקה מוסדית, מנהל מחלקה, כונן בכיר או מטפלים אשר התנסו במצבים דומים.
9. רצוי לדון ולהגדיר את הקריטריונים להנשמה וטיפול נמרץ לכל מטופל מוקדם ככל האפשר, באופן שיאפשר ליצור בצורה אופטימלית רשימה של חולים שייחשבו ראויים לטיפול נמרץ מבעוד מועד, אם תתרחש הידרדרות קלינית במצבם, בתנאי שתהיה זמינות בעת שיזדקקו לכך.
10. כל מטופל ראוי לקבל **טיפול סדציה פליאטיבית תומכת**, טיפול אשר מטרתו מניעת סבל נלווה, כגון כאבים, חרדות, היעדר שינה.
11. לגבי מטופלים אשר כבר נמצאים בהנשמה בטיפול נמרץ, יש לעשות **הערכה מחודשת** מדי יום לגבי ההתאמה, מטרות הטיפול ומידתיות הטיפול. אם יש עדות לכך שחולה אולי מאושפז בהתאמה גבולית לקריטריונים, אינו מגיב לטיפול ראשוני ממושך או מדרדר ואינו מגיב לטיפול, יש לשקול הפנייתו לטיפול פליאטיבי. בתרחיש של זרימה מהירה של חולים נוספים – אין לדחות דיונים אלו.
12. ראוי **לדון, שוב ושוב, בהגבלת הטיפול האינטנסיבי ובקריטריונים להנשמה וטיפול נמרץ, בהתאם למשאבים המשתנים מעת לעת.** הנתונים עשויים/עלולים להשתנות בהתאם לכמות, למצב הרפואי של החולים, לזמינות מכשירי הנשמה ולמקום בטיפול נמרץ. תהליך קבלת ההחלטות מיטבי כשיש הערכה שוטפת של זמינות המשאבים.
13. תמיכה ב־ECMO צורכת יותר משאבים בהשוואה לאשפוז רגיל בטיפול נמרץ, ובתנאים של זרימת **הוראה "לא להנשמה" צריכה להיות בתיק הרפואי,** מוכנה לשמש כמדריך אם ההידרדרות הקלינית מתרחשת כאשר המטפלים לא השתתפו בתכנון ואינם מכירים את המטופל. *הערה: בכפוף לסעיף 12 שלהלן.
14. חשוב לצבור ולהחליף מידע בכל דרך אפשרית בין המרכזים הרפואיים ובין הרופאים. כאשר תנאי העבודה יאפשרו זאת, **בתום מצב החירום, יהיה חשוב להקדיש זמן ומשאבים לתחקיר ומעקב אחר הופעת שחיקה ומצוקה מקצועית ומוסרית של הצוותים הרפואיים**.

מטופלים בהיקף יוצא דופן, הטיפול צריך להישמר למקרים שנבחרו במיוחד בתחזית לגמילה מהירה יחסית. הטיפול ב־ECMO צריך להינתן ביחידות להן יש מומחים מנוסים בטיפול זה, שכן המיומנות תגזול פחות משאבי כוח אדם.

מחברת מכותבת: תמי קרני
הלשכה לאתיקה הר"י
דוא"ל: tami@karni.org

ביבליוגרפיה

1. **https://www.ima.org.il/mainsitenew/ViewCategory.aspx?CategoryId=1115**
2. **http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid19%20-%20Raccomandazioni%20di%20etica%20clinica.pdf**
3. **https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188**

כרוניקה

פיזור של נגיף קורונה החדש בחדרי חולים

סנטארפיה וחב' מהמרכז הרפואי של אוניברסיטת נברסקה, בדקו את רמת הזיהום הסביבתי בחדרי חולים בנגיף SARS-CoV-2. החוקרים ניסו לקבל נתונים על מידת הפיזור של הנגיף ממקור החולה, על עצמים ובאוויר החדר, כדי להעריך את מידת הסיכון ופוטנציאל ההדבקה לצוות הרפואי.

החוקרים בדקו חדרי בידוד של 13 חולים, שכולם היו חיוביים לנגיף, אך בתסמינים ובהעברת הנגיף לסביבה הייתה שונות גדולה. על עצמים שהיו בשימוש תדיר, דוגמת שירותים, מיטות החולים, טלפונים ניידים ואחרים, נמצאו עותקי רנ"א של הנגיף (בשיטת RT-PCR), במספר ממוצע של 0.25 לערך למק"ל. החוקרים נזקקו לכ־35 מחזורי PCR כדי לקבל אות, נתון המצביע על הריכוז הנמוך יחסית של הזיהום. שיעור של כ־80% מהעצמים שנבדקו היו חיוביים לרנ"א נגיפי. בדגימות אוויר שנלקחו, כ־60% היו חיוביות בריכוז ממוצע של 2.86 עותקים למק"ל.

חשוב לציין כי במבחני גידול בתאי VERO 6, לא הובחן אפקט ציטופתי באף אחת מהדגימות. החוקרים מייחסים זאת לריכוז הנמוך של נגיף בתמיסה, אך עדיין אין כאן הוכחה לחיוניות. המחברים מסכמים, כי נגיף קורונה החדש מופץ על ידי חולים בנשיפה והשרה, וכנראה דרכי ההדבקה הן טיפתית והן אירוסולית, וכן על יד מגע. הם ממליצים לאכוף תנאי בידוד מגע ואוויר. בטיפול בחולים אלה. עוד נאמר, כי עקב הקפדה על אמצעי מיגון אישיים, כולל נשמיות N95, איש מאנשי הצוות הרפואי לא נדבק במחלה (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20039446v2).

איתן ישראלי

הרפואה • כרך 159 • חוב' 5 • מאי 2020

קורונה בילדים – סקירה עדכנית, אופטימיות זהירה

עידו סומך[1]
רז סומך[2]

1 מחלקת המטו־אונקולוגיה, בית החולים שניידר לרפואת ילדים, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל־אביב
2 מחלקת ילדים א', השירות לאימונולוגיה ילדים, בית החולים אדמונד ולילי ספרא, מרכז רפואי שיבא תל השומר, המרכז למצוינות קלינית מחקרית של מחלות חסר חיסוני מולדות – Jeffrey Modell Foundation Center, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

תקציר

מגפת הקורונה שהתפרצה בסין בדצמבר 2019 והתפשטה לכל העולם משפיעה על כל אוכלוסיית בני האדם. בקרב ילדים נצפית תחלואה יחסית קלה: שיעור ההדבקה בקרב אוכלוסייה זו נמוך יותר, עם הסתמנות קלינית קלה יותר. תדירות התסמינים היא נמוכה יותר עם מספר לא מבוטל של חולים ללא תסמינים. תינוקות מתחת לגיל שנה מצויים בסיכון מוגבר למהלך מחלה קשה יותר, וכך גם ילדים עם מחלות רקע משמעותיות, כגון ילדים עם חסרים חיסוניים. העברה סב לידתית היא נדירה ואינה כרוכה בתחלואה קשה. מטרת הסקירה היא להציג את המידע שהצטבר עד כה בארץ ובעולם אודות קורונה בילדים.

מילת מפתח ילדים; חסר חיסוני; קורונה; מגפת קורונה.

key words: COVID-19; SARS-CoV-2; nCoV-19

הקדמה

מגפת הקורונה שהתפרצה בשלהי 2019 ואותה אנחנו חווים בשבועות האחרונים מעמידה בפנינו אתגרים עצומים. תקופת משבר שמצריכה התמודדות בלא מעט מישורים. בראש ובראשונה עומד האתגר הרפואי. בהיבט זה, קיימת תחלואה בהיקף גדול עם שיעורי תמותה לא מבוטלים, חוסר ודאות באופן הסיקור למחלה, האבחון והטיפול וגם בהבנת מהלך המחלה. אבל גם, ולא פחות חשוב, התמודדות עם חרדה וקושי רגשי, אישי וחברתי, ומשבר כלכלי. מנעד רחב של תחושות ומעשים שנעים בין היסטריה מחד גיסא לשאננות מאידך גיסא. המשותף לשתי ההתנהגויות הללו הוא בעיקר חוסר ידע. מטרת הסקירה הזו לשפוך, ולו קצת אור, לפחות על מה שידוע על מגפת הקורונה בילדים. אז בתוך תחושת אי הוודאות הכללית (שאגב הולכת ומתברת ככל שנוקף זמן ונרכש ידע וניסיון) שאופפת אותנו בכל נושא ההתמודדות מול המגיפה, דווקא בכל הנוגע למגפת הקורונה בילדים מתבהרת התמונה, והיא חוזרת על עצמה בכל מקום שבו התרחשה הדבקה משמעותית. מטרת הסקירה היא לסכם מספר נקודות הנוגעות למחלת הקורונה בילדים.

נגיף COVID-19 (SARS-CoV-2 או nCoV-19)

החל מדצמבר 2019 החלו להופיע דיווחים על דלקות ריאה במבוגרים שנגרמו על ידי מזהם לא מוכר שבהמשך התגלה כנגיף מזן הקורונה, SARS-CoV-2 או nCoV-19 [1]. מה שהתפתח להיות מגיפה עולמית התחיל כנראה בשוק בעלי חיים בעיר ווהאן אשר במחוז חוביי שבסין והתפשט כשריפה בשדה קוצים לכל העולם, גם לישראל [2]. בתחילת פברואר ניתן השם לתחלואה COVID-19 [3]. בתחילת מרץ הכריז ארגון הבריאות העולמי על COVID-19 כמגיפה עולמית (פנדמיה). נכון ל־11 למאי דווח ברחבי העולם על מעל 4 מיליון נדבקים ב־COVID-19 ומספר הקורבנות עומד על 285,743. בישראל נרשמו עד כה 16,326 נדבקים ו־254 מתים [4]. מדיווחים רבים עולה, שהתחלואה העיקרית מתמקדת בעיקר במבוגרים ולא בילדים [5]. המחלה מסתמנת כמחלה נשימתית קשה, המתקדמת מהר, מלווה בדלקת קשה ובסערת ציטוקינים (ציטוקינמיה), עם הפרעות דמם ולב משניות. זמן הדגירה של הנגיף הוא מספר ימים (הזמן עשוי לנוע עד 10 ימים). הזמן בין הופעת תסמינים ראשונים ועד תחלואה קשה עלול לנוע בין 5–40 ימים [7,6]. תקופה זו תלויה בגיל החולה ובגורמי הסיכון שלו. מבחינת מהלך המחלה, ניתן לזהות מספר אוכלוסיות חולים, כולל חולים באופן קל מאוד (80% מהחולים), חולים במצב בינוני או קשה (10%–15% מהחולים) ושיעורי תמותה הנעים בין 0.5%–5%, במדינות או באוכלוסיות שונות.

קורונה בילדים

ככל שחולף הזמן ומצטברים דיווחים על תחלואה בילדים, הרושם הוא שהתחלואה בילדים היא קלה באופן יחסי. ילדים יכולים להיות ללא תסמינים כלל. אם מופיעים תסמינים הם יהיו לרוב חום, שיעול וחולשה, בהמשך עלולים להתפתח תסמינים נשימתיים, ותסמינים לא ספציפיים הכוללים כאבי ראש, שלשולים, הקאות, כאבי בטן, איבוד טעם או ריח, כאבי גרון ועוד. באופן כללי, תסמיני הקורונה בילדים מזכירים שפעת קלה. הרוב המכריע של הנדבקים יחלים כעבור שבוע־שבועיים,

והתדרדרות לתחלואה נשימתית משמעותית היא נדירה מאוד.

הדיווחים הראשונים בסין על תחלואה בילדים הצביעו על שיעור נמוך יותר של הידבקות בקבוצת הגיל הנ"ל, מחלה קלה יותר ותסמינים המופיעים בשכיחות נמוכה יותר בהשוואה למבוגרים. במרבית הילדים דווח על שיעור גבוה יותר של זכרים שנדבקו, וסיבוכים הם יחסית נדירים בקרב אוכלוסייה זו [8]. אחד המחקרים הראשונים שבוצע בסין הקיף 2,143 ילדים חשודים. המחלה אוששה ב־34%. הגיל החציוני של החולים היה שבע שנים, מעל 90% מקרב הנדבקים היו ללא תסמינים או עם תסמינים קלים בלבד, ודווח על תמותה של ילד אחד [9]. במאמר נוסף שנבחנו בו 171 ילדים עם אבחנה מוכחת, הודגם כי שיעול היה שכיח ב־48.5%, אודם בלוע ב־46.2% וחום ב־41.5% מהחולים. כמו כן הופיעו תסמינים אחרים לא ספציפיים שכללו שלשולים, עייפות, נזלת והקאות. רק ארבעה ילדים נזקקו לטיפול בחמצן, לכולם הייתה מחלת רקע נלווית כלשהי [10].

במחקר אחר נסקרו 25 ילדים עם מחלה מוכחת. גיל החציון היה 3 שנים. התסמינים העיקריים היו חום (52%) ושיעול יבש (44%). רק שני מטופלים הוגדרו כקשים, ובכל המקרים חל שיפור עם הזמן. הכותבים מציינים כי באופן כללי, ילדים צעירים מתחת לגיל 3 שנים לקו בתחלואה משמעותית יותר [11]. לגבי ממצאים אודות ההסתמנות בילודים עד גיל שלושה חודשים: מנתונים של רשת מחקר של רופאי ילדים בצרפת עולה כי התמונה הקלינית של תחלואה ב־COVID-19 בגיל הזה היא של מחלת חום, ללא או עם מעט תסמינים נשימתיים. החום מתואר כבלתי נסבל על ידי ההורים כאשר התינוק מפגין אי־שקט, בכי והיפוטוניה בהסתמנות המזכירה אירוע נוירולוגי [12].

במאמר סקירה שסוכמו בו 45 עבודות מחקר אחרות שהתפרסמו בנושא כלל נגיפי קורונה בילדים, הודגם כי ילדים מהווים רק 1%–5% מאוכלוסיית החולים ובאופן כללי נוטים להיות עם מחלה קלה מאוד. תמותה בקרב אוכלוסיית הילדים נדירה, ובדרך כלל מתרחשת בילדים עם תחלואה כרונית נלווית. התסמינים הראשונים בילדים דומים למדי לאלה המופיעים במבוגרים, אך ילדים אינם נוטים לפתח דלקת ריאות והתסמינים נשארים במסגרת זיהום של דרכי הנשימה העליונות. התמונה הדלקתית והשפעה על ספירת הדם הכללית הייתה אף היא מופחתת בילדים. באופן כללי, בדיקות המעבדה שמלוות ילדים שלקו בקורונה אינן ספציפיות, ולרוב החולים (עד 70%) ספירת הדם תקינה [13]. לגבי הדבקה במהלך היריון ותחלואת תינוקות, הרי שמעקב אחר תינוקות שנולדו לאימהות שנדבקו בשליש האחרון של ההיריון, הראה כי ברוב המכריע לא מתרחשת הדבקה [14], וגם אם הייתה הדבקה, מדובר במחלה קלה עם היעלמות מהירה של הנגיף בבדיקות חוזרות. אין עדות עד כה לנזק טרטוגני מהנגיף ואין גם עדות לכך שהוא מופרש בחלב האם [15]. דיווח רסנטי של ה־CDC בארה"ב אישש ממצאים קודמים ממחקרים ראשונים בסין. המחקר כלל 149,082 חולים שנדבקו ב־COVID-19, שמתוכם 2,572 ילדים (0–18 שנים). שיעור הילדים החולים (1.7%) היה נמוך משמעותית משיעורם באוכלוסייה הכללית בארה"ב (22.1%). התסמינים הנפוצים בילדים כללו חום ושיעול ורוב הילדים היו עם הסתמנות קלה של המחלה [16]. אף באיטליה ובספרד דווח על שיעור נמוך של ילדים (1.4% ו־0.8%, בהתאמה) מבין החולים המאומתים [18,17].

בישראל, הנתונים אודות חומרת התחלואה דומים, אם כי שיעור הילדים החולים גבוה יחסית יותר בישראל לעומת ארה"ב, סין ואיטליה, כביטוי לכך שישראל היא מדינה צעירה יותר ואולי גם בשל הצפיפות הגדולה יותר. על פי דו"ח אפידמיולוגי של משרד הבריאות אשר פורסם ב־8 באפריל, שיעור החולים המאומתים בקרב ילדים בגיל 0–9 שנים מכלל הנדבקים בקבוצות הגיל 0–9 ו־10–19 שנים (4% ו־11%, בהתאמה) נמוך מהשיעור היחסי של קבוצות הגילים הללו באוכלוסייה (18% ו־15%, בהתאמה). יחד עם זאת, האפקט בולט בעיקר בילדים הצעירים יותר (גיל 0–9 שנים), בעוד שבילדים גדולים ובמתבגרים שיעור הנדבקים מכלל החולים כבר מתקרב לשיעור היחסי של קבוצת הגיל הזו שבאוכלוסייה הכללית (דוח למ"ס, הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, 2018).

כמו כן, שיעור החולים המאומתים האי תסמיניים בקבוצת גיל זו גבוה באופן משמעותי ביחס לקבוצות הגיל האחרות. הנתונים הללו מעודדים, אך יחד עם זאת, יש להתחשב בכך שלילדים יש את הפוטנציאל להפיץ את הנגיף לנוכח החשד הנמוך לתחלואה בהיעדר סימנים קליניים בחלק מהילדים החולים, ודיווחים על כך שמשך הפרשת הנגיף בקרב ילדים הן בדרכי הנשימה [19] והן בצואה [29] עלול להיות ארוך יחסית. למרות שתחלואה משמעותית בילדים היא נדירה למדי, קיימים דיווחים על מספר מצומצם של חולים קשים. לדוגמה, דיווח אחד כלל שמונה חולים במצב קשה. בכולם ההסתמנות הקלינית הייתה קושי ניכר בנשימה, נמצאו מדדי דלקת מוחשים, הפרשה מוגברת של ציטוקינים פרו - (אינטרליקין־6, אינטרפרון־גמא) ואנטי־ (אינטרליקין־10) דלקתיים וצילום בית חזה שאינו תקין, לרוב עם מעורבות ריאתית דו־צידית [21]. דיווח רסנטי מאנגליה כלל שמונה ילדים עם חשד ל COVID-19 אשר פיתחו הסתמנות דמוית Atypical Kawasaki Disease ופיתחו הלם וזופלגי עם צורך במתן פרסורים. תסמינים כללו חום, תפרחת, קונג'וקטיביטיס, בצקות היקפיות, כאבים בגפיים ותסמינים במערכת העיכול. לרובם לא הייתה הסתמנות ריאתית משמעותית, אם כי שבעה חולים נזקקו להנשמה מלאכותית לצורך ייצוב של הלב. נצפתה מעורבות עורקים כליליים. טיפול כלל נוגדן לתוך הווריד (IVIG), אנטיביוטיקה ואספירין. חולה אחד נפטר כתוצאה מאירוע מוח (stroke) [31].

מנתונים אפידמיולוגיים בארה"ב דווח עד כה על 74 ילדים שנזקקו לאשפוז ביחידת טיפול נמרץ [22]. שיעורי התמותה בילדים הם אפסיים. יחד עם זאת יש דיווחים נקודתיים על תמותה בילדים עם מחלות רקע משמעותיות. יחד עם התחלואה הרפואית, אין להתעלם מקשיים רגשיים שמתעוררים בתקופה זו, בפרט בילדים [23]. במחקר שנערך לאחרונה נבדקו תופעות שונות בקרב ילדים בגיל 3–18 שנים. הודגמו במחקר תופעות רגשיות

כולל היצמדות יתר להורים וחשש מפני הידבקות ההורים בקרב ילדים בגילים 3–6 שנים, ובקרב ילדים מבוגרים יותר נמצאו תופעות חרדה, היפראקטיביות, שינויים בתיאבון ומצבי רוח, הפרעה בדפוסי האכילה ובשעות השינה [24]. ככל שהמגיפה מתפשטת והמספרים של הנדבקים עולים, כך גם עולה שיעור התחלואה והתמותה הכללי. שהרי שבסופו של דבר גם קבוצות של אוכלסייה שאינה בקבוצת סיכון, מסתמנת עם תחלואה משמעותית ובעקבות זאת עם עלייה בשיעור התמותה.

טיפול בילדים חולי קורונה

האפידמיולוגיה של זיהום בנגיף קורונה שונה מאוד מזו של שפעת. בהתפרצויות שפעת, ידוע שילדים הם האוכלוסיה הנפגעת ביותר באופן יחסי ושיעור הסיבוכים בתינוקות הוא גבוה. כמו כן ידוע, כי ילדים הם המפיצים העיקריים של נגיף השפעת בעת התפרצות. מאחר שהניחה היא נגיפית, טיפול אנטיביוטי הוא חסר ערך. הטיפול בילדים חולי קורונה כולל בעיקר טיפול תומך, תזונה תקינה ושמירה על מאזן נוזלים טוב, תרופות להורדת חום, ובמקרים שבהם יש מצוקה נשימתית ניתן להיעזר בהעשרת חמצן, בסטרואידים ובמרחיבי סימפונות. כנאמר מעלה, חשוב להתייחס להיבט הרגשי, כולל שמירה של דפוסי שינה ואכילה תקינים, בין היתר להימנע משינה מוגזמת במהלך שעות היום, וכן לנהל שיח עם הילדים על הפחדים והדאגות, ולעודד פעילות גופנית, ועיסוק במוסיקה ובשירה להפגת החששות [24].

מדוע לא רואים תחלואה משמעותית בקורונה בילדים?

אף במגפות בעבר הלא רחוק, כולל מגפת ה־SARS בשנת 2003 והתפרצות נגיף ה־MERS בשנת 2012, אוכלוסיית הילדים לא היוותה קבוצת סיכון לתחלואה קשה. יש מספר תיאוריות המנסות להסביר את הסימנים הקלים בילדים: ראשית, מערכת החיסון בילדים שונה מזו שבמבוגרים. לעת זקנה חלה ירידה משמעותית בתפקוד מערכת החיסון 'senescence' עם אובדן של תאי T נאיביים. הביטוי הקליני כולל תמותה מוגברת מזיהומים עוניתים נפוצים וכן שפעול מחדש של זיהומיים סמויים. תיאוריה נוספת שהוצעה היא שעצם התחלואה התכופה בנגיפים עוניתיים, בעיקר נשימתיים בילדים, מהווה גורם מגן לנוכח 'תחרות' בין הנגיפים וכך התמודדות טובה יותר עם נגיף הקורונה. כמו כן, המרכיב המשמעותי בתחלואה הקשה והתמותה מנגיף הקורונה הוא התגובה הדלקתית הסוערת של הגוף בעקבות מפגש עם הנגיף. זהו התהליך העיקרי המביא בסופו של דבר לתחלואה הריאתית הקשה ולתמותה. בילדים, אותה תגובה דלקתית לאחר זיהום היא פחותה ממילא, וכך למעשה נמנעת תחלואה קשה. תיאוריה נוספת קשורה באינטראקציה בין הנגיף לבין הקולטן שאליו הוא נקשר – ACE2. ביטוי ACE2 בילדים הוא ככל הנראה נמוך מזה שבמבוגרים, עובדה המקשה על הדבקה ועל התפתחות מחלה משמעותית בילד. זוהי אולי העדות המדעית המובהקת ביותר המאפשרת להסביר את התחלואה הקלה יחסית בילדים [25].

קורונה וקבוצות סיכון

קיימת אוכלוסיית חולים המצויה בסיכון לתחלואה משמעותית בקורונה. בראש וראשונה יש להתייחס לאוכלוסייה המבוגרת, ולחולים עם מחלות רקע כרונית כולל מחלות ריאה כרוניות, סוכרת, יתר לחץ דם ובעיות לב. קבוצה חשובה נוספת בכל גיל היא חולים עם דיכוי חיסוני. לקבוצה זו שייכים ילדים ומבוגרים עם חסר חיסוני מולד (כלומר הפרעה גנטית באחד ממרכיבי מערכת החיסון) וחסר חיסוני משני (כגון כתוצאה ממחלה כרונית, תרופות, איבוד משני של תרכיבי מערכת החיסון וכדומה). באופן מפתיע, עד כה לא נרשמת עלייה משמעותית בהדבקות מקורונה בקרב חולים אלו, וגם בקרב מטופלים כאלו שלקו בקורונה, לא ניכרת תחלואה משמעותית [26]. בדיווח שניתן לאחרונה מאיטליה על ילדים חולי סרטן, נמצאו חמישה ילדים שחלו ב־COVID-19 ופיתחו תסמינים קלים בלבד [27]. מנתונים שנמסרו מיחידות טיפול נמרץ בבריטניה, שבדקו אשפוזים על רקע דלקות ריאה כתוצאה מזיהום ב־nCoV-19 לעומת דלקות ריאה מזיהומים נגיפיים אחרים בקרב ילדים עם דיכוי חיסוני, הודגם שיעור נמוך (מתוקנן למספר החולים) פי 3.7 מהאשפוזים, על רקע זיהום ב־nCoV-19 [28]. יש להתייחס לנתונים הללו בזהירות, והם עלולים להשתנות עם הצטברות חולים נוספים. כך לדוגמה, בדיווח על מספר ילדים שחלו באופן קשה, נכלל חולה בן שמונה שנים הלוקה בליקמיה לימפוציטית חדה (Acute Lymphocytic Leukemia), שהיה חיובי בו זמנית ל־Influenza A ול־nCoV-19 מספר ימים לאחר טיפול כימי ונזקק להנשמה מלאכותית [20].

אוכלוסייה זו הטרוגנית מאוד. היא כוללת תחלואה ומצבים רפואיים שונים, טיפולים שונים ותחלואה נלווית שונה. לפיכך קשה להתייחס אל כל החולים הללו כמקשה אחת. מעבר לכך מדובר באוכלוסייה שיודעת להגן על עצמה מצוין, היא נמצאת במעקב קפדני מצוין וערה לכל שינוי קליני. יחד עם זאת, יש להבטיח לחולים אלו המשך שגרה בטוחה וזהירה, תוך הקפדה על נהלי סיקור תכופים, אבחון מהיר וטיפול מתאים. קשר טוב עם הרופא המטפל נחוץ כדי להבטיח מעקב טוב ותשובה לכל שאלה לגופה [29].

מה מוטל עלינו לעשות?

ראשית יש להירגע ולהרגיע. יש להבין שבאי הוודאות הקשורה למגפת הקורונה, יש ודאות והיא התנהגות הקורונה בקרב ילדים: זוהי מחלה קלה דמוית שפעת. חשוב להעביר את תחושת הביטחון הזו גם לילדים. הם בידיים בטוחות. גם באוכלוסיית הילדים יש לזהות קבוצות סיכון מסוימות, בעיקר אלו עם מחלות כרוניות ו/או דיכוי חיסוני. עלינו מוטלת המשימה לדאוג להם ביתר שאת, ועליהם להיות בעיקר בקשר ישיר עם הרופא

המטפל. בנוסף, עלינו לזהות כל קושי פיזי או רגשי בקרב הילדים. יש להקפיד על ההנחיות הנהוגות, וחשוב מאוד להמשיך בכל שיגרת טיפול קודמת (מתן תרופות, ביצוע בדיקות, מעקבים, קשר ישיר מול הרופא המטפל), להיות ער לכל תסמין נשימתי או חום ולפנות לעזרה רפואית.

ניתן להתייעץ באופן אישי מול הגורם הרפואי המטפל בכל שאלה שמתעוררת (צורך להגיע למרפאה, ביצוע בדיקה, טיפול כזה או אחר). אין להסס גם בימים אלו, אלא לפנות לשירותי רפואה על מנת שלא להחמיץ אבחנה של תחלואה משמעותית שאינה קשורה לקורונה. החשש לפנות לגורם רפואי מביא לא אחת לאיחור באבחנה, ומחלות שהיו יכולות להיות מטופלות בקלות רבה מסתבכות מאוד [30]. בזמן זה, יש להקפיד על כללי בטיחות בבית, יש לדאוג להעסיק את הילדים, תוך שמירה על תזונה בריאה ופעילות ספורטיבית במסגרת המגבלות. זמני המסך המומלצים על ידי איגודי רופאי הילדים הם שעתיים ביום - הגבלה שככל הנראה לא ניתן לעמוד בה בימים אלה, אך ניתן לווסתה לזמנים נכונים, למינון טוב ולתוכן מעשיר. זה הזמן לחזק את הקשר המשפחתי, לשתף, לדבר, לתמוך, לקיים הוויי משפחתי, ולגייס את הילדים למען המבוגרים שבינינו. חשוב מאוד לשמור על שיגרת יום ושיגרת שינה. שמירה על שיגרה שכזו היא מרכיב חשוב באורח חיים בריא, אשר גם מפחיתה חרדה.

לסיכום

יש לזכור בזהירות המתבקשת, שבקרב ילדים, התחלואה מנגיף הקורונה היא קלה, והקפדה על הכללים, בעיקר בקרב אלו עם תחלואה נלווית, אמורה להספיק במרבית החולים. אף במגבלות הבידוד שנכפו עלינו יש לדאוג לשמור על שיגרת יום ולילה ולנהל אורח חיים בריא. יש צורך להיות ערניים לכל קושי גופני או רגשי שחווה הילד או הילדה לנוכח המצב המיוחד. חשוב להקפיד שבכל שאלה רפואית שאינה קשורה לקורונה, אסור להסס ויש לפנות באופן מיידי לגורם רפואי כדי לקבל מענה מתאים.

מחבר מכותב: רז סומך
מחלקת ילדים א'
השירות לאימונולוגיה ילדים
בית החולים אדמונד ולילי ספרא
מרכז רפואי שיבא תל השומר
הפקולטה לרפואה סאקלר
אוניברסיטת תל-אביב
טלפון: 03-5303477
פקס: 03-5302557
דוא"ל: Raz.Somech@sheba.health.gov.il

ביבליוגרפיה

1. *Lu R, Zhao X, Li J* & al, Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):565-574.
2. *Zhu N, Zhang D, Wang W* & al, A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727-33.
3. *Fauci AS, Lane HC & Redfield RR*, Covid-19—Navigating the uncharted. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1268-1269. doi: 10.1056/NEJMe2002387. [Epub ahead of print]
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report - 73. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
5. Nature. Coronavirus latest: China study suggests children are as likely to be infected as adults. https://www.nature.com/articles/d41586-020-00154-w.
6. *Chen N, Zhou M, Dong X* & al, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
7. *Li Q, Guan X, Wu P* & al, Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
8. *Liu W, Zhang Q, Chen J* & al, Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med 2020; 382:1370-1371. https://doi.org/10.1056/NEJMc2003717.
9. *Dong Y, Mo X, Hu Y* & al, Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics 2020 March 16. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702. [Epub ahead of print]
10. *Lu X, Zhang L, Du H* & al, SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print]
11. *Zheng F, Liao C, Fan QH* & al, Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. Curr Med Sci. 2020, Mar 24. https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6. [Epub ahead of print]
12. https://www.infovac.fr/docman-marc/public/covid-19/1672-clinical-manifestations-of-covid-19-in-children/file.
13. *Henry BM, Lippi G & Plebani M,* Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0272. [Epub ahead of print]
14. *Zeng L, Xia S, Yuan W* & al, Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to

Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020 Mar 26: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878. [Epub ahead of print].

15. *Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA* & al, Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. J Perinatol. 2020 April 10. [Epub ahead of print]

16. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 6 April 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4.

17. *Tagarro A, Epalza C, Santos M* & al, Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. JAMA pediatr. 2020 April 8. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346. [Epub ahead of print]

18. Italian National Institute of Health. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy, 09 Mar 2020 [Internet]. Rome (Italy): Italian National Institute of Health; 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Infografica_09marzo.pdf/.

19. *Cai J, Xu J, Lin D* & al, A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020 Feb 28. pii: ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198. [Epub ahead of print]

20. *Xu Y, Li X, Zhu B* & al, Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nature Medicine 2020 March 13. https://www.nature.com/articles/s41591-020-0817-4. [Epub ahead of print]

21. *Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H* & al, Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. World J Pediatr 2020 March 19. https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4. [Epub ahead of print]

22. *Pathak EB, Salemi JL, Sobers N* & al, COVID-19 in Children in the United States: Intensive Care Admissions, Estimated Total Infected, and Projected Numbers of Severe Pediatric Cases in 2020. J Public Health Manag Pract. 2020 Apr 10. doi: 10.1097/PHH.0000000000001190. [Epub ahead of print]

23. *Golberstien E, Wen H & Miller BF*, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Mental Health for Children and Adolescents. JAMA Pediatr. 2020 April 14. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1456. [Epub ahead of print]

24. *Jiao WY, Wang LN, Liu J* & al, Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. J Pediatr. 2020 Apr 2. pii: S0022-3476(20)30336-X. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013. [Epub ahead of print]

25. *Brodin P*, Why is COVID-19 so mild in children? Acta Paediatrica 2020 March 25. https://doi.org/10.1111/apa.15271. [Epub ahead of print]

26. *D'antigal L*, Liver Transplantation. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. 2020 March 20. doi:10.1002/lt.25756. [Epub ahead of print]

27. *Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A* & al, Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a paediatric transplant and haemato-oncology centre embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. Bone Marrow Transplantation. 2020 [In Press].

28. INARC COVID-19 Study Case Mix Programme Database; INARC report on COVID-19 in critical care 04-April-2020.

29. *Bouffet E, Challinor J, Sullivan M* & al, Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. Pediatr Blood Cancer. 2020 Apr 2:e28327. doi: 10.1002/pbc.28327. [Epub ahead of print]

30. *Lazzerini M, Barbi E, Apicella A* & al, Lancet Child Adolesc Health 2020; Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. 2020 April 9. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5. [Epub ahead of print]

31. Ripagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C & al, Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020. May 6. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1

כרוניקה

חומר נוגד נגיפי רנ"א בפיתוח מציג ממצאים מבטיחים

במרוץ לפיתוח חומרים נוגדי נגיפים, בעיקר לנגיפי רנ"א, נמצא בפיתוח חומר שהציג בעבר פעילות נוגדת לנגיפי שפעת ואבולה. החומר הוא אנאלוג של ריבונוקלאוזיד, ביתא־ס־א־הידרוקסיציטידין.

שיהאן וחב' ניסו חומר זה בעיכוב נגיפי קורונה, כולל הקורונה החדש. החומר נמצא פעיל נגד נגיפים אלה בתרביות תאי אפיתל מערכת הנשימה של אדם. בניסויים בעכברים בנגיפי קורונה אחרים, נמצא כי טיפול מוקדם בחיות מודבקות, הפחית את התרבות הנגיף ואת הנזק לריאות. מבחינת מנגנון הפעולה, החומר נכנס לתוך רנ"א של הנגיף, ומשרה מוטציות המובילות לטעויות הכפלה ותרגום שאינן מאפשרות התרבות (Sci Transl Med 2020; 12: eabb5883).

איתן ישראלי

הרפואה • כרך 159 • חוב' 5 • מאי 2020

השלכות התפרצות נגיף הקורונה על בריאות הנפש

לאה שלף[1]
גיל זלצמן[2]

[1]מערך הפסיכולוגיה בחיל האוויר*
[2]המרכז לבריאות הנפש גהה ומחלקת יום לנוער, כללית; הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב ; המועצה הלאומית למניעת אובדנות

* המחברת הראשונה היא עובדת סוציאלית וחוקרת עצמאית.

תקציר

התפשטות מגפות ומוות המוני בעקבותיהן, מוכרים משחר האנושות. כך לדוגמה, מגפת הטיפוס, אבעבועות שחורות ומגפת הדבר. בתחילת המאה הקודמת התפרצה השפעת הספרדית ובסוף שנות ה־60 מגפת האיידס (HIV). מאז תחילת המאה הנוכחית, מספר מגפות התפרצו והתפשטו באזורים שונים בעולם. נגיף ה־Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), שפעת העופות ושפעת החזירים. בשנת 2014, התפרץ נגיף האבולה (Ebola virus disease) ובשנת 2015 התפרץ נגיף הזיקה (Zika virus) והיו מגפות נוספות. מגפות מחוללות טלטלה ויש להן השלכות בכל תחומי החיים. כל מגיפה בתורה גובה מחיר במספרים בלתי נתפשים של אבדות בנפש. מגפת האיידס, לדוגמה, קטלה עד כה על פי אומדנים שונים כ־30 מיליון בני אדם.

בסוף 2019 התפרץ בסין נגיף קורונה (COVID-19) והתפשט לרוב חלקי העולם. השלכות התפרצות הנגיף, משותפות למדינות רבות, בין היתר בשל חוסר הודאות לגבי אופן ההדבקה, אפשרויות הטיפול, היעדר חיסון ושיעורי תמותה גבוהים. מטבע הדברים, הגנה פיסית בעת הזו היא בראש סדר העדיפויות. אולם התמודדות עם ההשלכות על בריאות הנפש חשובה לא פחות, ועשויות להיות להן השלכות שליליות ארוכות טווח.

מילת מפתח קורונה; מגיפה; דיכאון; חרדה; אובדנות; פוסט טראומה (דחק בתר חבלתי).

key words: Corona; Epidemic; Depression; Anxiety; Suicidality; Post-trauma.

הקדמה

מחקרים בעקבות התפרצות נגיפית מציגים מגוון רחב של השלכות על בריאות הנפש. במספר מחקרים מתואר כי אנשים עשויים לחוות פחד מלחלות ולמות [2,1]. במחקר אחר מתוארות תחושות של חוסר אונים וסטיגמה המתלווה לאלה שחלו [3]. במחקר נוסף נמצא קשר בין תחלואה פסיכיאטרית משמעותית ובין גיל צעיר יותר, כאשר יש רמה גבוהה של האשמה העצמית בנוגע להדבקה [4]. באחד המחקרים נמצאה אף עדות לקשר האפשרי בין SARS לבין הפרעות במצב הרוח [5]. במחקר נוסף נמצא קשר בין SARS ובין שיעורי התאבדות בקרב קשישים, שיעורים אשר באו לידי ביטוי עד כארבע שנים לאחר התפרצות המגפה [6].

תסמיני דיכאון, חרדה ופוסט טראומה הם נפוצים יותר ונמצאו במספר מחקרים עדכניים [8,7] וכן בעקבות התפרצות SARS [10,9]. למרות שתסמיני דיכאון הם השכיחים ביותר, תסמינים בתר חבלתיים (פוסט טראומתיים) עמידים יותר, ונמצאו במחלימים גם לאחר מספר שנים משחרורם מבית חולים [11].

מטרתו של המאמר הנוכחי לסקור את הספרות המקצועית אודות השלכות נגיף קורונה על בריאות הנפש, כפי שהתפרסם זה מכבר בספרות הבינלאומית. עם זאת, בשל מיעוט המחקרים, ייסקרו מחקרים נוספים העוסקים בהשלכות התפרצות נגיפית על בריאות הנפש.

דיכאון, חרדה והפרעת דחק בתר חבלתית (פוסט טראומה)

בעקבות COVID-19, תסמיני דיכאון, חרדה ודחק בתר חבלתי נמצאו במספר מחקרים עדכניים שכולם התבצעו בסין. במחקר ראשון, בקרב 4,872 נכללים מ־31 מחוזות בסין (mean age 32.3±10.0 years; ranged 18-85), נבדקה שכיחות של תסמיני דיכאון, חרדה ושילוב של תסמיני דיכאון וחרדה [7]. במחקר נמצא, כי השכיחות הגבוהה ביותר הייתה של תסמיני דיכאון (דיכאון, 48.3%; חרדה, 22.6%; ותסמינים משולבים של דיכאון וחרדה 19.4%). המחברים מציינים במחקרם, כי שיעורי תסמינים אלה דומים לממצאי מחקרים קודמים בעקבות רעידת אדמה, התפרצות אבולה ו־SARS [7].

מחקר שני, אשר כלל 1,210 נשאלים מ־194 מחוזות בסין, התבצע בין ה־31 בינואר ל־2 בפברואר 2020. במחקר נבדקו משתנים דמוגרפיים, תסמינים גופניים במהלך הימים האחרונים, היסטוריה של קשר עם בני משפחה וחברים, רמת הידע לגבי נגיף הקורונה, רמת חרדה, אמצעי זהירות ומידע נוסף הנדרש ביחס לנגיף. מטרת המחקר הייתה להבין טוב יותר את השכיחות של חרדה, דיכאון ותסמיני הדחק בשלב הראשוני להתפרצות הנגיף. במחקר

השתמשו בשני מדדים להערכת התסמינים הנפשיים. תפיסה סובייקטיבית של האירוע ושל המצב הבריאותי (Impact of Event Scale–Revised; IES-R), ותסמיני דיכאון וחרדה (Anxiety and Stress Scale- DASS-21). תוצאות המחקר הראו, כי מחצית (53.8%) מהנבדקים תפסו את התפרצות הנגיף כמתונה או חמורה; 16.5% דיווחו על תסמיני דיכאון בינוני עד קשה; 28.8% דיווחו על תסמיני חרדה בינוניים עד קשים; ו־8.1% דיווחו על רמות דחק בינוניות עד חמורות. מרבית הנשאלים (84.7%) בילו 24-20 שעות ביום בבית והביעו דאגה לבני משפחתם שנדבקו בנגיף (75.2%). בנוסף, רובם דיווחו כי היו מרוצים עם היקף המידע הזמין שהיה ברשותם אודות המחלה (75.1%). מגדר נשי, סטודנטים, תסמינים גופניים ספציפיים (כמו אלרגיות, סחרחורת) ותפיסת המצב הבריאותי כירוד (בהשוואה לאנשים אשר תפסו את המצב הבריאותי כטוב מאוד או אפילו כטוב), היו קשורים באופן מובהק לרמות גבוהות יותר של דיכאון, חרדה ודחק. מידע בריאותי עדכני, מדויק ספציפי שנמסר (כגון אמצעי טיפול או מצב התפרצות באזור מסוים) ואמצעי זהירות ספציפיים שנמסרו (כגון הוראות על היגיינת ידיים, חבישת מסכה) היו קשורים לרמות נמוכות יותר של תסמינים. עוד נמצא במחקר, כי כאשר חוו הנבדקים תסמינים גופניים של צמרמורות, אלרגיות, שיעול, סחרחורת, וכאבי גרון, הם היו קשורים באופן מובהק לרמה גבוהה של דיכאון, חרדה ותסמיני דחק [8].

מחקר נוסף עדכני, שבו הוכללו 4,607 אזרחים (3,342 נשים, 72.5%) מ־31 אזורים בסין (גיל ממוצע – 23.71 שנים, סטיית תקן־7.29), נבדקה בריאות כללית (General Health Questionnaire-GHQ), תפיסת האירוע והמצב הבריאותי (IES-R) ותחושת שליטה עצמית [12]. תוצאות הרגרסיה ההיררכית הראו כי לאחר בקרה על משתנים דמוגרפיים, בעוד שהחומרה הנתפסת את המצב הייתה קשורה באופן שלילי לתסמינים נפשיים, השליטה העצמית הייתה קשורה באופן חיובי להיחלשות המצוקה.

ממצאי המחקרים שהוצגו לעיל בעקבות התפרצות קורונה הם ראשוניים ועולים בקנה אחד עם מחקרים אשר מצאו קשר בין תפיסה שלילית של האירוע או המצב הבריאותי (לדוגמה, סיכון נתפס, איום נתפס וכו') ובין תסמינים נפשיים, בעקבות התפרצות ה־SARS [14,13] ובעקבות התפרצות נגיף אבולה [15].

מידת החשיפה לנגיף

צוותים רפואיים מתמודדים עם דילמות ואתגרים נוספים הקשורים לחשיפה גבוהה לנגיפים מדבקים. יחד עם זאת, זה המקום להציג מחקר עדכני שהתבצע בסין ונתוניו נאספו בין 29 בינואר ל3 בפברואר 2020. מטרת המחקר הייתה להעריך את המצב הנפשי וגורמים נלווים בקרב צוות רפואי המטפל בחולי COVID-19. במחקר נכללו 1,257 (מתוך 1,830, 68.7%), עובדי שירותי בריאות מ־34 בתי חולים. מקרב המשתתפים, 813 (64.7%) היו בני 26 עד 40 שנים, ו־964 (76.7%) היו נשים. מבין הנכללים במחקר, 764 (60.8%) היו אחיות ו־493 (39.2%) היו רופאים; 760 (60.5%) עבדו בבתי חולים בוואהאן ו־522 (41.5%) היו עובדי שירותי בריאות. התוצאות העלו, כי מחצית מהנכללים דיווחו על תסמיני דיכאון (634 אנשים, 50.4%). שיעור של 44.6% דיווחו על תסמיני חרדה (560 אנשים), ו־34.0% מהנבדקים דיווחו על נדודי שינה (427 אנשים). על מצוקה נפשית באופן כללי דווחו 71.5% מהנבדקים (899 אנשים). הממצאים המדאיגים ביותר היו בקרב אחיות, נשים, ועובדי שירותי בריאות שעבדו ברמת סיכון גבוהה להדבקות (מחלקות של חולים). אוכלוסיות אלה דיווחו על רמות גבוהות יותר של תסמינים בכל המשתנים הנפשיים שנבדקו דיכאון, חרדה, נדודי שינה ומצוקה נפשית [16].

לא רק חשיפה ישירה לחולים מאומתים קשורה למצב נפשי, אלא גם כאשר קיים חשד לחשיפה. במחקר שנערך בטאיוואן בעת מגפת ה־SARS, גויסו 1,552 נבדקים בבחירה אקראית מתוך ספר הטלפונים. משתני המחקר כללו נתונים כגון חשיפה ל־SARS, מצב בריאותי, מערכות יחסים עם שכנים ושאלון לבדיקת תסמיני דיכאון. הנבדקים השתייכו לשתי קבוצות: קבוצת המחקר כללה נבדקים שהכירו או היו בקרבה לבני משפחה וחברים שנאלצו לשהות בסגר בשל חשד שנחשפו ל־SARS. קבוצת הביקורת כללה נבדקים שלא הייתה להם כל היכרות או שלא היו חשופים לבני משפחה שנחשדו כחולים ב־SARS. ממצאי המחקר הראו כי בקבוצת המחקר רמת הדיכאון הייתה גבוה יותר [9].

במחקר נוסף בקרב 549 אנשי צוות רפואי בתי חולים בבייג'ין סין נמצא כי למידת החשיפה ל־SARS, השלכות לטווח ארוך. בעת התפרצות SARS, 10% מהנבדקים חוו רמות גבוהות של תסמיני דחק בתר חבלתי (פוסט טראומטי – PTSD), אך אלה כללו עובדים שהיו בסגר או עבדו במחלקות עם חולים. חשיפה לחולים מאומתים הגבירה פי 2-3 את הסיכון לתסמיני דחק בתר חבלתי בהשוואה לאלה שלא נחשפו. יתרה מכך, מתוך אלה שנמצאו עם רמות גבוהות של תסמיני דחק בתר חבלתי (פוסט טראומטי) בעת התפרצות הנגיף, 40% (*n* = 55) מהם סבלו מתסמינים אלה כעבור שלוש שנים [17].

השלכות נפשיות על מחלימים

קיים מגוון רחב יותר של עדויות אודות ההשלכות על מצב נפשי אם כי גם הן ספורות. לדוגמה, במאמר סקירה רטרוספקטיבית שבוצע בקרב 40 מטופלים שאושפזו בחשד ל־MERS בשנת 2015, 30 היו חיוביים ושישה נפטרו במהלך האשפוז. רק 3 מקרב כלל המאושפזים (8.8%) דווחו כי היה להם רקע פסיכיאטרי קודם. מהממצאים עולה, כי מקרב 24 חולים שהבריאו, 17 (70.8%) הציגו תסמינים פסיכיאטריים ו־10 (41.7%) קיבלו אבחנה פסיכיאטרית ותרופות במהלך שהותם בבית החולים, זאת בהשוואה לאלה שאושפזו אך לא נמצאו חולים. מתוך 17 החולים שהציגו תסמינים פסיכיאטריים, 53.0% דווחו על מתח 41.2% (*n* = 9) התלוננו על נדודי שינה 29.4% (*n* = 7), על מצב רוח דיכאוני (*n* = 5), השאר הציגו תסמינים של דיסאוריינטציה, קשיי זיכרון, הזיות שמיעה והתפרצויות

אגרסיביות [2].

במחקר בהונג קונג בעקבות התפרצות SARS דווח, כי 35% (מתוך 180 נבדקים) מקרב אלה שאושפזו עקב מחלה והחלימו, חוו רמות בינוניות עד חמורות של חרדה ודיכאון [18]. במחקר אחר בקרב 286 מחלימים ממחלת ה־SARS, שיעור תסמיני דיכאון חרדה ותסמונת דחק בתר חבלתית (PTSD) היה 16.4%, 10.1% ו־9.79%, בהתאמה [19].

נוכחות תסמיני דחק בתר חבלתי נמצאה בקרב מחלימים בטווח זמן שנע בין חודש לארבע שנים ויותר. במחקר אחד נמצא, כי בקרב 35% (*n* = 180) מחלימי SARS נמצאו תסמינים של חרדה ודיכאון חודש לאחר ההחלמה [18]. ממצאים אלה נתמכים בתוצאות של מספר מחקרים ממקומות שונים בעולם. במחקר שנערך בהונג קונג בקרב 195 מחלימים חודש לאחר השחרור, 18%–10% מהמחלימים דיווחו על תסמינים הקשורים לתסמונת דחק בתר חבלתית (PTDS) [20]. במחקר אחר אף הוא מהונג קונג, בקרב 4% (*n* = 131) נמצאו תסמיני PTSD לאחר חודש ובקרב 5% נמצאו תסמינים לאחר שלושה חודשים מיום השחרור [21]. בסינגפור, ממצאי מחקר מצביעים על נוכחו תסמיני PTSD בקרב 41.7% (*n* = 63) מהנבדקים, שלושה חודשים לאחר השחרור מבית חולים [22]. במחקר נוסף מהונג קונג נמצא כי 64% מהמחלימים (*n* = 175) סבלו מתסמינים פסיכיאטריים שנה לאחר החלמתם מ־SARS [23]. במחקר בסין נמצא כי מבין 68 הנבדקים, 30 (44.1%) ענו לקריטריונים של PTSD גם ארבע שנים לאחר ששוחררו מבית החולים [24].

בהונג קונג 58.9% (*n* = 90) מהמחלימים קיבלו אבחנה פסיכיאטרית לפי DSM-IV אחרי SARS, 33.3% היו עם אבחנה גם לאחר 30 חודשים מההתפרצות. רבע מהמחלימים סבלו מהפרעת דחק פוסט־טראומטית (PTSD), ו־15.6% סבלו מהפרעות דיכאון. [25]. במחקר נוסף נמצא, כי הפרעות פסיכיאטריות ועייפות כרונית היו שכיחות בקרב ניצולי SARS גם שלוש שנים לאחר שהחלימו [11].

השלכות המגיפה על מטופלים הסובלים מהפרעות פסיכיאטריות

אסונות באופן לא פרופורציונאלי פוגעים באוכלוסיות חלשות כגון חולים פסיכיאטריים. בעקבות מגפת COVID-19, הסיכון של חולים פסיכיאטריים לחלות במחלת קורונה הוא גבוה יותר מכלל האוכלוסייה הרגילה [26]. שלל סיבות עשויות לתרום לכך: שיעור מעשנים גבוה, חוסר יציבות של מגורים ושמירה על היגיינה ירודה, תמיכה חברתית חסרה, רמת חרדה שעולה עקב המחלה ומגבירה תסמיני דיכאון שכבר נוכחים והיעדר כיסוי רפואי כתוצאה מהפסקת עבודה, בשל סגר או בידוד [27,26]. בסין, לדוגמה, עם פרוץ מגפת הקורונה, 300 חולים פסיכיאטריים ששהו בבתי חולים פסיכיאטריים חלו במחלה גם עקב תנאי מחייה ירודים בבתי החולים [26]. חולים פסיכיאטריים החולים בקורונה מתמודדים עם סטיגמה כפולה: זו של מחלת הנפש וזו של קורונה, עובדה המגבירה את המצוקה הנפשית. יתרה מכך, מבוגרים עם אנמנזה פסיכיאטרית עשויים לחוות מצוקה נוספת עקב התפרצות COVID-19, עם הגעתם לבתי החולים בשל תסמינים גופניים, זאת מאחר שרוב אנשי הבריאות העובדים ביחידות בידוד ובבתי חולים אינם בעלי הכשרה מתאימה לתת להם טיפול נפשי [29,28].

חוסן נפשי

במחקר שנערך בהונג קונג בקרב 997 מחלימים מ־SARS, נבדקו מסלולי תפקוד פסיכולוגי בשלוש נקודות זמן, 6, 12 ו־18 חודשים לאחר שסיימו את האשפוז חולים שהחלימו. במחקר נמצא, כי פרט לקבוצה הכרונית (decrements in functioning), בשלוש קבוצות השוואה [תפקוד מושהה (delayed), התאוששות (recovery) וחוסן (resilience)], מצב הבריאות הגופנית היה טוב. עם זאת, מחלימים מקבוצת חוסן ואחריה קבוצת המתאוששים, דווחו על תמיכה חברתית גדולה יותר ורמה נמוכה יותר של דאגות הקשורות ל־SARS בהשוואה לכרוניים ולתפקוד המושהה [30]. באופן כללי, השכיחות בקרב אנשים שנחשפו לאובדן או לאירוע בעל פוטנציאל טראומתי ונוטים לחוות הגבלה תפקודית כרונית או הפרעה בתר חבלתית נעה בין 10%–5% [31]. נמצא במחקר, כי בהשוואה לפסיכופתולוגיה, שכיחות החוסן היא גבוהה הרבה יותר. במחקר אחד בקרב הורים ובן זוג שכולים ובני זוג המטופלים בחולה כרוני נמצא כי שכיחות תחושת חוסן (36%) נותרה בטווח שנצפה בעבר במדינות המערב לאירועי לחץ קיצוניים ביותר [32]. תמיכה נוספת לכך נמצא במחקר המדווח כי רוב האנשים הנחשפים לטראומה מראים חוסן פסיכולוגי [33]. עם זאת, במקרי רמות קיצוניות של חשיפה לדחק, שכיחות הפסיכופתולוגיה גבוהה יותר באופן מובהק. בהתאם שכיחות החוסן נמוכה יותר. יחד עם זאת, נתונים אפידמיולוגיים שנאספו בעיר ניו יורק בעקבות פיגוע הטרור ב־11 בספטמבר הצביעו על כך שבקרב אנשים עם רמות חשיפה קיצוניות לאירוע (לדוגמה, נפצעו במהלך הפיגוע), לשליש היו אכן רמות גבוהות של פסיכופתולוגיה. עם זאת, באותו מדגם, כ־35% נמצאו עם רמת חוסן גבוהה [35,34].

אחד המרכיבים הנכללים בחוסן נפשי הוא התפיסה סובייקטיבית, מרכיב זה רלוונטי באירועי דחק כגון התפרצות נגיפית. המחקר הבא ממחיש רעיון זה. במחקר שבו לקחו חלק 193 מתנדבים בריאים, בני 21–55 שנים, הוערך הסגנון הרגשי. סגנון רגשי חיובי (positive emotional style-PES) התאפיין בשמחה, בחיות וברוגע. סגנון רגשי שלילי (negative emotional style-NES) התאפיין בחרדה, בעוינות ובדיכאון. בנוסף נבחנו נטיות קוגניטיביות וחברתיות ומצב בריאותי. לאחר מילוי השאלון, נחשפו הנבדקים באמצעות טיפות אף לנגיף נזלת או שפעת, ונמצאו במעקב אחר הופעת תסמינים אובייקטיביים של מחלה או תסמינים שדווחו על ידי הנכללים עצמם [36]. הממצאים הצביעו על כך, כי אלה בעלי הגישה החיובית, היו בסיכון נמוך יותר להתפתחות מחלה בדרכי הנשימה העליונות, כפי שהוגדרו על ידי החוקרים כקריטריונים אובייקטיביים. הנבדקים אף דיווחו על פחות תסמינים מהצפוי. קשר זה לא היה תלוי במשתנים נוספים שנבדקו

(כגון, נוגדן סגולי לנגיף, סוג הנגיף, גיל, מין, השכלה, גזע, מסת גוף או אפילו גישה שלילית). הממצאים הללו גם לא הראו תלות באופטימיות, בהערכה העצמית, במטרה ובדווח העצמי של מצבם הבריאותי. המסקנה העיקרית של החוקרים הייתה כי גישה חיובית עשויה למלא תפקיד חשוב ביותר בבריאות הפיסית, בשיעור גבוה יותר מכפי שסברו בעבר [36].

בספרות קיים תיעוד לגבי הקשר בין תפיסה סובייקטיבית של רמת הסיכון לבין התפתחות תסמינים בתר חבלתיים ואף התפתחות של הפרעת דחק בתר חבלתית (פוסט טראומטית). במספר מחקרים נמצא, כי התפיסה הסובייקטיבית מושפעת מהיעדר היכרות עם המחלה ועם תחושה של חוסר שליטה [38,37]. שליטה עצמית היא גורם חוסן נוסף. באחד המחקרים העדכניים ביותר שהתפרסם זה עתה סביב התפרצות נגיף קורונה, נמצא כי שליטה עצמית מיתנה את הקשר בין חומרה נתפסת של המגיפה לבין קשיים נפשיים. ממצאים המחקר מציינים כי בהשוואה לאנשים בעלי שליטה עצמית גבוהה, אנשים בעלי שליטה עצמית נמוכה, פגיעים יותר וזקוקים לתמיכה מקצועית על מנת לשמור על בריאותם הנפשית [12].

אובדן בימי מגיפה

אחד מאירוע חיים השלילים והמלחיצים ביותר הוא מות בן / בת זוג או בן זוג לחיים [39]. מפתיע עד כמה נושא זה כמעט ולא מוזכר במחקרים בעקבות התפרצות מגפת ה־SARS, הזיקה או האבולה. ייתכן שההסבר נעוץ בכך שרוב האנשים לאחר חוויית אובדן מגלים חוסן כפי שציינו לעיל. תמיכה לכך נמצא במחקרים שנעשו בקרב בני זוג שכולים [40,33]. במחקר אחד נמצא כי על אף שבין 10%־20% מאלה שהתאלמנו ממשיכים לסבול ממצוקה ומדיכאון כרוני במשך שנים, רבים מאלה שחוו שכול מבטאים תגובות צער קצרות מועד ומצליחים להראות חזרה מהירה יחסית לתפקוד שהיה לפני השכול [39,32]. במחקר שנערך בקנדה [32], הורחבה היריעה של מחקרים קודמים בנושא התמודדות עם אובדן, על ידי השוואה בין קבוצת מחקר של אנשים שכולים בהשוואה לקבוצת בקרה שאינה שכולה. במחקר עלה, כי מעט יותר ממחצית מההורים ובני הזוג השכולים הוכיחו תפקוד בריא ולא נבדלו באופן משמעותי מקבוצת השוואה תואמת של מבוגרים נשואים, אף לאחר שהוערכו ארבעה חודשים ו־18 חודשים לאחר האובדן [32].

מגבלות הסקירה הנוכחית

הסקירה הנוכחית מתבססת על מיעוט מחקרים שהתפרסמו עד כה, רובם מאמרים תיאוריים ומאמרי דעה. מגבלה נוספת היא העובדה, שהמחקרים האמפיריים שפורסמו התבססו רובם ככולם על האוכלוסייה הסינית. כך שמלבד שוני תרבותי, התפרצות COVID-19 היא מגיפה שנייה אשר מכה בהם וייתכן שקיים אפקט מצטבר.

לסיכום

בסקירה הנוכחית, אנו דנים בהשלכות מחלת קורונה על המצב הנפשי. מהמחקרים העדכניים שנסקרו בנוסף לעדויות העולות ממחקרים בעבר, בעיקר בעקבות התפרצות ה־SARS, נמצאו קשרים המצביעים על מצוקה נפשית ותחלואה פסיכיאטרית כגון דיכאון, חרדה, ותסמינים בתר חבלתיים אף מספר שנים לאחר חלוף איום הנגיף. מכאן, שעל קברניטי ניהול המגיפה ומשרד הבריאות לתת את הדעת על השלכות אלה. כך, במקביל לטיפול במגיפה על היבטיה הגופניים, חשוב לטפל ככל הניתן בהשלכות הנפשיות. קשיים נפשיים מצריכים טיפול והתייחסות ממושכים, זמן רב לאחר שמסתיים הטיפול הרפואי הפיסי במגיפה.

מחבר מכותב: גיל זלצמן
המרכז לבריאות הנפש גהה
רח' הלסינקי 1, פתח תקווה 4910002
דוא"ל: zalsman@tauex.tau.ac.il

ביבליוגרפיה

1. *Rubin GJ, Potts HWW, & Michie S.* The impact of communications about swine flu (influenza A H1N1v) on public responses to the outbreak: results from 36 national telephone surveys in the UK. Health Technol Assess, 2010;14:183-266. https://doi.org/10.3310/hta14340-03.
2. *Kim HC, Yoo SY, Lee BH, et al.* Psychiatric findings in suspected and confirmed middle east respiratory syndrome patients quarantined in hospital: a retrospective chart analysis. Psychiatry Investig, 2018;15:355. https://doi.org/10.30773/pi.2017.10.25.1.
3. *Hall RC, & Chapman MJ.* The 1995 Kikwit Ebola outbreak: lessons hospitals and physicians can apply to future viral epidemics. Gen Hosp Psychiatry, 2008;30:446-452. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.05.003.
4. *Sim K, Chan YH, Chong PN, et al.* Psychosocial and coping responses within the community health care setting towards a national outbreak of an infectious disease. J Psychosom Res, 2010;68:195-202. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.04.004.

5. *Okusaga O, Yolken RH, Langenberg P, et al.* Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. J Affect Disord, 2011;130:220-225. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.029.

6. *Chan SMS, Chiu FKH, Lam CWL, et al.* Elderly suicide and the 2003 SARS epidemic in Hong Kong. Int J Geriatr Psychiatry, 2006;21:113-118. https://doi.org/10.1002/gps.1432.

7. *Gao J, Zheng P, Jia Y, et al.* Mental Health Problems and Social Media Exposure During COVID-19 Outbreak. 2020. Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3541120 or https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3541120.

8. *Wang C, Pan R, Wan X, et al.* (2020). Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. Int J Environ Res Public Health, 2020;17:1729. https://doi.org/10.3390/ijerph17051729.

9. *Ko CH, Yen CF, Yen JY, et al.* Psychosocial impact among the public of the severe acute respiratory syndrome epidemic in Taiwan. Psychiatry Clin Neurosci, 2006;60:397-403. doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01522.x.

10. *Yu HYR, Ho SC, So KFE, et al.* The psychological burden experienced by Hong Kong midlife women during the SARS epidemic. Stress Health, 2005;1:177-184. https://doi.org/10.1002/smi.1051.

11. *Wing YK, & Leung CM.* Mental health impact of severe acute respiratory syndrome: a prospective study. Hong Kong Med J, 2012;8:24-27.

12. *Li JB, Yang A, Dou K, et al.* Self-control moderates the association between perceived severity of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) and mental health problems among the Chinese public. [Internet]. PsyArXiv; 2020. Available from: psyarxiv.com/2xadq.

13. *Cheng SKW, Chong GHC, Chang SSY, et al.* Adjustment to severe acute respiratory syndrome (SARS): Roles of appraisal and post-traumatic growth. Psychol Health, 2006;21:301-317. doi:10.1080/14768320500286450.

14. *Vartti AM, Oenema A, Schreck M, et al.* SARS Knowledge, Perceptions, and Behaviors: a Comparison between Finns and the Dutch during the SARS Outbreak in 2003. Int J Behav Med, 2009;16:41-48. doi:10.1007/s12529-008-9004-6.

15. *Yang JZ, & Chu HR.* Who is afraid of the Ebola outbreak? The influence of discrete emotions on risk perception. J Risk Res, 2018;21:834-853. doi:10.1080/13669877.2016.1247378.

16. *Lai J, Ma S, Wang Y, et al.* Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA Network Open, 2020;3:e203976-e203976.

17. *Wu P, Fang Y, Guan Z, et al.* The psychological impact of the SARS epidemic on hospital employees in China: exposure, risk perception, and altruistic acceptance of risk. Can J Psychiatry, 2009;54:302-311. https://doi.org/10.1177/070674370905400504.

18. *Cheng SK, Wong CW, Tsang J, et al.* Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Psychol Med, 2004;34:1187–1195. https://doi.org/10.1017/S0033291704002272.

19] *Fang Y, Zhe D, Shuran L.* Survey on Mental Status of Subjects Recovered from SARS. Chin Ment Health J, 2004;18:675–677.

19. *Wu KK, Chan SK, & Ma TM.* Posttraumatic stress, anxiety, and depression in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). J Trauma Stress, 2005;18:39-42. https://doi.org/10.1002/jts.20004.

20. *Wu KK, Chan SK, & Ma TM.* Posttraumatic stress after SARS. Emerg Infect Dis, 2005;11:1297. doi: 10.3201/eid1108.041083.

21. *Kwek SK, Chew WM, Ong KC, et al.* Quality of life and psychological status in survivors of severe acute respiratory syndrome at 3 months postdischarge. J Psychosom Res, 2006;60:513-519. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.08.020.

22. *Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, et al.* Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. Can J Psychiatry, 2007;52:233-240. https://doi.org/10.1177/070674370705200405.

23. *Hong X, Currier GW, Zhao X, et al.* Posttraumatic stress disorder in convalescent severe acute respiratory syndrome patients: a 4-year follow-up study. Gen Hosp Psychiatry, 2009;31:546-554 https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.06.008.

24. *Mak IWC, Chu CM, Pan PC, et al.* Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. Gen Hosp Psychiatry, 2009;31:318-326. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.03.001.

25. *Xiang YT, Zhao YJ, Liu ZH, et al.* The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. Int J Biol Sci, 2020b;16:1741-1744. 1 :(10)16doi: 10.7150/ijbs.45072.

26. *Druss BG.* Addressing the COVID-19 Pandemic in Populations with Serious Mental Illness. JAMA psychiatry.2020 . doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0894.

27. *Lima CKT, de Medeiros Carvalho PM, Lima IDAS, et al.* The Emotional Impact Of Coronavirus 2019-Ncov (New Coronavirus Disease). Psychiatry Res, 2020.112915. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112915.

28. *Xiang YT, Yang Y, Li W, et al.* Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. Lancet Psychiatry. 2020a;7:228-229. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8.

29. *Bonanno GA, Ho SM, Chan JC, et al*, Psychological resilience and dysfunction among hospitalized survivors of the SARS epidemic in Hong Kong: a latent class approach. Health Psychol, 2008;27:659. doi:10.1037/0278-6133.27.5.659.

30. *Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, et al*. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: A meta-analysis. Psychol Bull, 2003;129:52–71. https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.1.52.

31. *Bonanno GA, Moskowitz JT, Papa A, et al*. Resilience to loss in bereaved spouses, bereaved parents, and bereaved gay men. J Pers Soc Psychol, 2005;88:827. https://doi.org/10.1037/0022-3514.88.5.827.

32. *Bonanno GA*. Loss, trauma, and human resilience: Have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? Am Psychol, 2004;59:20–28. https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.1.20.

33. *Bonanno GA, Rennicke C, & Dekel S*. Self-enhancement among high-exposure survivors of the September 11th terrorist attack: Resilience or social maladjustment? J Pers Soc Psychol, 2005;88:984–998. doi: 10.1037/0022-3514.88.6.984.

34. *Bonanno GA, Galea S, Bucciarelli A, et al*. (2006). Psychological resilience after disaster: New York City in the aftermath of the September 11th terrorist attack. Psychol Sci, 2006;17:181–186. https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01682.x.

35. *Cohen S, Alper CM, Doyle WJ, et al*. Positive emotional style predicts resistance to illness after experimental exposure to rhinovirus or influenza A virus. Psychosom Med, 2006;68:809-815.10.1097/01 . psy.0000245867.92364.3.

36. *Marshall RD, Bryant RA, Amsel L, et al*. The psychology of ongoing threat: relative risk appraisal, the September 11 attacks, and terrorism-related fears. Am Psychol, 2007;62:304–316.

37. *Schlenger W, Caddell J, Ebert L, et al*. Psychological Reactions to Terrorist Attacks: Findings From the National Study of Americans' Reactions to September 11. JAMA, 2002;288:581-588. doi:10.1001/jama.288.5.581.

38. *Holmes T, & Rahe R*. The social readjustment scale. J Psychosom Res, 1967;11:213–218.

39. *Bonanno GA, & Kaltman S*. The varieties of grief experience. Clin Psychol Rev, 2001;21:705-734. https://doi.org/10.1016/S0272-7358(00)00062-3.

כרוניקה



יעילות מסכה כירורגית ו־N95 בעצירת חלקיקים הנפלטים בשיעול

יעילות של נשמיות ומסכות כירורגיות נבדקת בדרך כלל לכושר ההגנה עבור המשתמש. כידוע יעילות ההגנה של מסכה כירורגית למשתמש היא סביב 50% בעצירת חלקיקים או טיפיות, בעוד שנשמית מסוג N95 עוצרת כ־95%. כל זאת בתנאי שעטיית אמצעים אלה נכונה והאטימה סביב הפנים נבדקת. בזמן מגפת הקורונה עלתה שאלה נוספת, מה יעילות אביזרים אלה בעצירת חלקיקים או טיפיות הנפלטים לסביבה בזמן שיעול או התעטשות. אביזרים אלה מומלצים למטופלים בלוקים במחלות של דרכי הנשימה, החשודים בהדבקה בנגיף קורונה החדש, וגם לציבור כדי להקטין את הפצת הנגיף. קיימים שני סוגים של נשמיות, עם שסתום פליטה או בלעדיו. יש השוגים ומכנים את השסתום "מסנן", בעוד שכל שטח הנשמית הוא מסנן, והשסתום מקל על נשיפת האוויר ומפחית הצטברות אדים על שטח הנשמית ועל משקפיים.

שני הסוגים עומדים בתקן של N95, כלומר, אמורים לעצור מעל 95% מהחלקיקים בטווח קוטר רחב (כולל בקוטר של נגיפים). **הווי** וחב' בדקו בזמנו יעילות פיזור חלקיקים מדגם אדם מאושפז בחדר בידוד, הנמצא בתת לחץ כלפי הסביבה ומספק 16 החלפות אוויר לשעה. דגם האדם נמצא בשכיבה בזווית של 45 מעלות, מכונה ביצעה דימוי של שיעול בשלוש עוצמות פליטת אוויר. הערכת מרחקי הפליטה של חלקיקי עשן בזמן השיעול בוצעה בצילום וידאו בהפרדה גבוהה, ללא מיגון לפנים, עם מיגון מסכה כירורגית, או עם נישמית N95 ללא שסתום (M3 1860, דגם שאושר על ידי NIOSH הן כ־N95 והן כמסכה כירורגית). הממצאים העלו כי מרחקי הפיזור של החלקיקים היו בס"מ – 60 ללא מיגון, 30 עם מסכה כירורגית ו־15 עם N95, לגבי שיעול בעוצמה רגילה. בדימוי של נזק מתון בריאות, מרחק הפיזור קטן ל־55, 27, 14 ס"מ בהתאמה, ובדימוי נזק חמור לריאות, שבו עוצמת הפליטה יורדת משמעותית, מרחקי הפיזור היו 30, 24, 12 ס"מ, בהתאמה. במדידת מרחק הפיזור לצדדים, הערכים היו 0 ללא מיגון, 28 ס"מ עם מסכה ו־15 ס"מ עם נשמית.

ממצאים אלה עולים בקנה אחד עם יעילות אביזרים אלה לעצור חלקיקים בכל כיוון של זרימה, ומדגישים את עדיפות נשמית N95 על פני מסכה כירורגית בהגנה על המשתמש והזולת כאחת. עדיפות זו נובעת הן מיעילות הסינון הגבוהה יותר של נשמיות והן מהתאמתן הטובה יותר לפנים. המחקר המצוטט הוא משנת 2012, אך הוא רלבנטי היום לקבלת החלטות על מתן מיגון לחולים ולאוכלוסייה.

ביבליוגרפיה

PLoS One. 2012; 7(12): e50845.
Published online 2012 Dec 5. doi: 10.1371/journal.pone.0050845

איתן ישראלי

השלכות התפרצות מגיפה זיהומית על המצב הנפשי של הצוות הרפואי

לאה שלף[1]
מרים שיף[2]
גיל זלצמן[3]

1 מערך הפסיכולוגיה בחיל האוויר, צה"ל*
2 בית הספר לעבודה סוציאלית ולרווחה חברתית באוניברסיטה העברית ירושלים; בית הספר לעבודה סוציאלית במערכת הבריאות
3 המרכז לבריאות הנפש גהה ומחלקת יום לנוער, שירותי בריאות כללית; הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב; המועצה הלאומית למניעת אובדנות
*המחברת הראשונה היא עובדת סוציאלית וחוקרת עצמאית.

תקציר

בינואר 2020 הכריז ארגון הבריאות העולמי (WHO) על מצב חירום בינלאומי עקב התפרצות של נגיף קורונה (COVID-19). במארס 2020 הכריז הארגון כי ניתן לאפיין את המגיפה כפנדמיה. בהמשך הכיר ארגון הבריאות העולמי בחשיבות מתן תמיכה לצוותים הרפואיים, מתוך הבנה שקבוצה זו נמצאת תחת עומס ולחץ מרובים.

מטרתו של המאמר הנוכחי היא לבחון את הספרות המקצועית העדכנית שנכתבה עד כה בנוגע להשלכות התפרצות מגפה זיהומית על המצב הנפשי של הצוות הרפואי. ספרות המחקר העדכני שפורסמה עד כה דלה. עם זאת, הספרות הקיימת מספקת עדויות להשלכות קצרות וארוכות טווח של מגפות מסוג זה על המצב הנפשי של הצוות הרפואי. חשיפה ישירה לחולים, סיכויי הידבקות, תפיסה סובייקטיבית שלילית של המצב הבריאותי ושהייה בסגר או בידוד – כל אלה הם גורמי סיכון לתסמינים נפשיים כגון: דיכאון, חרדה והפרעת דחק בתר חבלתית (פוסט טראומה). תחושת שליטה, בעיקר בהיבט אמצעי המיגון ואפשרויות ההדבקה, קבלה אלטרואיסטית של סיכונים הקשורים לעבודה, תמיכה חברתית, לכידות ביחידה הרפואית ותמיכת הממונים – כל אלה הם גורמי מגן.

מילת מפתח קורונה; מגיפה; צוות רפואי; דיכאון; אובדנות; חרדה.

key words: Key words: COVID-19; Epidemic; Medical staff; Depression; Suicide; Anxiety

הקדמה

הצוותים הרפואיים המטפלים בחולים במחלות זיהומיות כדוגמת נגיף קורונה, חשופים להידבקות בנגיף. כך לדוגמה, במחקר שנערך לאחרונה בסין בעקבות התפרצות נגיף קורונה (COVID-19), דווח על כ־3,000 עובדי צוות רפואי אשר נדבקו בנגיף ולפחות 22 שנפטרו כתוצאה ממנו [1]. הגנה פיסית על הצוות הרפואי בעת הזו מעסיקה את מקבלי ההחלטות בארצות המתמודדות עם הנגיף [3,2]. ההשלכות הנפשיות של החשיפה של הצוותים לנגיף, מעסיקה פחות את מקבל ההחלטות, אך לאלה השלכות קצרות וארוכות טווח. במאמר הנוכחי נסקרות ההשלכות הנפשית הידועות עד כה של חשיפת הצוותים לנגיף זיהומי כדוגמת הקורונה, וכן מפורטים גורמי הסיכון וההגנה מפני השלכות אלה.

השלכות קצרות וארוכות טווח על הצוות הרפואי

למגפת הקורונה הנוכחית קדמה מגפת ה־SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), אף היא מאותה משפחת נגיפים, אשר פרצה בשנת 2003 והתפשטה על פני 26 מדינות [4].

נגיף ה־SARS הציב איום ממשי על הצוות הרפואי בכך שהפך אותם לפגיעים להדבקה [5–7]. לדוגמה, במחקר שהתבצע בעיר טורונטו בקנדה, דווח כי למעלה ממחצית הנדבקים ב־SARS היו מקרב הצוות רפואי [9,8]. במחקר נוסף שהתבצע בטורונטו לאחר פרוץ מגפת ה־SARS, מתואר כי בתחילה הובילו את הצוות הרפואי תחושות של אחדות, משימה משותפת ואלטרואיזם. אולם ככל שהצוות נדבק בשיעור גובר והולך, עלו חששות מהטיפול בחולים נגועים ואף דווח על סירוב ממשי שהיווה תקדים לאנשי צוות נוספים [10]. במספר מחקרים נמצא, כי ככל שהצוות הרפואי נמצא ברמת סיכון גבוהה להידבקות (עבדו באופן ישיר עם חולים), כך רמת המצוקה (רמת לחץ נתפס) שלהם – כפי שהתבטאה בתסמינים של חרדה ודיכאון – הייתה גבוהה יותר [11–13].

במחקר איכותני שכלל ראיונות אישיים לאנשי צוות רפואי בבית חולים הר סיני, טורונטו, אשר נעשה במהלך ארבעת השבועות הראשונים להתפרצות ה־SARS נמצא כי 11 מתוך 19 האנשים שנדבקו בנגיף היו אנשי צוות רפואי [6]. משתתפי המחקר דיווחו על פחד, בדידות, שעמום וכעס, וכן דיווחו כי היו מודאגים מהאפשרות שידביקו בני משפחה וחברים. תפיסת הסכנה האישית הוחמרה בשל תחושת אי הוודאות שליוותה את עבודתם. בנוסף, הצוות הרפואי שטיפל באופן ישיר בחולי SARS

דווח על תסמיני דיכאון שהתבטאו בעייפות, בנדודי שינה, בעצבנות ובירידה בתיאבון [6]. ממצא דומה עולה ממחקר שהתבצע בהונג קונג, שבו נערכה השוואה בין קבוצה שכללה צוות רפואי שעבד ביחידה לטיפול ישיר בחולי SARS, לבין קבוצת בקרה שכללה אנשים בריאים [12]. במחקר נבדקה רמת רמת הלחץ הסובייקטיבי הנתפס (Perceived Stress Scale – PSS), אשר נמצא ברמה גבוהה בשתי הקבוצות, ללא הבדלים מובהקים ביניהם. לעומת זאת, הצוות הרפואי שטיפל באופן ישיר בחולי SARS דיווח על יותר תגובות פסיכולוגיות הן חיוביות הן שליליות בהשוואה לקבוצת הבקרה. תגובות חיוביות דווחו על ידי 94% (n = 256) מקבוצת הצוות הרפואי וכללו מודעות להיגיינה (85%), התמקדות בנושאים אקטואליים (77%), אחדות (51%) ומודעות לסכנה (41%). התגובות השליליות כפי שדווחו על ידי 89% מקבוצת הצוותים הרפואיים כללו תגובות של עייפות (71%), דאגה לבריאות (59%) וחשש ממגע חברתי (46%). ממצא מעניין הוא כי אנשי צוות רפואי שהיו בטוחים בשליטה על הדבקה (74%, n = 179) היו עם רמות לחץ נתפס נמוך יותר (p = 0.001) וכן חוו פחות תגובות שליליות (p = 0.004). מסקנות החוקרים היו כי תגובות אדפטיביות ללחץ והשלכות חיוביות של האמון שניתן בשליטה על הדבקה עשויות להוות גורמי מגן [12].

מחקר סקר חתך התבצע בבית חולים כללי בטאיוואן (n = 1,257), בעת שבית החולים הוכרז רשמית כמי שיש לו זיהום מקומי רציני (nosocomial infection). במחקר השתתפו כל צוותי הרפואה שעבדו בבית החולים בעת התפרצות המגיפה. נבדקו התסמינים הפסיכולוגיים והפסיכיאטריים ותפיסה סובייקטיבית את האירוע ואת המצב העצמי, באמצעות שני שאלונים לדיווח עצמי (The Impact of Event Scale– IES; The Chinese Health Questionnaire– CHQ) [5]. בשלב הראשוני להתפרצות כשהנגיף התפשט במהירות, רגשות של פגיעות קיצונית, אי ודאות ואיום על החיים היו הרגשות הדומיננטיים. לאלה התלוו תסמינים סומטיים וקוגניטיביים של חרדה. בשלב ה'תיקון', כאשר הזיהום היה תחת שליטה, ניכרו תסמינים של דיכאון והימנעות. השכיחות המשוערת של תסמינים פסיכיאטריים בקרב הצוות הרפואי, כפי שנמדד על ידי שאלון הבריאות הסיני, הייתה כ־75% – שיעור הגבוה מזה שבאוכלוסייה הכללית בעת התפרצות הנגיף. יתרה מכך, יותר מ־120 אחיות (8.4%) הגישו את התפטרותן. הסיבה הרשמית שהצביעו עליה הייתה הפחד להידבק ולהעביר לאחרים, בעיקר לבני המשפחה [5]. יותר משני שלישים מהנבדקים בטאו תסמינים פסיכיאטריים של חרדה, דאגה, דיכאון, קשיים בינאישיים, וכן תסמינים סומטיים [5]. לעומת זאת, במחקר נמצא כי אנשי צוות רפואי שהיו בבידוד הראו הרבה פחות תסמינים פסיכיאטריים, בניגוד להשערת החוקרים. החוקרים מסבירים את הפער הזה עקב 'תפיסה שגויה של פגיעה', זאת בניגוד לתפיסה רציונאלית של סיכוי מהידבקות אמתית. החוקרים מציינים כי רוב הצוות הרפואי ביטאו תסמיני חרדה עם כניסתם לבידוד.

במחקר נוסף שנבדקו בו ההשלכות הפסיכולוגיות של התפרצות ה־SARS בקרב צוות רפואי בתי החולים בבייג'ינג, סין, נבדק צוות רפואי שנבחר באופן אקראי (n = 549). המטרה הייתה לבחון את רמת החשיפה שלהם ל־SARS וההשלכות על בריאותם הנפשית. הממצאים העלו, כי כ־10% מהנבדקים חוו רמות גבוהות של תסמינים בתר חבלתיים (פוסט טראומתיים). הנבדקים אשר היו חשופים ל־SARS [או שהו בהסגר או עבדו במקום שהוגדר בסיכון גבוה (כמו מחלקות SARS), או שהיו להם חברים או קרובי משפחה שנדבקו ב־SARS], היו בעלי סיכון גבוה פי 2–3 לפתח תסמיני דחק בתר חבלתי, בהשוואה לצוותים שהיו ללא חשיפה ישירה. ככל שהתפיסה הסובייקטיבית של הנבדקים הייתה גבוהה ביחס להימצאותם בסיכון, כך עלתה רמת התסמינים הבתר חבלתיים. מסקנת החוקרים הייתה, כי התפיסה הסובייקטיבית של חומרת האירוע היא משתנה מתווך לתסמינים הנפשיים. אלטרואיזם עשוי לשמש כגורם מגן על הצוות הרפואי מפני השלכות שליליות [14]. בנוסף, החוקרים שבו אל אותם נבדקים שלוש שנים לאחר פרוץ מגפת ה־SARS, ומצאו כי 40% מהם עדיין דווחו על תסמיני דחק בתר חבלתי [14].

במחקר אחר בקרב אחיות ורופאים {177 (27%) ענו על סקר מתוך 661 אנשי צוות רפואי [40 מתוך 113 (35%) רופאים ו־137 (25%) מתוך 544 אחיות]}, ונמצא כי הן רופאים והן רווקים (רופאים או אחיות) היו ביחס סיכון של 1.6 (p = 0.026) למצוקה רגשית (חרדה, דיכאון ו־PTSD) בהשוואה לאחיות ולאנשי צוות נשואים. שיעור של כ־20% מהמשתתפים ענו על קריטריונים שהצביעו על נוכחות הפרעת דחק (PTSD). במחקר זה לא נמצא הבדל משמעותי בין אלו שנחשפו לחולי SARS לאלה שלא נחשפו, או לכאלה שהיו באזורים בעלי סיכון גבוה להידבקות [15]. מה שהסביר את השיעור הגבוה של תסמיני חרדה בקרב הרופאים היה מצב כוננות גבוה ולאורך זמן. בנוסף, במשוב לא פורמלי שהתבצע, נמצא כי רבים מצוותי הרפואה גילו שהעיסוק בציוד מגן ונהלי פיקוח מחמירים על זיהום, הגם שהם מובנים, החמירו את הלחץ בעבודה של הצוות הרפואי [15].

אף במחקר שהתבצע בהונג קונג [12], אשר הוזכר לעיל כתומך בממצאי המחקר האיכותני שהתבצע בבית החולים הר סיני [6], בשיאה של התפרצות ה־SARS, נבדקה רמת הלחץ הנתפס בשתי קבוצות השוואה: צוות רפואי שעבד ברמת סיכון גבוהה לעומת אנשים בריאים. בשני המחקרים [13,9] התוצאות הראו, כי לא היו הבדלים ברמת הלחץ הנתפס בין שתי קבוצות ההשוואה. אולם קבוצת המחקר שעבדה ברמת סיכון גבוהה דיווחה על עייפות, שינה לקויה, דאגה לבריאותם וחשש ממגע חברתי, למרות שהיו מוגנים באמצעים למניעת זיהום [12].

בשיאה של התפרצות SARS, נערכה בשני בתי חולים כללים בהונג קונג השוואה בקרב צוותי רפואה. קבוצת המחקר כללה את אנשי הרפואה שעבדו בסיכון גבוה (יחידות טיפול נשימתי) וקבוצה שנייה הוגדרה ברמת חשיפה נמוכה (לא עם חולים נשימתיים). במחקר נבדקו רמת לחץ נתפס (PSS), תסמיני דיכאון וחרדה (Depression and Anxiety Scale–DASS), וסולם תפיסה סובייקטיבית של אירועים (IES–R). בנוסף, שנה לאחר מכן הוערכו

מחדש הנבדקים. הממצאים הראו כי רמות הלחץ בקבוצה שעבדה עם רמת סיכון גבוהה, היו גבוהות משמעותית מהרמה של קבוצת הביקורת. מסקנת החוקרים הייתה, כי צוות רפואי שהיה בסיכון גבוה להידבק ב־SARS סבל לא רק מלחץ כרוני, אלא גם מרמות גבוהות יותר של דיכאון וחרדה [16].

נמצאו מספר עבודות אשר הצביעו על השלכות נפשיות כאשר צוות הרפואי נמצא בתנאים של סגר או בידוד [2]. ברובן מדווח על השלכות שליליות, ובמיעוטן מדווח גם על השלכות חיוביות. אחת הסיבות לממצאים הסותרים הם בלבול בין שני המושגים: סגר ובידוד [2]. בעוד שסגר הוא הפרדה והגבלת תנועה של אנשים בעלי פוטנציאל חשיפה למחלה מדבקת, על מנת לברר אם הם חולים, הרי שבידוד מתייחס להפרדה של אנשים שאובחנו כחולים [2].

בשני מחקרים דווח על השלכות שליליות ארוכות טווח של סגר על המצב הנפשי של הצוות הרפואי. במחקר אחד שהתבצע שלוש שנים לאחר התפרצות מגפת ה־SARS, דווח על שימוש לרעה באלכוהול או על תסמיני תלות באלכוהול בקרב צוות רפואי [14]. באותו מחקר, לאחר בקרה על משתנים דמוגרפיים, שני משתנים נמצאו קשורים באופן משמעותי לתוצאות אלה – סגר ועבודה ברמת סיכון גבוהה. במחקר השני, הצוות הרפואי דיווח כי המשיך לעסוק בהתנהגויות נמנעות גם זמן רב לאחר יציאה מהסגר, כולל צמצום קשר ישיר עם חולים [17].

במחקר אחר שנערך בקנדה נבחנו תסמיני PTSD בקרב צוות רפואי בהשוואה לאוכלוסייה ששהתה בסגר ולא נמנתה על הצוות הרפואי. הממצאים העלו, כי בקרב הצוות רפואי היו תסמינים חמורים יותר של הפרעת דחק בתר חבלתית (PTSD). יחד עם זאת, אלה היו תלויים במשתנים כמו משך הסגר והקפדה על דרישות הסגר. ככל שהסגר היה ארוך יותר, כך היו תסמיני הדחק הבתר חבלתי גבוהים יותר. כמו כן, ככל שהאכיפה על דרישות הסגר הייתה נמוכה יותר, כך הביא המצב לחששות מפני האפקטיביות של הסגר כאמצעי יעיל לשמירה על הבריאות [18].

במחקר נוסף בקרב צוותים רפואיים שעבדו בבית החולים והיו עלולים לבוא במגע עם SARS נמצא כי מיד לאחר סיום תקופת הסגר (9 ימים), סגר היה הגורם הסטרסוגני המנבא ביותר לתסמינים של הפרעת דחק חמורה [20]. באותו מחקר, חברי הקבוצה ששהו בהסגר היו בעלי הסיכוי הגבוה יותר לדווח על תשישות, תחושת ניתוק מאחרים, חרדה בעת התמודדות עם חולים מאומתים, רגזנות, נדודי שינה, ריכוז לקוי, קושי בקבלת החלטות, ירידה בביצועים מקצועיים, חוסר רצון לבוא לעבודה ומחשבה על התפטרות. במחקר אחר [14], ההשפעה של הסגר היה הגורם המנבא לתסמינים של הפרעת דחק בתר חבלתית בקרב צוות רפואי בבית החולים, אף שלוש שנים לאחר מכן.

היבטים חיוביים של הסגר על צוותי רפואה נמצא במחקר איכותני אשר ערך ראיונות חצי מובנה־שנמשך כשעה בקרב שמונה אנשים, על מנת לבחון ההשלכות של בידוד על אלה אשר טיפלו בחולי SERS ונאלצו לשהות בבידוד [19]. במחקר נמצא, כי הסגר הגביר תחושת אחווה בין חברי הצוות שהשיגו קשר חברתי ותמיכה כשזה היה נחוץ להם. מסקנות החוקרים היו, כי אף על פי שהצוות הרפואי שרואיין הביע מגוון רחב של רגשות כולל פחד, חוסר שליטה, כעס ותסכול, הם היו בראש ובראשונה מסורים למקצועם ולחובתם לטפל בחולים שלהם [19].

לסטיגמה היו השלכות על הצוות הרפואי בעיקר אם נאלצו לשהות בסגר [20]. צוותים רפואיים במספר עבודות דיווחו כי חשו בסטיגמה גדולה יותר כאשר חלו בהשוואה לאוכלוסייה הכללית [18]. במחקר אחד נמצא כי הם הציגו התנהגויות המנועתיות לאחר הסגר; הם דיווחו על כעס רב יותר, עצבנות, פחד, תסכול, אשמה, חוסר אונים, בידוד, בדידות, עצב, דאגה, וירידה בשמחת החיים. עובדי שירותי הבריאות היו גם בעלי סיכוי גדול יותר לחשוש שיש להם SARS ולהיות מודאגים מהדבקת אחרים [18]. במחקר אחר בו נערכה השוואה בין עובדי צוות רפואי ששהו בסגר לעומת אלה שלא שהו בהסגר, הנבדקים בסגר נטו באופן משמעותי יותר לדווח על סטיגמה ועל דחייה של אנשים בשכונותיהם המקומיות [20].

סוגיה ייחודית נוספת בעלת השלכות נפשיות המאפיינת את הצוות הרפואי, קשורה לטיפול בעמיתים. במחקר אחד דווח כי הטיפול בצוות הרפואי כעמיתים חולים היה קשה ביותר מבחינה רגשית [10,6]. הקו הברור בין חולים לצוות היטשטש כאשר הצוות חווה הזדהות רגשית חזקה עם עמיתים שהפכו מטופלים כאשר חלו. בנוסף נמצא כי הטיפול בקולגות הגביר את החרדה של חלק מהצוותים ביחס לכישוריהם המקצועיים [6]. במחקר אחר, כללים הנוגעים לחיסיון המטופלים, במיוחד כאשר המטופלים היו חברים ועמיתים לעבודה, הפכו כמעט בלתי אפשריים כאשר נדרש מעקב רפואי. הדאגה לרווחתם והרלוונטיות הישירה של חווית הקולגות החולים, הקשה על המטפלים הבריאים להתגונן על מנת להפחית את הסיכון האישי, דבר שהוביל לדילמה אתית מורכבת. בנוסף דווח במחקר כי האתגרים שהטילה מגפת ה־SARS חשפה את הרופאים באור חדש. כללי הנימוס והערבות המקצועית לא היו במיטבם, תגובות של פחד ולחץ מצד הצוות הטיפולי היו בלתי צפויים [10].

רקע נפשי קודם

במחקר אחד, נבדקה השכיחות של הפרעות פסיכיאטריות וגורמי סיכון בקרב צוותי רפואה בטורונטו בתקופה של שנתיים לאחר פרוץ מגפת ה־SARS , בקרב 139 צוותי רפואה, באמצעות ראיון קליני מובנה על פי ה־DSM-IV. נמצא כי ל־30% בקרב כלל הנבדקים הייתה לפחות אבחנה אחת במהלך החיים של דיכאון או חרדה או של שימוש בחומרים ממכרים. רק עובדת אחת שתפסה את חוויית ה־SARS כאירוע טראומטי אובחנה כלוקה בהפרעת דחק בתר חבלתית. אפיזודה חדשה של הפרעות פסיכיאטריות התרחשה בקרב שבעה אנשי צוות רפואי (5%). באופן לא מפתיע, אפיזודה חדשה נמצאה בקשר ישיר לאנמנזה קודמת של הפרעה פסיכיאטרית [21].

גורמים מגנים

שליטה עצמית: במחקר שהסתיים בפברואר 2020, שבו הוכללו 4,607 אזרחים מ־31 אזורים בסין (גיל ממוצע־ 23.71 שנים, סטיית תקן־ 7.29; מתוכם 3,342 נשים המהוות 72.5% מהנבדקים), מדגישים החוקרים את מרכיב השליטה העצמית כמשתנה תורם לשמירה על המצב הנפשי [22]. המחקר התבסס על המודל של דארווינג סיכון־חוסן (risk–resilience model). מודל המציע ששליטה עצמית, כגורם חוסן, עשוי למתן את הקשר בין החומרה הנתפסת של COVID-19 לבין תסמינים נפשיים. תוצאות המחקר לאחר בקרה על המשתנים דמוגרפיים הראו, כי ככל שתפיסת המגיפה הייתה שלילית רמת המצוקה עלתה, וככל שרמת השליטה העצמית הייתה גבוהה, כך ירדה תחושת המצוקה. חשוב מכך, שליטה עצמית מיתנה את הקשר חומרה נתפסת של המגיפה -תסמינים נפשיים. ממצאים אלה מראים כי בהשוואה לאנשים עם שליטה עצמית גבוהה, אנשים עם שליטה עצמית נמוכה הם פגיעים יותר, וזקוקים יותר לעזרים פסיכולוגיים לשמירה על בריאות הנפש בעת התפרצות המגיפה [22]. ניתן להסיק מכך, שמכיוון ששליטה עצמית היא גורם/משאב מכריע, הרי ששיפור ביכולת השליטה העצמית של אנשים עשוי לעזור למתן גם את השפעת ההערכה השלילית הנתפסת של המצב הבריאותי או של האירוע ובכך לתרום לשיפור בריאות הנפש.

חוסן נפשי: באחד המאמרים העדכניים המתייחסים לניסיון של העם הסיני עם נגיף הקורונה, מצוינים ארבעה מרכיבים משמעותיים בהתמודדות עם שעת מבחן שכזו הקשורים זה בזה: מסוגלות עצמית, אופטימיות, תקווה וחוסן [23]. מרכיבים אלו תורמים לאנשים להסתגל ולתפקד בצורה יעילה, כמו התאמת אורח החיים למצב, נקיטת אמצעי זהירות והתמודדות עם אמצעי הבקרה השונים. המחבר מכנה זאת 'הון פסיכולוגי' ולטענתו ניתן בעת הזו לפתח 'הון פסיכולוגי'.

אלטרואיזם: אלטרואיזם המושרש בערכים קולקטיביים החורגים מעבר לאינטרסים אינדיבידואליים, מאפשר התפתחות של לכידות חברתית ומהווה גורם חוסן [23]. במחקרי נמצא כי ככל שהייתה קבלה אלטרואיסטית של סיכונים הקשורים לעבודה, כך היא הייתה קשורה לפחות תסמינים בתר חבלתיים [14,10].

תמיכה חברתית ותמיכת ממונים – הן תמיכה חברתית [24,21], הן תמיכת עמיתים תורמת לתחושת החוסן הנפשי [18]. רופאים ואחיות שדיווחו על תמיכת עמיתים ותקשורת ברורה של הנחיות / אמצעי זהירות, הם שסייעו להם להתמודד טוב יותר עם המצב. כמו כן הם דווחו על מצוקה רגשית נמוכה יותר וכן דווחו על פחות תסמינים נפשיים [15].

המלצות

ההמלצות בחלק זה מתבססות על ממצאי מחקרים עדכניים ועל גורמי הסיכון וגורמי החוסן.

זיהוי מהיר של מתח ולחץ: יש לזהות במהירות את הבעיות הרגשיות והמתח שבו נמצא הצוות הרפואי, כך שאפשר יהיה לספק התערבות פסיכולוגיות בזמן [25]. הכותבים מדגישים את הצורך בתמיכה בצוות רפואי הנמצא בסגר. התערבות תמיכתית צריכה לשמור על בריאותם הפיסית והנפשית, וכן להבטיח את המשך עבודתם האפקטיבית של צוותי הרפואה. המחברים מציינים כי השיטה היעילה לעשות זאת היא תוך שימוש במודל הסיכון והחוסן [The Anticipated, Plan and Deter (APD); Responder Risk and Resilience Model] [26]. בשיטה זו מתמקדים *בפיתוח תכנית חוסן אישית*. התוכנית כוללת זיהוי התנהגות אישית ואפשרויות תגובה. בית החולים במערב סין פיתח ומבצע מודל ההתערבות זה בשני שלבים, כאשר הרעיון המרכזי הוא לשלב טכנולוגיית אינטרנט לכל תהליך ההתערבות, ולשלב התערבות מוקדמת עם התערבות שתשמש לשיקום מאוחר יותר [25]. יש לציין כי שיטה זו מתבססת על ניסיון מגפת ה־ SARS.

"הון פסיכולוגי": הוא משאב קריטי עבור יחידים ועבור החברה באופן קולקטיבי, בפתרון בעיות ובשיפור הרווחה. "הון פסיכולוגי" המספק את אבני הבניין להגנה הפסיכולוגית של האנשים. ניתן לטפח הון פסיכולוגי על ידי אימונים וחינוך כמו הסבר ברור של מה שאנחנו יודעים ומה שאיננו יודעים על נגיף הקורונה. ניתן לפתח הון פסיכולוגי גם באמצעות התנסויות בחיים האמתיים כמו עבודה משותפת לפתרון בעיה, מעורבות בפעילות התנדבותית ומתן תמיכה חברתית לתמיכה במי שנזקק. הון פסיכולוגי יכול להפוך למשאב ולמוטיבציה רבת עוצמה, המאופיינת ברוח "יכול לעשות" (can-do) וגישת "נעשה" (will-do) [23].

עזרה קונקרטית: אדמס ו־וולס [1] מציינים, כי לא רק שצריך לדאוג לצוות הרפואי, אלא יש גם לתמוך בהם כי הם חשופים יותר. הם מציינים המלצות פרקטיות כיצד לשמור על הצוות הרפואי, כגון דאגה למשפחות של הצוות הרפואי ועד איך לספק להם מזון, בגדים והגנה של ציוד. וכן, לספק להם תמיכה רגשית.

ההמלצות הבאות ניתנו על ידי ארגון הבריאות העולמי [27].

נרמול החוויה המלחיצה: (א) "תחושת לחץ היא חוויה סבירה עבורך ורבים מעמיתיך - זה די רגיל להרגיש כך במצב הנוכחי. מתח ורגשות הקשורים אליו אינם בשום אופן שיקוף שאינך יכול לבצע את עבודתך או שאתה חלש. ניהול בריאותך הנפשית ורווחתך הפסיכו־חברתית במהלך תקופה זו חשוב לא פחות מניהול בריאותך הפיזית"; (ב) מילוי חסכים אישיים - "דאג לעצמך ברגע זה. נסה להשתמש באסטרטגיות התמודדות יעילות כגון הבטחת מנוחה והפוגה מספקת במהלך העבודה או בין משמרות, לאכול אוכל מספיק ובריא, לעסוק בפעילות גופנית ולהישאר במגע עם המשפחה והחברים. הימנע משימוש באסטרטגיות התמודדות לא יעילות כגון שימוש בטבק, אלכוהול או סמים אחרים (בטווח הארוך, אלה יכולים להחמיר את רווחתך הנפשית והפיזית)" [27].

שימוש באסטרטגיות מוכרות: חזרה לאסטרטגית התמודדות מוכרת. על אף שההתמודדות עם הנגיף קורונה

היא חדשה, "יש לעשות שימוש באסטרטגיות שפעלו עבורך בעבר לניהול זמנים של לחץ". "אתה היחידי שיכול לדעת כיצד אתה יכול להילחץ מהמצב ולשמור על עצמך מבחינה פסיכולוגית". "זה לא ספרינט, זה מרתון" [27].

התמודדות עם סטיגמה והימנעות: חלק מעובדי הבריאות עשויים לחוות הימנעות על ידי משפחתם או קהילתם בשל סטיגמה או פחד מהדבקה. זה יכול להקשות על התמודדות, "במידת האפשר יש לשמור על קשר עם יקיריכם, כולל בשיטות דיגיטליות" [27].

תמיכה חברתית, תמיכה מקולגות ותמיכת הממונים: "פנה לקולגות שלך, למנהל שלך או לאנשים מהימנים אחרים לקבלת תמיכה חברתית - עמיתים עשויים לחוות חוויות דומות לך" [27].

לסיכום

אומץ לבם של עובדי שירותי הבריאות במהלך התפרצות SARS בשנת 2003 לא הפך אותם לחסינים מפני חרדה או לחץ [19,13]. במחקרים אודות מגפת ה־SARS נמצא, כי צוותים רפואיים חוו תסמינים של חרדה, דיכאון והפרעת דחק בתר חבלתית (פוסט טראומה) על פי מידת היחשפותם להדבקות [19,13,9], לעיתים גם מספר שנים לאחר סיום המגיפה [23]. בסקירה אודות נגיף ה־SARS, נמצאו מספר גורמי סיכון ומספר גורמי חוסן. גורמי הסיכון שנמצאו היו חשיפה ישירה להידבק ולחלות ב־SARS [19,13], קונפליקט בין התפקיד כספק שירותי בריאות והתפקיד במשפחה, כגון כהורה [19,9]. גורם סיכון נוסף שנמצא היה תפיסה סובייקטיבית של המצב הבריאותי של האדם את עצמו [28].

תמיכה חברתית מאחרים, נקיטת אמצעי זהירות ומידע ברור על מחלות, נמצאו כמשתנים המהווים גורמי מגן לצוות רפואי שנחשף לנגיף [28], זאת בנוסף לשליטה באמצעי המיגון ואמצעי ההדבקה [13].

בעקבות התפרצות נגיף קורונה בשנת 2020, המחקר עדין בחיתוליו. רוב המאמרים העדכניים שהוצגו הם מאמרי דעה או מאמרים תיאוריים ובזה חולשתם. מכאן, בהיעדר ממצאים אמפיריים והיכרות עם כלל ההשלכות כתוצאה מנגיף קורונה, עדיין קשה לדעת כיצד להגן על אוכלוסייה זו. יחד עם זאת העומס הרב, החשיפה המתמשכת להדבקה, העבודה ברמת סיכון, הדילמות מוסריות המתעוררות כתוצאה מעומס מטופלים הנמצאים במצבים מסכני חיים והחשיפה לכמות בלתי סבירה של מטופלים אשר הטיפול בהם מסתיים במוות כל אלה מהווים גורמי סיכון למצוקה נפשית בקרב צוותי הרפואה. אלה יתבררו במחקרים עתידיים.

מחבר מכותב: גיל זלצמן
המרכז לבריאות הנפש גהה
רח' הלסינקי 1, פתח תקווה 4910002
דוא"ל: zalsman@tauex.tau.ac.il

ביבליוגרפיה

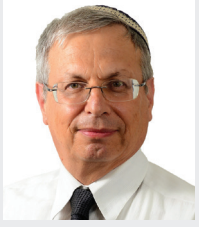
1. *Adams JG, Walls RM.* Supporting the Health Care Workforce During the COVID-19 Global Epidemic. JAMA, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3972.
2. *Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet, 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
3. *Parodi SM, Liu VX.* From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US. JAMA, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3882.
4. *World Health Organization.* International travel and health: Disease Information. [Internet] Available from: https://www.who.int/ith/diseases/sars/en. Accessed: 10 March, 2020.
5. *Chong MY, Wang WC, Hsieh WC, et al.* Psychological impact of severe acute respiratory syndrome on health workers in a tertiary hospital. BJPsych Open, 2004;185:127-133. https://doi.org/10.1192/bjp.185.2.127.
6. *Maunder R, Hunter J, Vincent L, et al.* The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. CMAJ, 2003;168:1245-1251.
7. *Scales DC, Green K, Chan AK, et al.* Illness in intensive care staff after brief exposure to severe acute respiratory syndrome. J Emerg Infect Dis, 2003;9:1205. doi: 10.3201/eid0910.030525.
8. *Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al.* Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA, 2003;289:2801-2809. doi:10.1001/jama.289.21.JOC30885.
9. *Masur H, Emanuel E, Lane HC.* Severe acute respiratory syndrome: providing care in the face of uncertainty. JAMA, 2003;289:2861-2863. doi:10.1001/jama.289.21. JED30036.
10. *Schull MJ, Redelmeier DA.* Infection control for the disinterested. CMAJ, 2003;169:122-123.
11. *Cheong DL, Lee CK.* Impact of severe acute respiratory syndrome on anxiety levels of front-line health care workers. Hong Kong Med J, 2004;10:325-30.
12. *Chua SE, Cheung V, Cheung C, et al.* Psychological effects of the SARS outbreak in Hong Kong on high-risk health care

workers. Can J Psychiatry, 2004;49:391-393. https://doi.org/10.1177/070674370404900609.

13. *Chua SE, Cheung V, McAlonan GM, et al.* Stress and psychological impact on SARS patients during the outbreak. Can J Psychiatry, 2004;49:385-390. https://doi.org/10.1177/070674370404900607.
14. *Wu P, Fang Y, Guan Z, et al.* The psychological impact of the SARS epidemic on hospital employees in China: exposure, risk perception, and altruistic acceptance of risk. Can J Psychiatry, 2009;54:302-311. https://doi.org/10.1177/070674370905400504.
15. *Chan A O, Huak CY.* Psychological impact of the 2003 severe acute respiratory syndrome outbreak on health care workers in a medium size regional general hospital in Singapore. Occup Med, 2004;54:190-196. https://doi.org/10.1093/occmed/kqh027.
16. *McAlonan GM, Lee AM, Cheung V, et al.* Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. Can J Psychiatry, 2007;52:241-247. https://doi.org/10.1177/070674370705200406.
17. *Marjanovic Z, Greenglass ER, Coffey S.* The relevance of psychosocial variables and working conditions in predicting nurses' coping strategies during the SARS crisis: an online questionnaire survey. Int J Nurs Stud 2007; 44: 991–98.
18. *Reynolds DL, Garay JR, Deamond SL, et al.* Understanding, compliance and psychological impact of the SARS quarantine experience. Epidemiol Infect, 2008;136:997-1007. https://doi.org/10.1017/S0950268807009156.
19. *Robertson E, Hershenfield K, Grace SL, Stewart DE.* The psychosocial effects of being quarantined following exposure to SARS: a qualitative study of Toronto health care workers. Can J Psychiatry, 2004;49:403-407. https://doi.org/10.1177/070674370404900612.
20. *Bai Y, Lin CC, Lin CY, et al.* Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak. Psychiatr Serv, 2004;55:1055-1057. https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.9.1055.
21. *Lancee WJ, Maunder RG, Goldbloom DS.* Prevalence of psychiatric disorders among Toronto hospital workers one to two years after the SARS outbreak. Psychiatr Serv, 2008;59:91-95.
22. *Li JB, Yang A, Dou K, Cheung RY.* Self-control moderates the association between perceived severity of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) and mental health problems among the Chinese public. [Internet]. PsyArXiv; 2020. Available from: psyarxiv.com/2xadq.
23. *Chan D.* The 5Cs of beating the coronavirus outbreak.
24. Sin, S. S., & Huak, C. Y. (2004). Psychological impact of the SARS outbreak on a Singaporean rehabilitation department. Int J Ther Rehabil, 2020;11:417-424. https://doi.org/10.12968/ijtr.2004.11.9.19589.
25. *Zhang J, Wu W, Zhao X, Zhang W.* Recommended psychological crisis intervention response to the 2019 novel coronavirus pneumonia outbreak in China: a model of West China Hospital. Precis Clin Med, 2020. https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbaa00.
26. *Schreiber M, Cates DS, Formanski S, King M.* Maximizing the Resilience of Healthcare Workers in Multi-hazard Events: Lessons from the 2014–2015 Ebola Response in Africa. Mil Med, 2019;184(S1):114-120. doi: 10.1093/milmed/usy400.
27. *Department of Communications, WHO.* Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, 2020. WHO/2019-nCoV/MentalHealth/2020.1.
28. *Sin SS, Huak CY.* Psychological impact of the SARS outbreak on a Singaporean rehabilitation department. Int J Ther Rehabil, 2004;11:417-424. https://doi.org/10.12968/ijtr.2004.11.9.19589.

כרוניקה

פרופ' צבי שמעוני –מנהל המרכז הרפואי לניאדו



פרופסור צבי שמעוני – מנהל המרכז הרפואי לניאדו משנת 2016, הוא מומחה לרפואה פנימית ומומחה למחלות זיהומיות. בוגר הפקולטה לרפואה של אוניברסיטת תל אביב וחבר סגל בפקולטה לרפואה של הטכניון.

מכהן מזה שלושים שנים כמנהל מחלקה פנימית בבית החולים.

פרופ' שמעוני הוביל את המרכז הרפואי לניאדו למעמדו הנוכחי, כבית חולים שבו רוב המחלקות מוכרות להתמחות מלאה, וכבית חולים המוכר לשנת סטאז' מלאה ומסונף לפקולטה לרפואה של הטכניון. עם סיום סינוף זה, יסתנף המרכז הרפואי לניאדו לפקולטה לרפואה של אוניברסיטת אריאל

הערכת הסיכון להדבקה נשימתית בנגיף קורונה החדש וכושר המיגון של נשמיות בפני הנגיף

איתן ישראלי
המרכז למחלות אוטואימוניות על שם זבלדוביץ', מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

תקציר **נגיף קורונה החדש נפלט מדרכי הנשימה של חולים ונשאים בטווח רחב של טיפיות, המרחפות זמן רב באוויר, שומרות על חיוניות הנגיף למספר שעות, יכולות להגיע לנאדיות הריאה של נחשפים, להיצמד לקולטני ACE2 ולגרום להדבקה. הסיכון גבוה בחללים סגורים ובצפיפות של קהל, ונמוך יותר בחללים מאווררים בקצב גבוה ובאזורים פתוחים. חבישת אביזר כלשהו (כולל מסכות בד רב שכבתיות) על פה ואף של חולה/ נשא, תפחית את פיזור הנגיף במידה משמעותית ותמתן את שיעורי הדבקת האוכלוסייה. הגנה על דרכי הנשימה של בריאים באמצעות כל אביזר, תשרת אותה מטרה. צוותי רפואה ומעבדה עדיף שיחבשו נשמיות תקניות. נשמיות מסוג N95 מספקות הגנה טובה בפני כל טווח החלקיקים, כולל נגד נגיפים, ביעילות של לפחות 95%, בתנאי שחובשים אותן נכון ומקפידים על אטימה טובה סביב הפנים. מסכות כירורגיות מספקות למשתמש הגנה חלקית של לפחות 50% לטווח חלקיקים רחב כולל נגד נגיפים, אך הן יותר רגישות לאיכות החבישה. שני האביזרים הללו, ללא שסתום פליטה, מגנים גם על הזולת. נשמיות N95 בעלות שסתום פליטה אינן מגינות על הזולת מפני המשתמש.**

מילת מפתח הערכת סיכונים; הדבקה באירוסול; נשמיות; נגיף קורונה החדש.

key words: Key words: Aerosol infection; SARS-CoV2-; Respirators; Risk assessment.

הקדמה

עם פרוץ מגפת הקורונה, הועלו השערות שונות לגבי דרכי ההדבקה בנגיף החדש. הדעה הרווחת שנתמכה בהצהרות משרד הבריאות היא, שההדבקה יכולה להתרחש עקב חשיפת ריריות (פה, אף, עיניים) לטיפות של הפרשות מדרכי הנשימה, הנוצרות בשיעול, דיבור או התעטשות. טווח הפיזור של טיפות ממקור זה נאמד במרחק של עד שני מטרים, ומכאן ההנחיה לשמירת מרחק "בטוח" מאדם לאדם למניעת הדבקה. בנוסף, יש הערכות כי עלולה להתרחש הדבקה גם ממשטחים מזוהמים בנגיף, ומגע מן היד אל הריריות. אומנם יש הוכחות לכך שהנגיף שורד על משטחים לזמנים שבין מספר שעות עד מספר ימים, ותיאורטית עלולה להתרחש הדבקה בדרך זו, אך עדיין אין עדויות לכך.

לגבי הדבקות בנשימת אירוסולים מיקרו־טיפתיים הדעות חלוקות, ומשום מה מנסות רשויות הבריאות בארץ ובעולם (WHO) להטיל ספק ואף לשלול דרך הדבקה זו. הדבקות בדרכי הנשימה מאירוסולים טיפתיים מוכחות במחלות זיהומיות רבות, דוגמת שפעת, חצבת, מנינגוקוקוס, ברוצלה, אנתרקס, וברוב הגורמים הביולוגיים הנמצאים ברשימת "חוק ביצוע מחקרים במחוללי מחלות" משנת 2008, כלומר גורמים העלולים לשמש כנשק ביולוגי או כגורמי ביו־טרור. הנגיף החדש, SARS-CoV-2 הוכנס לרשימת הגורמים הללו במהלך חודש מרץ 2020.

תנאים להדבקה אירוסולית

כדי שגורם מזהם יגרום להדבקה בדרכי הנשימה צריכים להתקיים מספר תנאים:

1. הגורם נמצא באוויר בטיפיות קטנות מ־10 מק"מ ועדיף מתחת ל־ 1-5 מק"מ, קוטר זה מצליח לעקוף את מחסומי דרכי הנשימה העליונות ולהגיע עד נאדיות הריאה;
2. ריכוז הגורם באירוסול צריך להיות מספיק גבוה, כדי שבנשימה תקלט מנה מדביקה לאדם (מספר מיקרואורגניזמים הגורם להדבקה) . ככל שהמנה הנקלטת גדולה יותר, כך יתפתחו התסמינים מהר יותר ועשויים להיות חדים יותר;
3. הגורם צריך לשמור על חיוניותו (כושר הדבקה) באוויר זמן מספיק עד שייקלט בריאות;
4. המאכסן צריך להכיל קולטנים באפיתל נאדיות הריאה כדי לאפשר ספיחה וקליטה על ידי תאי הריאה.

אם כל התנאים הללו מתקיימים, תתרחש הדבקה שתתפתח למחלה, אשר חומרתה תלויה במצב מערכת החיסון של הנחשף, בפיסיולוגיה שלו ובמצבו הבריאותי (מחלות רקע).

האם מתקיימים התנאים הללו לגבי הנגיף החדש במגפת הקורונה הנוכחית?

1. **תכונות האירוסול עקב התעטשות** - כשאדם מתעטש הוא פולט לאוויר כמיליון טיפיות בטווח קטרים רחב, החל ממספר מ"מ עד 0.1 מק"מ. הטיפות הגדולות מגיעות בממוצע לטווח של 1 מ' ושוקעות במהירות לרצפה עם כוח הכובד. בצילומים מהירים ניתן לוודא זאת, אך מספר הטיפות שנקלטות בעין מתוך המיליון הוא סך הכול כ־40,000. השאר שאינן נראות במצלמה, הן בקטרים של סביב מיקרון אחד. טיפיות אלה עלולות להגיע עד טווח של 7–8 מטרים, כפי שתועד והוצג לאחרונה בכתב העת JAMA וגם בסרטונים שהדגימו זאת [1]. מהירות האירוסול הנפלט בהתעטשות היא בטווח 10–30 מ' לשנייה, תופעה זו נקראת "ענן גז טורבולנטי", שדוחף את הטיפות למרחק עד 8 מ', ועקב צפיפות הטיפיות שבו, מאט את קצב התאדות הנוזל לדקות ארוכות. ללא תנועת אוויר, בחדר סגור, אירוסול זה של טיפיות שוהה באוויר לפחות עד 20 דקות. גם בזמן שיעול ודיבור נפלטות טיפיות בטווח רחב של קטרים, אם כי הקוטר השכיח גדול יותר ומספרן קטן יותר.
2. **המנה המדביקה לאדם מנגיף זה אינה ידועה** - אך יש הערכות מניסויים בבעלי חיים, בנגיף זה ובנגיפי קורונה קרובים לו [2]. בניסויים בקופי מקוק וצינומולגוס הוכחה הדבקה בכמות של 10^5–10^6 TCID50 או PFU, בהתאמה. בניסויים בעכברים מהונדסים (בעלי הקולטן ACE 2) נמצאה הדבקה תוך אפית ב־67–540 PFU, ובנגיף MERS – מעל ל־100 PFU. מאחר שהנגיף החדש בעל פקטור R_0 גבוה, 2–4, אפשר להסיק כי המנה המדביקה באדם קטנה ולשם החמרה נבחר מנה של 100 PFU. באדם מודבק/חולה נמצאו במטושי אף ובשטיפות ריאה ריכוזים של עד 10^8 עותקי רנ"א של הנגיף למ"ל. בהנחה מחמירה שעותק אחד זהה ל־PFU אחד, ושמספיק נגיף אחד להדביק תא (multiplicity of infection), ושאדם מפזר בהתעטשות לפחות מ"ל אחד של נוזל, ניתן להסיק כי בהתעטשות יפוזרו לאוויר 10^8 חלקיקי נגיף מדבק. לפי חישובי הערכת סיכונים, מספר זה של נגיפים מתפזר תחילה בנפח של 1 ממ"ק, והריכוז של חלקיקי נגיף מדבק יהיה אם כן 10^5 לליטר אוויר או 10^3 מנות מדביקות. אדם הנמצא באזור זה ונושם במנוחה כ־15 ליטר לדקה, יקלוט 15,000 מנות מדביקות. ריכוז זה ימהל בחזקה שלישית ככל שהמרחק מהמקור יגדל, אך עדיין גם במרחק של 8 מ' אדם עלול לקלוט מספר רב של מנות מדביקות.
3. **חיוניות הנגיף באירוסול נשמרת לפחות שלוש שעות וזמן ההישרדות החציוני שחושב הוא 2.7 שעות** - הניסוי בוצע בטמפרטורה של 22 מעלות ולחות יחסית של 65% [3]. הניסוי נערך בשני נגיפי SARS הוותיק והחדש, והחיוניות נקבעה בהדבקה בתרביות תאים.
4. **הקולטנים הסגוליים לנגיף החדש זוהו כ־ACE2** - ועל פי מחקרים ותיקים וחדשים הוכח כי הוא נמצא בשלל רקמות בגוף האדם, כולל אפיתל רקמת הריאות ונאדיות הריאה [5,4]. למעשה, 83% מהתאים המבטאים את הקולטן ACE2 הם תאי אפיתל מסוג II (AECII).

מסקנות

1. נגיף קורונה החדש נפלט מדרכי הנשימה של חולים ונשאים בטווח רחב של טיפיות, המרחפות זמן רב באוויר, שומרות על חיוניות הנגיף למספר שעות, יכולות להגיע לנאדיות הריאה של נחשפים, להיצמד לקולטני ACE2 ולגרום להדבקה. הסיכון גבוה בחללים סגורים ובצפיפות של קהל, ונמוך יותר בחללים מאווררים בקצב גבוה ובאזורים פתוחים.
2. חבישת אביזר כל שהוא (כולל מסכות בד רב שכבתיות) על פה ואף של חולה/ נשא, תפחית את פיזור הנגיף במידה משמעותית ותמתן את שיעורי הדבקת האוכלוסייה. הגנה על דרכי הנשימה של בריאים באמצעות כל אביזר, תשרת את אותה מטרה. מומלץ לצוותי רפואה ומעבדה לחבוש נשמיות תקניות.
3. נשמיות מסוג N95 מספקות הגנה טובה בפני כל טווח החלקיקים, כולל נגד נגיפים, ביעילות של 95% לפחות, בתנאי שחובשים אותן נכון ומקפידים על אטימה טובה סביב הפנים. מסכות כירורגיות מספקות למשתמש הגנה חלקית של לפחות 50% לטווח חלקיקים רחב כולל נגד נגיפים, אך יותר רגישות לאיכות החבישה. שני האביזרים הנ"ל, ללא שסתום פליטה, יגנו גם על הזולת. נשמיות N95 בעלות שסתום פליטה אינן מגינות על הזולת מפני המשתמש [6].

מחבר מכותב: איתן ישראלי
טלפון: 03-6769110
פקס: 03-5748567
דוא"ל: eitanister@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Bourouiba L*, Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. JAMA. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4756.
2. DHS SCIENCE AND TECHNOLOGY Master Question List for COVID-19 (caused by SARS-CoV-2) Weekly Report 18 March 2020. https://www.dhs.

gov/sites/default/files/publications/2020_03_18_mql_covid-19-sars-cov-2_-_cleared_for_public_release_0.pdf

3. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033217v1.full.pdf

4. *Hamming I, Timens W, Bulthuis ML & al,* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203:631-7.

5. *Zhang H, Penninger JM, Li Y* & al, Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 2020; 46: 586-590. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9.

6. *Xinjian He*, Effect of Particle Size on the Performance of an N95 Filtering Facepiece Respirator and a Surgical Mask at Various Breathing Conditions.. Aerosol Science and Technology 2013;47:https://doi.org/10.1080/02786826.2013.829209.

כרוניקה

מאכסנים וחיות דגם לנגיף קורונה

נגיף הקורונה החדש SARS-CoV-2 התפתח ככל הנראה בעטלפים, אך עדיין אין מידע כיצד הועבר לבני אדם. מאחר שיש לנגיף מקור זואונוטי, הוא מסוגל להדביק בעלי חיים אחרים, וחוקרים מנסים לפתח דגם חיה לניסויים בתרכיבים ובתרופות.

שיי וחב' בדקו רגישות חמוסים, חיות משק וחיות מחמד לנגיף הקורונה החדש. הממצאים הצביעו על כך שהנגיף הדביק את תאי מערכת הנשימה העליונות של חמוסים, אך העברה בין בעלי החיים הייתה מוגבלת. בחתולים, הנגיף התרבה באף ובלוע וגרם לדלקות גם בעומק הריאה. העברה באוויר התרחשה בין זוגות חתולים.

תוצאות המחקר איששו, כי בכלבים אין התרבות משמעותית של הנגיף ורגישותם לנגיף נמוכה. כמו כן נמצא כי חזירים, תרנגולות וברווזים לא היו רגישים לנגיף הקורונה החדש (**Science** 2020;368: 1016).

ביבליוגרפיה

org/10.1073/pnas.2009637117

איתן ישראלי

כרוניקה

מדיניות בקרת עמיתים בעקבות החזרת מאמרים בכתבי עת מכובדים

בזמן מגפת הקורונה, כתבי עת רבים אימצו מדיניות לפרסום מהיר של מחקרים בנושא, ללא בקרת עמיתים מספקת, או שזו בוצעה לאחר הפרסום. בין הפרסומים התגלו כאלה שאיכותם נמוכה, שגויים או אפילו אינם נכונים.

מילטון פארקר, יועץ לחברות ביוטכנולוגיות, מתייחס בבלוג שלו מיום 10.6.2020, למאמרים שהוחזרו בכתב העת לנצט, שהצהיר על הגברה בתמותה עקב נטילת הידרוקסיכלורוקווין, וב-**NEJM** שהצהיר כי נטילת מעכבי רנין אנגיוטנסין לא לוותה בהגברת תומתה בחולי קורונה. שני המאמרים פורסמו על ידי אותה קבוצת מחברים גדולה, והסתמכו על עבודה של **סאפו דסאי** מחברת סורגיספר, שטענה לאיסוף בסיס נתונים מרשים ממאות בתי חולים ברחבי העולם.

במאמר שלישי שפורסם כטיוטה על ידי שרת והוסר ממנו, שאף הוא הסתמך על אותם נתונים, נטען שנטילת איברמקטין מפחיתה שיעורי תמותה בחולי קורונה. חברת סורגיספר מונה עובדים מעטים, וככל הנראה אין ביניהם סטטיסטיקאים מומחים. לפיכך עלה חשד כי אין ביכולתה לאסוף מידע רב כל כך ולעבדו. החשד התגבר כשההצהרה כללה איסוף מידע משש יבשות ומ־100,000 איש בקירוב. בדיקה מול נתונים מאוסטרליה ואפריקה העלתה כי המידע של סורגיספר אינו אמין או אף שקרי.

מילטון מייחס תופעה זו לירידה בהקפדה על ביקורת עמיתים מטעם כתב העת, ושאיפת העורכים לפרסם עבודות במהירות שיגבירו את ה"אימפקט פקטור". יחד עם זאת, הוא מטיל אחריות על הכותבים, שאינם בודקים במדוקדק את המידע המגיע אליהם. במאמר הלנצט הופעה הצהרה שלכותבים הייתה גישה מלאה לנתונים, אך במכתב משיכת המאמר, הודו הכותבים שלא כך היה. בניסויים מבוקרים יש ל־FDA וגם למבקרים גישה לנתונים המקוריים, אך בעבודות תצפית ומעקב אין הדבר כך. עוד מוסיף **מילטון,** כי העמיתים המבקרים מוגבלים ביכולתם להעריך נכונה מידע המופיע כטבלאות או עקומות, כשהמידע השלם הוא עצום ולא ניתן להבנה ללא תוכנות מיוחדות.

מילטון מציע להמציא מחדש את תהליך בקרת העמיתים, ולהכניס בו שינויים שיחזקו את האמון בפרסומים, אחרת – אנו צפויים לקבלת פרסומים שגויים או בעלי איכות נמוכה.

איתן ישראלי

הרפואה • כרך 159 • חוב' 6 • יוני 2020

COVID-19 – סקירה עדכנית

תקציר

מחלת הקורונה צצה לחיינו לקראת סוף שנת 2019. בנובמבר-דצמבר 2019 דווח באיזון חואן שבסין על מחלה נגיפית דמוית SARS עם יכולת הדבקה גדולה ובעלת פוטנציאל לסכן את חיי החולים. עד מהרה התברר שהמחלה אכן מדבקת מאוד, נבנו בתי חולים חדשים במקום ונערך סגר כללי. גויסו רופאים רבים מכל סין אל האזור המבודד.

דיווחי הרפואה המקומיים היו על מחלת דמוית ARDS, על חולים נזקקים לתמיכה נשימתית לצורך חמצון וחלקם נזקקים להנשמה, ודווח גם על תמותה. החלו דיווחים על ניסיונות טיפוליים בתרופות ל-HIV ועוד.

המחלה התפשטה לאזורים רבים בעולם, בעיקר לכיוון אירופה, ובצפון איטליה בתי החולים קיבלו מאות מטופלים, עד כדי קריסה חלקית של מערכת הבריאות האיטלקית המפוארת. איטליה וספרד מדווחות על מחלת ריאות הגורמת להפרעה חמצונית קשה, אך ללא הפרעה באוורור שאינה דומה ל-ARDS. ניתוחים אשוניים לאחר המוות מראים שהסיבה העיקרית לתמותה היא בגין תופעות פקקתיות-תסחיפיות. החלו דיווחים לאחרונה על דלקת שריר הלב (מיוקרדיטיס) ואף על אירועי אוטם שריר הלב.

תרופות שונות עולות לתוכנית הטיפול ולעתים כבר יורדות לאחר כישלון הטיפול. אף במקרים של תרופה מבטיחה כדוגמת remdesavir שהיא תרופה נוגדת נגיפים, אנו מתחילים לקבל דיווחים מניסויים עם קבוצת בקרה, ומתברר שהיא אינה מוצלחת כפי שסברנו. בסיכומו של דבר, אנחנו ממשיכים לגשש באפילה הן בנושא המחלה ובוודאי שבנושא הטיפול. הטיפול העיקרי הוא תמיכה מרבית נשימתית, המטולוגית, נפרולוגית, קרדיולוגית וכל שאר המערכות הנפגעות.

בסקירה זו אנסה לתאר את המחלה מהלכה והטיפולים המוצעים לה תוך הצגת סימני השאלה המועלים בטיפול.

אוריאל לוינגר

מחלקת קורונה, מרכז רפואי צאנז על שם לניאדו, נתניה

* המחבר הוא מנהל מחלקת קורונה בבית החולים לניאדו.

מילת מפתח קורונה; סארס; תסמונת מצוקה נשימתית חדה; תמיכה נשימתית.

key words: Key words: COVID-19; SARS; Respiratory support.

הקדמה

מחלת הקורונה צצה לחיינו לקראת סוף שנת 2019. בנובמבר-דצמבר 2019 דווח באיזון חואן שבסין על מחלה נגיפית דמוית SARS עם יכולת הדבקה גדולה ובעלת פוטנציאל לסכן את חיי החולים [1].

נגיפי הקורונה ידועים בעולם, יש נגיפי קורונה אלפא וביתא. הנגיפים הנכנסים לתאים האנושיים נכנסים דרך הקולטן להמרת אנגיוטנסין (ACE2) שמהווה כר נכבד למחקר תרופתי למחלה זו. נגיף הקורונה הנוכחי COVID-19 התברר עד מהרה כנגיף מדבק מאוד מאדם לאדם ומסכן את חיי החולה. הטיפול הראשוני בסין היה לרכז כוחות רפואה גדולים במחוז ההתפרצות ולבודד את המקום ככל שניתן. הקמת בתי חולים ייעודיים לחולים אלו וטיפול בהם בהתמגנות מתאימה. פעולות אלו אכן הוכיחו יעילות להפחתת המחלה. מספר המתים במהלך התפרצות זו בסין דווח בשיעור של כ-3% , אך ככל הנראה המספרים גדולים יותר [3,2].

דרכי ההדבקה

ההדבקה היא טיפתית, מתפשטת מאדם לאדם בעיקר דרך טיפות נשימה, המשתחררות כאשר אדם הנושא את המחלה משתעל או מתעטש. הטיפות המופרשות ממנו נופלות למרחק של עד מספר מטרים. סבירות ההדבקה יורדת כאשר אנשים נמצאים במרחק של שני מטרים ויותר. ההדבקה אינה מתבצעת בדרך כלל באמצעות שאיפת אירוסולים (נגיפים התלויים באוויר), אך קיים חשש שהנגיף עלול לעבור במהלך פעילויות מסוימות (כדוגמת צנרור –intubation). נגיף ה-SARS זוהה בצואה ואף זוהה בצואה לאחר החלמת המטופל, אך התפשטות פומית-צואתית לא תועדה עד כה. נגיף ה-SARS עשוי להימצא למשך מספר ימים על משטחים כדוגמת קרטון, פלסטיק ואלומיניום. הימצאות הנגיף במשטחים הוא בעל משמעות של הדבקה לאחר נגיעה במקומות אלה [4,1].

הנגיף עובר מחולה לבריא, אך גם נשא שאינו תסמיני עשוי להעביר את המחלה. מצב זה הוא אתגר אפידמיולוגי

טבלה 1: מצבו של החולה (מעבר למצבו הקליני הנצפה) ומיקומו על סולם (scale) המחלה

ימים	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
					דגירה																							
										תסמינים שלב א'																		
														תחילת הפעלת מערכת החיסון														
ממצאים רנטגניים	ללא					ממצאים ועיתים כבר החמרה																						ממצאים של זכוכית חלבית מפושטים דו צדדיים.	
תסמינים	ללא					כאב ראש, שיעול, חולשה ועוד.								קוצר נשימה ולעיתים צורך בחמצן אפי.												החמרה בקוצר הנשימה עם צורך בתמיכה נשימתית כולל הנשמה. השפעות של מצב הפקקת	
מעבדה	עליה ב-CRP לימפופניה, עליה ראשונית ב IL6.					עליה נוספת אינטרליקין 6, עלייה ראשונית של D DIMERS, CRP בעליה משמעותית.																						CRP מתמתן, עליה קיצונית ב-D DIMERS, עלייה בולטת של ביברינוגן ופריטין.	

גדול. דיווחים מראים כי במקרים רבים (עד 50%) ניתן לייחס את ההעברה לאנשים אי תסמיניים או טרום תסמיניים. זמן קצר לפני הופעת התסמינים רמות הנגיף במערכת פה-ואף גבוהות והן יכולות להדביק בקלות. משך ההדבקה שהחולה במחלה ממשיך להיות מדבק אינו ברור [1]. תקופת הדגירה החציונית מעת החשיפה עד להופעת התסמינים הם 4–5 ימים [2–16].

אבחון

האבחון מתבצע נכון ליום כתיבת המאמר על ידי בדיקת PCR של הפרשות מערכת הנשימה. הדגימה נלקחת באמצעות מטוש, העובר תהליך כימי וביולוגי לצורך איתור הנגיף. סגוליות (ספציפיות) הבדיקה גבוהה מאוד, אך לבדיקה שליליות כזובה (false negative) בשיעור הגבוה מ-30%. לנוכח זאת, בחולה החשוד קלינית כלוקה במחלה יש לעיתים צורך ביותר מבדיקה אחת כדי להוכיח האם הוא חולה ב-COVID-19 [5].

תסמיני המחלה

תסמיני המחלה מסווגים לשני שלבים עיקריים. שלב א' הוא שלב התסמינים הראשוניים ומתמשך 5–10 ימים, ושלב ב' לאחר המחלה הראשונית הוא שלב המחלה המערכתית. רוב המטופלים אינם עוברים לשלב ב', אך העוברים לשלב זה חווים מחלה קשה. גורמי הסיכון למעבר לשלב הם מחלות רקע כדוגמת סוכרת, השמנת יתר, יתר לחץ דם, מחלות ריאה ופגיעה במערכת החיסון מסיבות שונות (מולדות, HIV, סרטן וכו') [8].

שלב א' [6]: המחלה מתאפיינת בתסמינים הכוללים חום, חולשה קיצונית, כאבי גרון, כאבי ראש, שיעול, תחושת כאב, תסמינים של מערכת העיכול, בחילות, כאבי גב, איבוד חוש הטעם והריח, קוצר נשימה ועוד.

שלב ב' [6]: התגברות המחלה עם הופעת סערת ציטוקינים הכוללת חוסר יציבות של לחצי הדם, ירידה במצב ההכרה, נצפית דלקת ריאות בצילומים, דלקת קרום הלב ואירועי לב חדים, ממצאים בעור המתאימים לאיסכמיה, וכן ממצאים נוירולוגיים כולל אירועי מוח [7].

המחלה בשלב ב' מתחילה בדרך כלל בתמונה קלינית של קוצר נשימה ותמונה רנטגנית של דלקת ריאות. התמונה האופיינית בצילומי טומוגרפיה מחשבית (CT) היא של GGO (זכוכית חלבית) הדומה לתמונה של ARDS. הסינים תיארו את המחלה כמחלת ARDS. אולם האיטלקים כבר הבחינו בכך שהחלק של הדלף (shunt) בחולים אלה הוא גבוה יותר, ממצא המצביע על זילוח יתר משמעותי של רקמות חסרות גז. הטיפול ב-PEEP גבוה אכן משפר את החולים, אך אינו נובע מהמנגנון הטיפולי של ARDS, אלה מהסיווג מחדש של זילוף ריאתי בתגובה לכוחות לחץ או כבידה. בעקבת הבנה זו, הטיפול בלחצים גבוהים של PEEP מושהה לזמן האחרון של הטיפול, ואנו מנסים "להרוויח זמן" עם אוורור טוב של החולים ב-PEEP נמוך ככל שניתן, כדי למנוע נזקים הנגרמים מ-PEEP גבוה.

השלב הבא יכול להיות שיפור במחלה, אך מצבם של רוב החולים הנמצאים בשלב זה מחמיר וההסתמנות של פקקת תסחיפית הופכת להיות עיקר המחלה. תסמין ראשון הנראה בעין הוא הכחלה של כפות הרגליים (טרם פורסם) למרות דפקים טובים ברגליים. תמונה

המעידה להבנתי על תת זילוח של כלי הדם הקטנים. תת זילוח זה יכול להופיע באיברים שונים. מוח עם הפרעה מוחית, כליות עם הפרעה בתפקוד הכליות עד הצורך בהמופילטרציה ודיאליזה, לב עם הופעת מיוקרדיטיס ואי ספיקת לב. שלב זה מתבטא באי ספיקה רב מערכתית ובצורך בטיפול נמרץ במסגרת מתאימה.

בדיקות מעבדה [10,9]

לצורך מעקב והערכת מצב החולה, הבדיקות המפורטות להלן מהוות את הסמנים לשינוי במחלה:

- **לימפופניה** – לימפופניה קשה מעידה על החמרה במצב הנגיפי של החולה.
- **תרומבוציטופניה** – החמרתה מהווה אינדיקטור להחמרת המחלה.
- **פריטין** – מצביע על החמרת הדלקת.
- **D DIMER ופרותרומבין** – מצביעים על מצב הפקקת במהלך המחלה.
- **אינטרליקין 6** – מצביע על סערת הציטוקינים הקשורה במחלה.
- **C reactive protein (CRP)** – מצביע על החמרת הדלקת.

לפי היחסיות של הבדיקות במעבדה, ניתן לשער את מצבו של החולה (מעבר למצבו הקליני הנצפה) והיכן הוא ממוקם על סולת (סקלת) המחלה (טבלה 1).

טיפולים

עד כה לא הוכחה יעילותו של אף אחד מהטיפולים התרופתיים. המחקרים בעיצומם ובכל יום אנו מתוודעים להצלחה או לאי הצלחה של טיפול זה ואחר. המעקב אחר החולים כולל מעקב קליני כולל חום וריווי חמצן, אק"ג (בשאלת דלקת לב), מעבדה וצילום בית החזה.

חולה בשלב הדגירה ולעיתים אף בשלב א' אינו זקוק לטיפול כלל, אלא למעקב. כאשר מתחיל קוצר נשימה או ירידה בריווי החמצן על החולה להתאשפז לצורך מעקב ולעיתים לקבל טיפול תומך. הטיפול העיקרי מבוסס על עקרונות טיפול נמרץ של שמירת הגוף וטיפול בסיבוכים הנוצרים. סטרואידים בעת הצורך וכפי הנראה רוב החולים נזקקים לטיפול בסטרואידים כאשר הם עוברים מהלך קשה. המודיאליזה והמופילטרציה נדרשות בעת אי ספיקת כליות. עם התקדמות המחלה נוצרים בגוף החולה נוגדנים, ואז מתחילים לראות את השיפור הגופני החל בחולה. הנזקים שהותירה בו התקופה הסוערת של המחלה הם שיקבעו את התוצאה. התמותה הגדולה הנראית בארה"ב בימים אלו מבוססת בחלקה על היקף החולים הגדול שהגיע באותה נקודת זמן, ום חסר ביכולת לתת טיפול ברמת טיפול נמרץ גבוה לחולים אלה. השטחת העקומה שנערכה בישראל היא בעלת משמעות גדולה בהצלחה בטיפול עד כה.

טיפולים תרופתיים

הידרוקסיכלורוקווין עם או ללא אזיתרומיצין [12,11] –היה הבטחה טיפולית גדולה. במאמר ראשון הודגם שיפור בקרב החולים, אך מאמרים נוספים סתרו את הממצאים ואף העלו את החשד למוות מוקדם יותר בחולים שקיבלו טיפול זה.

לופינביר־ריטונאויר [14] – הומלץ על ידי הסינים כטיפול אפשרי ואף מצליח במחלה. מחקר בחולים אלה אכזב ביותר ולא הראה כל יעילות של טיפול זה.

אקטמרה, Actenra נוגד 6IL [17] – לכאורה טיפול עם היגיון פרמקולוגי כנגד מחלה זו. אך הסערה הציטוקינית היא חלק מתהליך המחלה ודיכויה המלא אינו נכון (רפואית). דיכוי חלקי ומתאים עדיין אינו ידוע. נקווה שהמחקרים בעתיד יצביעו על אופן הטיפול הראוי.

רמדסוויר Remdesivir [16,13] – טיפול נוגד נגיפים בשלב ההוכחה של הטיפול, ולכן ניתן כטיפול חמלה בלבד. מדיווחים ראשונים הודגם שיפור בקרב החולים. אף בישראל, מספר חולים קיבלו טיפול זה, והרושם הראשוני היה של הצלחת תרופה זו.

פלסמה של מחלימים [17] – מדיווח ראשוני מודגמת הצלחה בעקבות טיפול זה, אך עדיין הנסתר רב על הגלוי.

תוספי תזונה [17,16] – כדוגמת ויטמין C, ויטמין D, סיקונין, ספינולה ועוד. בשלב זה אין הוכחה על יעילות התוספים על המחלה. להערכתי האישית תוספים אלו עשויים להוביל לעמידות גבוהה יותר של המטופל בפני המחלה, וההתרשמות שלי היא, שנטייתם של מטופלים אלה להתדרדר לשלב ב' היא נמוכה יותר בהשוואה למטופלים שאינם נוטלים כל תוספי תזונה. זוהי הערכה אישית הנזקקת לבדיקה מעמיקה ומדעית כראוי.

לסיכום

מגפת הקורונה (COVID־19) הגיחה לעולם לפני מספר חודשים. המחלה נלמדת תוך כדי הטיפול בחולים. עיקרי המחלה מתוארים במאמר זה ואני מעריך שידע פתופיזיולוגי נוסף יופיע בעתיד. הטיפול בחולים מאתגר במיוחד כאשר אין לנו טיפול ספציפי והטיפול העיקרי היום הוא התמיכה הרפואית המלאה לכל אורך המחלה. לא הזכרתי במאמר זה את הדילמות האתיות הרבות שאנו עומדים בפניהם, אך נושא זה נעסוק בו במאמר נפרד. דומני שכבר שנים רבות לא ניצבנו לפני אתגר גדול שכזה וכולי תקווה שנעמוד בו בראש מורם ובהצלחה.

מחבר מכותב: אוריאל לוינגר
בית חולים לניאדו
דברי חיים 16, נתניה
דוא"ל: ulevinger@laniado.org.il

ביבליוגרפיה

1. *Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC & al,* Presymptomatic SARS–CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457.
2. *Paules CI, Marston HD & Fauci AS,* Coronavirus infections — more than just the common cold. JAMA 2020;323:707-708.
3. *Zhu N, Zhang D, Wang W & al,* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-733.
4. *Kampf G, Todt D, Pfaender S & Steinmann E,*Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020;104:246-251.
5. *Kimball A, Hatfield KM, Arons M & al,* Asymptomatic and presymptomatic SARS–CoV-2 infections in residents of a long–term care skilled nursing facility — King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:377-381.
6. *Liu Y, Yan LM, Wan L* & al, Viral dynamics in mild and severe cases of COVID19–. Lancet Infect Dis 2020 March 19 (Epub ahead of print).
7. *Wang D, Hu B, Hu C & al,* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 February 7 (Epub ahead of print).
8. *Wu C, Chen X, Cai Y* & 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).
9. *Lippi G & Plebani M,* Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med 2020 March 3 (Epub ahead of print).
10. *Herold T, Jurinovic V, Arnreich C & al,* Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. medRxiv April 2020.
11. *Liu J, Cao R, Xu M* & al, Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov 2020;6:16-16.
12. *Gautret P, Lagier JC, Parola P & al,* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open–label non–randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020 March 20 (Epub ahead of print).
13. *Grein J, Ohmagari N, Shin D* & al, Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
14. *Cao B, Wang Y, Wen D & al,* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid19–. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
15. *Wang M, Cao R, Zhang L & al,* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019–nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30:269-271.
16. Unpublished
17. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. April 21, 2020(https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. opens in new tab).

כרוניקה



מחלת קוואסאקי בעקבות זיהום בנגיף קורונה החדש

לאחרונה פורסמו מספר דיווחים על הופעת מחלת קוואסאקי בילדים שחלו במחלת **COVID-19**. כתב העת לנצט מפרסם שני מאמרים בנושא זה, האחד מתאר את המאמצים שנעשים באירופה למעקב אחר מקרים אלה, וניתוח הממצאים, כדי להבין את הקשר בין שתי המחלות. השני, על ידי ורדוני וחב' המתאר את התפרצות מחלת קוואסאקי במחוז ברגמו באיטליה.

החוקרים סיווגו את הילדים לשתי קבוצות, 19 שאובחנו חמש שנים לפני התפרצות (גיל ממוצע שלוש שנים) **COVID-19**, והשנייה קבוצה של 10 ילדים שאובחנו לאחר ה-18 בפברואר 2020 (גיל ממוצע 7.5 שנים). בשמונה מתוך העשרה בקבוצה השנייה נמצאו נוגדנים לנגיף **SARS - COV-2**. שתי הקבוצות נבדלו בשיעור ההיארעות לחודש, 0.3 בקבוצה 1 לעומת 10 בקבוצה 2. מעורבות הלב במחלה הייתה גבוהה יותר בקבוצה השנייה (6 מתוך 10) לעומת הראשונה (2 מתוך 19). כמו כן, בקבוצה השנייה נזקקו יותר ילדים לטיפול בסטרואידים (8 מתוך 10) לעומת הקבוצה הראשונה (3 מתוך 19).

המחברים מסכמים כי הבחינו בהגברה של פי 30 בהיארעות מחלת קוואסאקי (או דמויית קוואסאקי) מעת התפרצות מגיפת הקורונה בברגמו. המחלה הופיעה בעיקר בילדים בוגרים יותר והייתה חדה יותר. הם חוששים כי תופעה זאת תתרחש גם במדינות נוספות.

ביבליוגרפיה

(DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X Lancet 2020;).

איתן ישראלי

מתוכנית "שיקום לב מרחוק" לתוכניות לניהול מחלות כרוניות באמצעים דיגיטליים – תיאור התוכנית הלאומית כמודל רב־מקצועי לניהול מחלה

אירנה נבוטובסקי[1,2]
ריקי טסלר[1]
נלה גנג קרגנבילד[2]
עמירה נחשון[2]
שושנה ישעיהו[2]
רוברט קלמפנר[3,2]
יאיר שפירא[1]

[1]המחלקה למנהל מערכות בריאות, בית הספר למדעי הבריאות, אוניברסיטת אריאל, אריאל

[2]המכון למניעה ושיקום חולי לב, מרכז הלב על שם לב לבייב, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

[3]הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

תקציר

מחלות לב וכלי דם (קרדיווסקולריות), המלוות לעיתים קרובות במחלות רקע רבות, הן סיבת התמותה הראשונה בעולם. אי היענות לתוכניות שיקום לב, שהן מרכיב מרכזי במניעה שניונית, היא אחת הסיבות לכישלון באיזון גורמי סיכון ושינוי אורחות. גורמי סיכון מובילים לאירועים חוזרים, לאשפוזים מיותרים ולתמותה. אמצעים טכנולוגיים הם בעלי פוטנציאל גדול לשיפור שירותי הבריאות. בשנים האחרונות חלה מגמת עלייה בצריכת אמצעים טכנולוגיים לצורך בריאות. שיקום לב בבית ("של"ב") באמצעות טכנולוגיה הוא חלק ממגמה כללית של הרפואה המערבית ליישם את גישת "המטופל במרכז" במסגרת שירותי הבריאות. בשנה האחרונה אישר משרד הבריאות בישראל תוכנית של"ב בסל הבריאות לחולים בדרגת סיכון נמוכה. בהתאם לחוזר מנהל משרד הבריאות, מאז חודש נובמבר 2018 פועלת תוכנית של"ב במרכז הרפואי שיבא־תל השומר. התוכנית משלבת טכנולוגיה חדשנית לצד טיפול רב־מקצועי. יישום התוכנית הלכה למעשה מאפשר למידה על האופן שבו ניתן להטמיע את המודל הטיפולי בתוכניות נוספות לניהול מחלות כרוניות, לרבות שיקום או אשפוז בבית, תוך שמירה על בטיחות המטופל ועל אבטחת המידע הרפואי. מטרת המאמר הנוכחי היא לסקר את תוכנית של"ב הראשונה בישראל, את מרכיביה, את יתרונותיה ואת אתגריה, וכן להציג את המודל הטיפולי, את כשירותו לניהול מחלה רב־מקצועי ואת הגברת ההיענות לטיפול

מילת מפתח טלרפואה; ניהול מחלה; שיקום לב בבית; אשפוז בית; רפואה ממוקדת מטופל.

key words: Telemedicine; Disease management; Tele-cardiac rehabilitation; Home hospitalization; Patient-centered Medical Home.

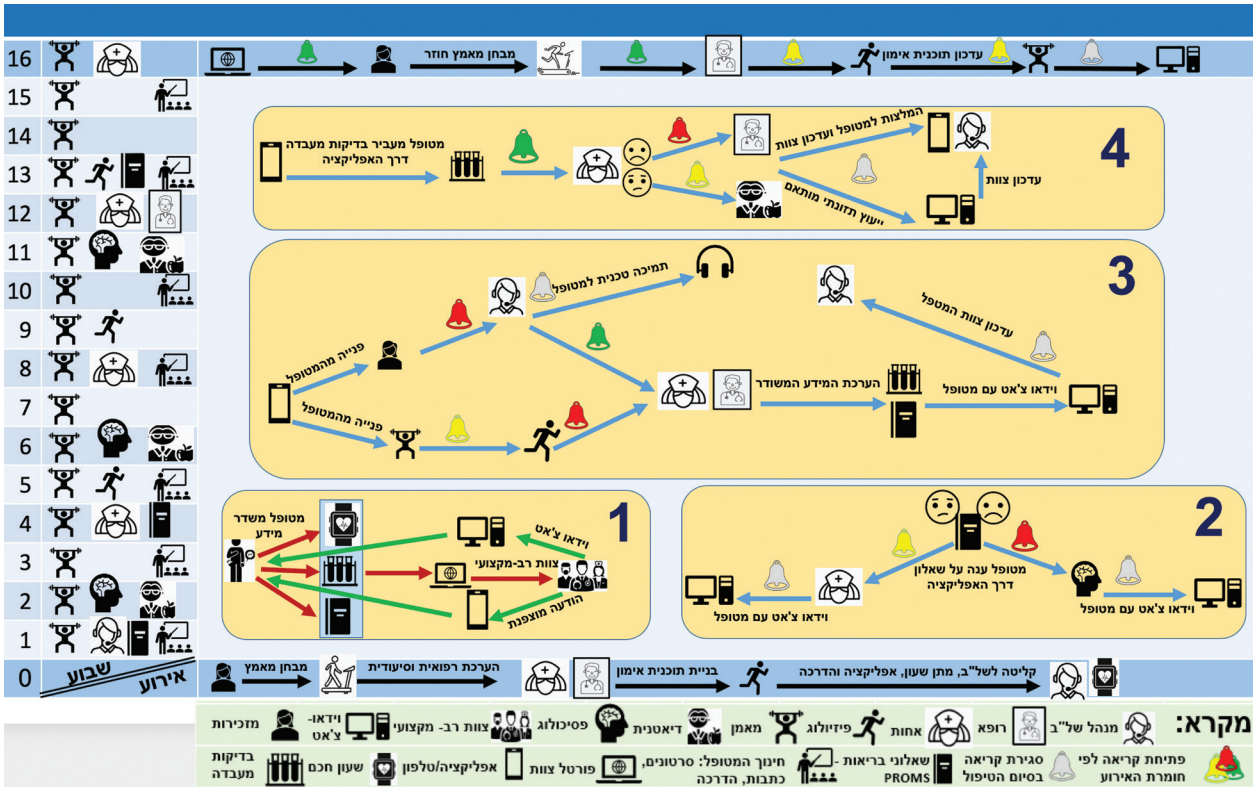
הקדמה

מחלות קרדיווסקולריות הן הגורם המרכזי לתחלואה ולתמותה במדינות המפותחות ובהן ישראל, שבה מתים בכל שנה מעל 7,000 בני אדם ממחלות קרדיווסקולריות שונות וכ־ 30,000 לוקים באוטם שריר הלב [1]. שיקום לב הוא מרכיב מהותי בטיפול בחולים לאחר אירוע לב, והוכח כי הוא מפחית אשפוזים חוזרים ותמותה מכל סיבה. למרות זאת, פחות משליש מן החולים מסתייעים בתוכניות שיקום מוסדיות [3,2]. הסיבות המרכזיות לכך נעוצות בחוסר תיאום בין אופי השירות שמציעה המערכת הבריאותית לבין צרכיו של המטופל. מאפייני השיקום המוסדי - ריחוק ממגורי החולה, ימים ושעות קבועים, אחידות הפעילות המוצעת, אימון קבוצתי וכן הלאה - אינם מתאימים בהכרח לכלל המטופלים [5,4]. הבנה זו מחייבת את שירותי הבריאות והרווחה לחפש פתרונות ותוכניות שיקום חלופיות בסביבתו של המטופל.

המהפכה הדיגיטלית פתחה מגוון אלטרנטיבות לשיקום המוסדי, ברוח גישת "המטופל במרכז" [6]. בתוכניות של"ב נודעת חשיבות רבה למעורבות גבוהה של המטופל בתהליך הטיפול ולשיתוף פעולה מלא בינו לבין הצוות המטפל [7]. יתרה מכך, התוכניות נותנות מענה לצורך בחיסכון בהוצאות הציבוריות ההולכות וגדלות עם העלייה בתוחלת החיים [8]. של"ב נמצא שווה ערך לשיקום המוסדי מבחינת השגת היעדים הבריאותיים, רווחת המטופל ובטיחותו. שיעור הנשירה מהתוכנית היה נמוך יותר, ומידת ההיענות וההתמדה הייתה גבוהה יותר בקבוצות של"ב בהשוואה לשיקום במוסד [9,4].

בישראל פועלים שירותי בריאות מרחוק (tele-medicine) נרחבים [10]. בנובמבר 2018 הפכה ישראל למדינה הראשונה בעולם אשר הכירה רשמית בשל"ב כשירות בסל הבריאות [11]. כחלק מתוכנית לאומית פותחה במרכז הרפואי שיבא - תל השומר תוכנית של"ב הראשונה. מטרת המאמר הנוכחי היא לסקור את התוכנית החדשה על כל מרכיביה - אמות מידה, שלבי היערכות, יתרונות, מגבלות ופוטנציאל התוכנית בניהול מחלות כרוניות אחרות ובקידום בריאות החולים.

תרשים 1: מודל מערך טיפול רב מקצועי בשל"ב, ניטור מעקב וסינרגיה של הצוות באמצעות מערכת דיגיטלית



התוכנית הלאומית "של"ב" במרכז הרפואי שיבא־תל השומר

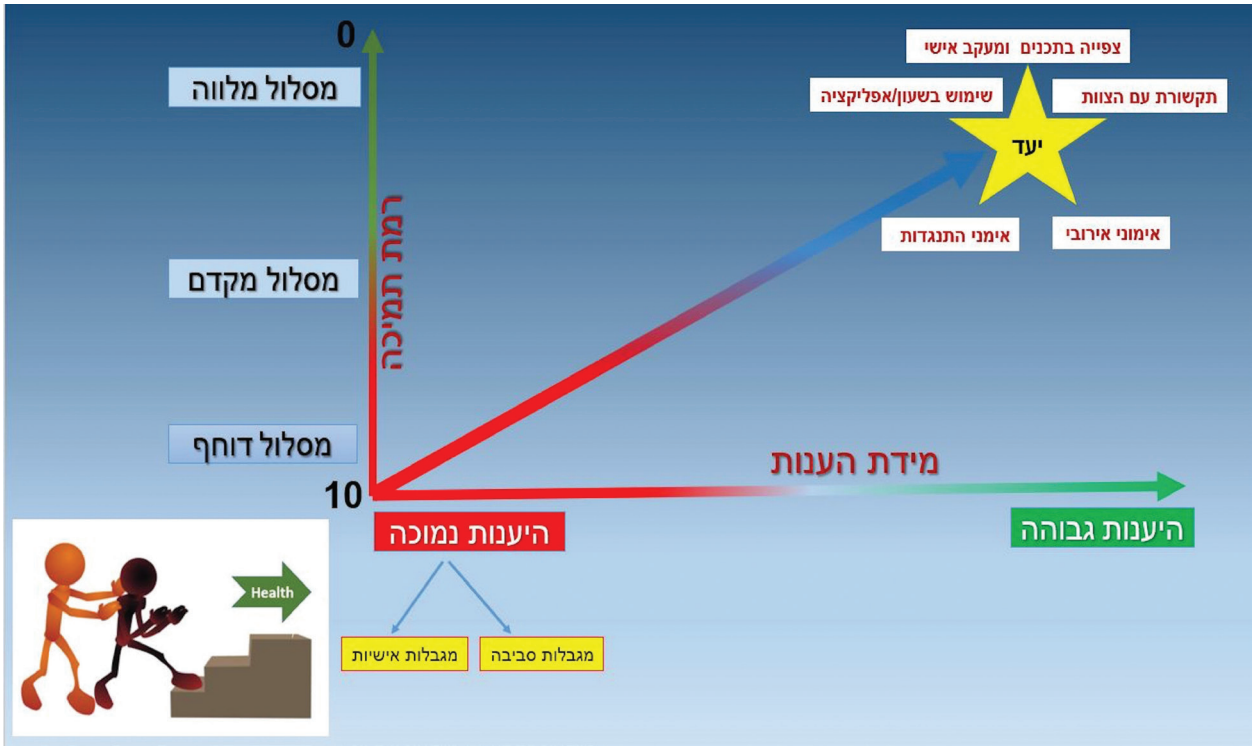
תכנית של"ב הראשונה גובשה והוטמעה במרכז הרפואי שיבא בשנים 2018–2020. כחלק מהיתכנות והערכת התוכנית בוצעו מספר מחקרים, אשר תוצאותיהם פורסמו במאמרים קודמים: סקר עמדות בקרב 200 חולי לב [12]; פיילוט פרוספקטיבי להערכת תוכנית ההתערבות באוכלוסיית חולים בדרגת סיכון נמוכה, בין הגילים 40–73 שנים (M=52.7± 0.81) [13]; ומחקר פרוספקטיבי מבוקר בקרב 60 חולים בדרגת סיכון גבוהה בין הגילים 26–79 שנים (M=56±12.35) (יפורסם בהמשך).

מהו טלה־מעקב וטיפול רב־מקצועי במשתקם בבית

התוכנית מתבססת על ההנחיות המקובלות של האיגודים הקרדיולוגיים לשיקום לב במרכזי השיקום [15,14]. בהתאם להנחיות, המרכיב המרכזי בתוכנית הוא פעילות גופנית סדירה, כשהיא מנוטרת באמצעות שעון ספורט חכם, ומשודרת למרכז ההפעלה של צוות השיקום וליישום בטלפון החכם של המטופל. התוכנית נבנתה בשיתוף פעולה עם חברת Datos Health, שפיתחה פלטפורמה מקורית לניטור ולמעקב אחר חולים עם מחלות כרוניות (תרשים 1). הפלטפורמה מאפשרת ניטור מדדים כגון פעילות גופנית, לחץ דם, רמות גלוקוז, ריווי חמצן בדם, חום, משקל ועוד, והיא מתקשרת עם המטופל באמצעות מכשירי קצה (כגון שעון ספורט חכם, מד לחץ דם, גלוקומטר וכן הלאה). דליית נתונים רפואיים ממערכות מידע במרכז הרפואי והמדדים אשר מנוטרים ממכשירי הקצה מתבצעת, תוך סיווג והצפנה מלאה של המידע, והמערכת עומדת בכל הקריטריונים של אבטחת מידע ורשת. הנתונים נאספים ומשודרים לפורטל הצוות המטפל באופן המאפשר ניטור, קבלת החלטות ומתן המלצות על אודות פעילות המטופל. המידע המוצג מאפשר הסתכלות על כל מטופל בנפרד ועל קבוצת מטופלים השייכים לאותה התוכנית. נוסף למגוון מדדי האימון הגופני (סוגי הפעילות, תדירות, מהירות, משך, דופק, עצימות, צעדים וכן הלאה) מוצגים גם תוצאים שהמטופל מדווח עליהם (PROMS – Patient Reported Outcomes), כגון שאלונים בדבר בריאותו וציון BORG (The Borg Rating of Perceived Exertion) לתפיסת המאמץ הסובייקטיבית. המידע מוצג במקביל גם למטופל באמצעות היישום.

על מנת להתחיל בתוכנית השיקום, המטופל עובר מבחן מאמץ והערכה רפואית, ומקבל תוכנית אימון מותאמת אישית והדרכה טכנולוגית. צוות רב־מקצועי הכולל רופא קרדיולוג, אחות שיקומית, פיזיולוג מאמץ, מאמן כושר, דיאטנית ופסיכולוגית מספק למטופל מעקב וסיוע במימוש התוכנית. מערכת התקשורת בפורטל מאפשרת שליחת מסרים מוצפנים לעידוד המטופל וליצירת מוטיבציה, העברת מידע רפואי מאובטח, מעקב באמצעות שיחות וידאו־צ'אט, וכן סינכרון וייעול הטיפול בין חברי הצוות המטפל על ידי הגדרת מגוון חוקים

תרשים 2: התאמת מסלול הטיפול להנעה להתנהגות היעד בהתאם להיענותו ולמגבלותיו של המטופל – מודל המבוסס על תיאוריה התנהגותית של פוג



להתראות ולתזכורות למטופל ולצוות. כמו כן, הושם דגש על איזון גורמי הסיכון למחלות הלב ועל הטמעת אורח חיים בריא. התוכנית נמשכת בין 3–12 חודשים, בהתאם להסדר עם קופות החולים.

המסגרת התיאורטית לשיקום לב בבית: מודלים ליצירת מוטיבציה ושינוי התנהגותי

מודלים תיאורטיים להבנת ההתנהגות עשויים לתרום לתוכניות התערבות מבוססות טכנולוגיה [16]. תוכנית של"ב מבקשת ליישם את עקרונותיהם של מודלים התנהגותיים על מנת לקדם שינוי התנהגותי בקרב המטופלים. תיאוריית ההגדרה העצמית (Self-Determination Theory) מגדירה שלושה עקרונות בסיסיים ליצירת מוטיבציה להתנהגות היעד: אוטונומיה – עצמאות בקבלת ההחלטות וניהול החיים; מיומנות – רכישת יכולות ומיומנויות חדשות; שייכות – תמיכה מהסביבה, הכרה ואקלים חברתי חיובי [17]. בתוכנית של"ב הצוות מנחה את המטופל להיות מעורב ועצמאי, ולקבל אחריות על ניהול מחלתו והתנהגותו. המטופל מקבל משוב על התקדמותו ועל מיומנויות חדשות שהוא רוכש. נודעת חשיבות לחיזוק התמיכה מן הסביבה ולתחושת ההשתייכות לקהילת משתקמים. לצד היעדים הכלליים של של"ב, לכל מטופל מוגדרות מדי שבוע מטרות המותאמות לו אישית.

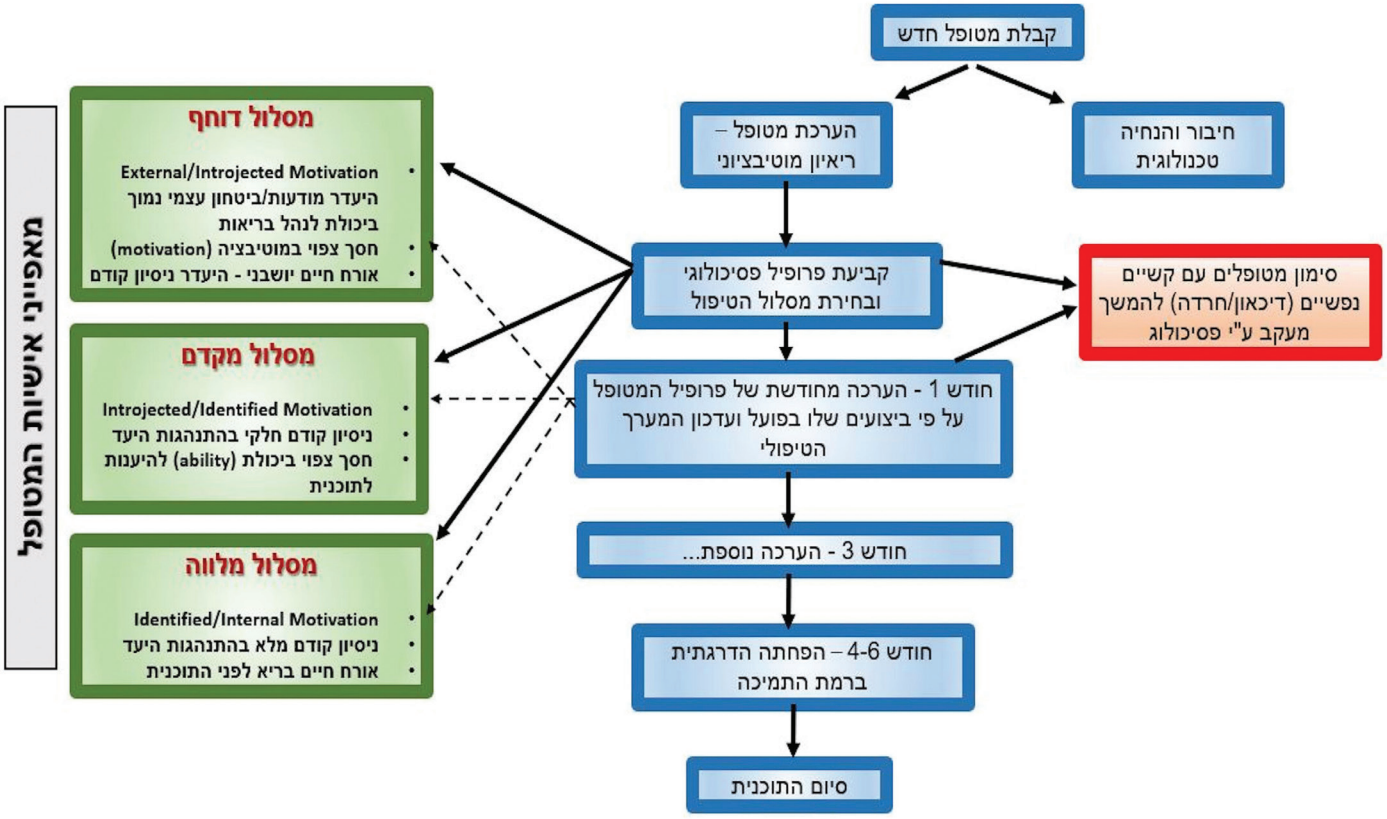
המודל ההתנהגותי של Fogg מדגיש את חשיבות ההבנה של המשאבים המוגבלים, המונעים מהפרט לבצע את התנהגות היעד: היעדר מוטיבציה או יכולת (זמן, כסף, ידע, מאמץ פיזי או נפשי וכן הלאה) או מחסור בשני המרכיבים יחד. לשם השגת התנהגות היעד יש להתאים גורמי הדק (טריגרים) מדויקים בהתאם למקור המשאב המוגבל – מוטיבציה או יכולת [18]. של"ב פועל על פי מודל זה, ובשלב ראשון עורך זיהוי של המשאב המוגבל של המטופל באמצעות שיחה עם פסיכולוג שיקום בכניסה לתוכנית ובאמצעות הפעלת מסרים מותאמים אישית בשלב השני.

התיאוריה לקבלת הטכנולוגיה והשימוש בה (The Unified Theory of Acceptance and Use of Technology – UTAUT) מונה ארבעה מרכיבים להצלחת הצרכן בשימוש בטכנולוגיה חדשה: ציפיית התועלת, ציפיית המאמץ, השפעה חברתית ותנאים מסייעים [19]. במסגרת של"ב יש למטופל ליווי צמוד – בייחוד בשלבים הראשונים של התוכנית – על מנת ליצור חוויית משתמש חיובית והתמדה בתוכנית בהמשך, להקטין את החשש מפני הכלים הטכנולוגיים, להגדיל את ציפיית התועלת מן התוכנית, להגביר תמיכה בסביבת המטופל ולהבטיח תנאים שיקלו עליו ביישום התוכנית.

ה"מרשם" לאימון גופני במסגרת שיקום לב בבית

בהתאם להנחיות המקובלות לשיקום הלב של האיגוד האירופי לקרדיולוגיה (European Society of Cardiology – ESC) [15], יעדי האימון האירובי עומדים על 150 דקות אימון בשבוע, מתוכם כ־120 דקות לפחות בטווח "דופק המטרה" (Target HR), אשר נקבע על פי תוצאות ארגומטריה

תרשים 3: פרוטוקול ליווי מטופל בתוכנית התערבות מרחוק – מבוסס תיאוריות התנהגותיות של פוג, UTAUT ו–SDT



והיסטוריה רפואית, ומהווה כ־ 70% מרזרבת הדופק (70%~ of HRR). הטווח מתעדכן בהתאם להתקדמות המטופל. סוגי האימון נקבעים בתיאום עם המטופל ובהתאם להעדפותיו; המטופל יכול לבצע כמעט כל פעילות אירובית המותרת לו, לרבות שחייה, ריקוד, רכיבה, הליכה וכדומה. המטופל מתבקש לבצע בין 3–6 אימונים אירוביים בשבוע, ולהשתדל להיות לפחות 70% מזמן האימון בדופק המטרה. כחלק מהמרשם יש לבצע שני אימוני כוח בשבוע ולפחות 8,000 צעדים ביום. סרטונים עם מבחר תרגילי התנגדות נשלחים למטופל מדי שבוע באמצעות היישום.

החינוך לבריאות של המשתקם בבית

רוב החולים במחלות כרוניות אינם מקבלים חינוך בריאות מתאים, ולרובם אוריינות דלה בתחום הבריאות [20]. בתוכנית של"ב הישראלית הושקעה מחשבה רבה בחינוך המטופל; המטופלים מקבלים מדי שבוע מידע נרחב ישירות ליישום באמצעות כתבות, מסמכים וסרטונים. החומרים החינוכיים מתרכזים בנושאים כגון אלה: (1) ניהול מחלה כרונית; (2) תזונה בריאה; (3) כלים יישומיים להתמודדות עם מצבי חרדה ודחק נפשי; (4) הנחיות לנטילת תרופות; (5) איזון גורמי סיכון; (6) תרומתה של פעילות גופנית; (7) הנחיות לביקור אצל רופא; (8) יישום שינוי התנהגותי ואימוץ אורח חיים בריא ועוד.

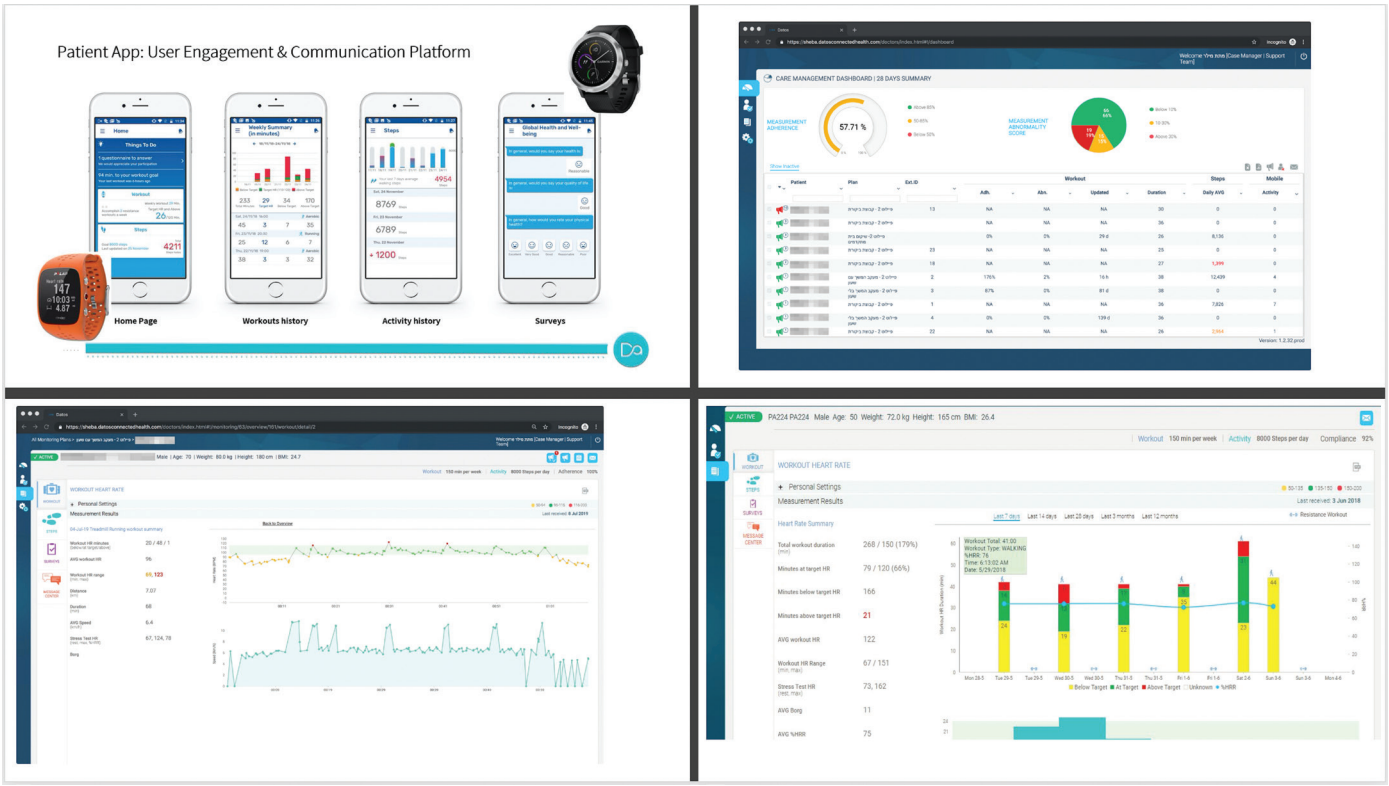
שיקום לב בבית – יתרונות ואתגרים

יתרונות של"ב

1. יעילות

שיפור ביכולת התפקוד נמצא במחקרים קודמים כמנבא החשוב ביותר להפחתת הסיכון לתחלואה חוזרת ולתמותה בקרב חולים קרדיווסקולריים [2]. יתרה מכך, ההיענות לשיקום בבית נמצאה דומה או גבוהה יותר בהשוואה לתוכנית מוסדית, עם שיפור דומה בכושר גופני ותוצאים פיזיולוגיים נוספים. העלויות המופחתות של של"ב קשורות ככול הנראה לשיעור היענות גבוה יותר [21,9,4]. תוצאות מחקר היתכנות למודל של"ב בישראל תוארו בהרחבה במאמרנו הקודם [13]. ככלל, התוצאות הראו שיפור משמעותי בדרגה התפקודית של המשתקמים, כפי שהוערכה באמצעות METS מ־10.6±0.5 ל־12.3±0.5 (p=0.002), וכן היענות מרבית: כ־100% מן המטופלים השלימו את התוכנית. לאורך שישה חודשי התוכנית שמרו המשתקמים על רמות עקביות של פעילות גופנית, וזמני הפעילות השבועיים היו גבוהים בממוצע ביחס להנחיות

תמונה 1: מערכת "דטוס" (פורטל הצוות ואפליקציה למטופל) לניטור, למעקב ולטיפול מרחוק



המומלצות: 19.7±182.5 דקות פעילות אירובית בשבוע. כמו כן, התמידו המשתקמים בביצוע יומיומי של יותר צעדים מהיעד שנקבע עבורם לאורך כל התוכנית. עם זאת נדרשת הרחבה של הממצאים הקיימים באמצעות ניהול תוכנית רב־ממדית וארוכת טווח.

2. בטיחות

תכניות של"ב נמצאו בטוחות ליישום גם בקרב חולים מורכבים [23]. גם בתוכנית הנוכחית לא נראו עד כה מקרים חריגים בעקבות הפעילות שביצעו המטופלים בביתם. כחלק ממערך אבטחת הטיפול וסנכרון יעיל בין אנשי הצוות המטפל נשלחו התראות במערכת הן למטופל והן לצוות במקרה של שינויים לא־צפויים או של מדדים חריגים, כגון פעילות בדופק גבוה מהיעד או היעדר תקשורת עם המטופל.

3. המטופל במרכז

שיקום לב בבית הוא נתיב חשוב בעתידה של הטלרפואה לניהול מחלות כרוניות, והוא מאפשר יישום בפועל של גישת "המטופל במרכז" – תפירת חליפת טיפול אישית לכל מטופל. תוכנית של"ב נותנת מענה לדרישות המתגברות מצד המטופל לקבל טיפול בסביבתו הטבעית – בביתו [24], להיות שותף פעיל בתהליך הטיפול, לקבל מידע שוטף, ולנהל את בריאותו [26,25,7]. תוכנית של"ב הראתה, כי היענות המטופל לתוכנית הטיפול תלויה הן במידת המוטיבציה שלו והן ביכולת המטפל מרחוק להתאים את הטיפול לאישיות המטופל ולהניעו לטיפול זה לאורך זמן. במהלך של"ב זוהו כמה מרכיבים חיוניים להגברת ההיענות: (1) בחירת סוג הפעילות על פי העדפות המטופל; (2) התאמה אינדיבידואלית של מידת האינטראקציה האנושית; (3) שליחת הודעות מוטיבציה מתחלפות; (4) יצירת מעורבות מצד המטופל; (5) עבודת צוות סינרגטית; (6) בקרה מתמדת על התהליך ועדכון תוכנית הטיפול בהתאם למידת ההיענות.

4. התמודדות עם משברים ברמת הלאומית וברמת הפרט

תוכנית של"ב ערוכה להתמודדות עם משברים חברתיים כמו גם עם משברים אישיים כגון תחושת בדידות, בייחוד בזקנה. טיפול מרחוק אין הכוונה לטיפול מנוכר. בשל"ב לכל מטופל יש דמות קבועה של מטפל אחד שאחראי באופן מלא להצלחת תוכנית השיקום, יחד עם צוות רב מקצועי שמסייע לו במשימה. למטופל יש כתובת ברורה לפניות, אנשים שאיתם הוא יכול לחלוק את פחדיו, דאגותיו ובעיותיו ובכך למנוע את תחושת הבדידות. זוהי מסגרת המעניקה רשת ביטחון ותמיכה בכל הקשור לבריאות פיזית ונפשית. בנוסף, בשעת חירום המטופל אינו מרגיש מנותק: הוא יכול לקבל מדי יום עדכונים, מידע חשוב על התמודדות נכונה עם המצב, סיוע נפשי ועוד. יכולות האוטומציה הדיגיטלית מבטיחות עקביות בטיפול והגעה לכל מטופל באופן אישי, גם בימים שבהם הצוות אינו יוצר קשר אנושי עם המטופל.

5. שימוש בטכנולוגיה מתקדמת

הטכנולוגיה שפיתחה חברת Datos Health הותאמה באופן ייעודי לצרכים של ניהול מחלה כרונית, ותוכננה בהתאם ל"מנשר לפיתוח תוכנה זריז" (agile principles). תכנון היישום בצידו של המטופל הוא פשוט ונוח לשימוש, בהלימה עם המחקר הקודם בתחום של אימוץ טכנולוגיות בקרב משתמשים מבוגרים [27]. המערכת אפשרה שימוש במכשירי ניטור לבישים לאורך כל היום ללא צורך בחומרה נוספת. היה שימוש בשעונים חכמים ללא רצועת חזה, המסרבלת את השימוש. הפורטל אפשר הקמה, ניטור ומעקב של כמה תוכניות ושל מספר רב של מטופלים בידי צוות רב־מקצועי.

אתגרים בתוכנית של"ב ודרכי התמודדות

במהלך פיתוח התוכנית ויישומה זוהו כמה אתגרים, העשויים להשפיע על הטמעת התוכנית הלכה למעשה.

1. אוריינות טכנולוגית

המחקר המקדים שלנו העלה, כי אוריינות טכנולוגית יורדת עם הגיל [12]. היעדר היכרות והתנסות קודמת עם אמצעים דיגיטליים, חוויה שלילית מהשימוש בהם [28], ומעורבות דלה של המטופל בתחילת תכנית ההתערבות [29], עלולים להיות מגבלה עבור חולים מבוגרים בכל הקשור ליישום טיפול מרחוק. בבניית תכנית של"ב הובאו בחשבון מגבלות אלה, והושקעו מאמצים בנושאים הבאים (1) פיתוח יישום נוח, פשוט לשימוש ואטרקטיבי למטופלים בכל גיל, תוך שילוב תכנים בריאותיים ויעדים מתאימים; (2) הדרכה הולמת למטופל תוך מתן זמן מספיק ללימוד, להתנסות וליצירת חוויה חיובית למשתמש; (3) ליווי צמוד של המטופל בפרט בשבועות הראשונים לתוכנית, עידוד השימוש במכשירי הניטור והגברת מעורבות המטופל בתהליך הטיפול.

2. היענות ליעדי השיקום

נקודת התורפה שזוהתה במהלך התוכנית היא היענות דלה לחלק מיעדי התוכנית – ביצוע פעילות אירובית בעצימות מבוקשת, אימוני התנגדות ומילוי סקרים מקוונים [13]. על מנת להתמודד עם מגבלות אלה, נוספו תכנים חינוכיים בנושא חשיבות האימונים ותרומתם לבריאות, פותח מערך תזכורות והודעות מוטיבציה לעידוד המטופל לבצע אימוני כוח ואימונים אירוביים בעצימות המבוקשת, נערך הסבר המפרט למטופל את יתרונות המענה לשאלונים ונוצרו התראות על מעקב היענות לצוות המטפל.

של"ב כמודל לניהול מחלה רב־מקצועי

המודל הטיפולי של של"ב יכול לשמש דוגמה לבניית תוכניות התערבות מגוונות לניהול מחלות כרוניות כגון סוכרת, השמנה, דיכאון, מחלות אונקולוגיות ועוד. האמצעים הדיגיטליים מאפשרים לבנות מודל להתערבות ארוכת טווח, המשלבת סנכרון בעבודת צוות רב־מקצועי, ליווי מקיף למטופל, חינוך, איזון של גורמי סיכון למחלתו וטיפול יעיל באירועים כגון הידרדרות המטופל מבחינה קלינית, נפשית או התנהגותית (תרשים 1). פעילות גופנית (החיונית בשיקום הלב) היא רק אחת מהתנהגויות היעד הרבות המתבקשות מהמטופל במהלך טיפול ממושך ומורכב. הצורך בהנעת המטופל להתנהגות היעד החיונית לטיפול מחייב התייחסות למודלים ההתנהגותיים. של"ב המתבסס על תיאוריות אלה [30,18,16] מציע מודל להנעת המטופל, הכולל את המרכיבים הבאים: הערכת הפרופיל הפסיכולוגי של המטופל; הערכת המגבלות האישיות או הסביבתיות העשויות למנוע את התנהגות היעד; התאמת הטיפול לאישיות המטופל; בקרה ועדכון התוכנית על רצף הזמן. פעילותו של המטפל מרחוק היא דינמית בהתאם ליעדי התוכנית ולהיענות המטופל (תרשימים 2–3).

בנוסף, מודל זה יכול לשמש לטיפול בכלל אוכלוסיית החולים ברמה לאומית, במצב של משבר לאומי ושעת חירום, כגון המשבר בעקבות נגיף ה־COVID-19. ראשית, שירותי טלרפואה מסוג של"ב יציבים יותר לזעזועים ביחס לשירותי בריאות מסורתיים; ניתן להמשיך בטיפול מרחוק, גם בעבודה מהבית, ללא צורך בהתארגנות מיוחדת, ותוך שמירת על בטיחות החולה. שנית, המערכת הטכנולוגית שעליה מבוסס של"ב אינה דורשת התקנה מקומית, וכל המידע נשמר ב'ענן'. מערכת זו מאפשרת הקמת תוכנית לאומית מהירה למעקב וטיפול באוכלוסיות חולים שונות, במרכזים רפואיים שונים ומתן תוכניות טיפול מותאמות. בתוכניות אלה כל מטופל משויך לקופה שלו ולצוות הרפואי שלו, ויש שיתוף פעולה בין מרכזים רפואיים שונים, כאשר המטופל יכול, לדוגמה, להתחיל תוכנית בבית חולים בעת אשפוז, ולעבור לאשפוז בית [24] או מעקב בקהילה במעבר חלק ורציף בין התוכניות. מבחינה ארכיטקטונית אין צורך בשרתים או בהתקנות, והתשתית מתאימה לשימוש מכל מקום, עבור כל חולה וכל רופא, בהינתן מחשב או טלפון חכם. המודל מציע אסטרטגיות טיפול חיוניות בשעת חירום: (1) אוטומציה מלאה של הטיפול (2) אפשרות לעבודה סינרגטית מרחוק של צוות רב מקצועי, ללא צורך באחידות זמן ומקום הטיפול; (3) דינאמיות: אפשרות לעדכון שוטף של תכנית הטיפול ואופן פעילות הצוות, להתאמה מיטבית של התוכנית לצורכי השעה.

לסיכום

תכנית של"ב ישראלית, הנערכת זה שנה, הציגה את היכולת של המערכת הדיגיטלית והאנושית לעמוד בדרישות מורכבות של הפעלת תוכנית לניהול מחלה כרונית מחד גיסא, והתמודדות מוצלחת עם הטכנולוגיה מצד המטופלים והצוות המטפל מאידך גיסא. ליישום מוצלח של תכניות טלרפואה בחולים כרוניים, יש צורך בהבניית מערך טיפול המשלב היבטים בפסיכולוגיה התנהגותית לצד תוכניות טיפול מותאמות אישית ומעקב של צוות רב־מקצועי. המודל שיישנו כיום במרכז הרפואי שיבא־תל השומר הוא מהראשונים בארץ, ויש צורך להרחיבו למרכזים רפואיים בפריסה ארצית, ובקרב אוכלוסיות חולים מגוונות, כמו גם בהמשך מחקר מעמיק בתחום.

מחברת מכותבת: אירנה נבוטובסקי
דוא"ל: k.irishke@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Gielen S, Laughlin MH, O'Conner C & Duncker DJ,* Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. Prog Cardiovasc Dis. 2015 Jan;57(4):347–55.
2. *Ades PA, Keteyian SJ, Wright JS & al,* Increasing cardiac rehabilitation participation from 20% to 70%: a road map from the million hearts cardiac rehabilitation collaborative. Mayo Clin Proc. 2017 Feb;92(2):234–42.
3. *Turk–Adawi K, Supervia M, Lopez-Jimenez F & al,* Cardiac rehabilitation availability and density around the globe. EClinicalMedicine. 2019 Aug;13:31–45.
4. *Taylor RS, Dalal H, Jolly K & al,* Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015 [cited 2017 Dec 16]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007130.pub3.
5. *Ruano–Ravina A, Pena-Gil C, Abu-Assi E & al,* Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A systematic review. Int J Cardiol. 2016 Nov;223:436–43.
6. *Piotrowicz E & Piotrowicz R,* Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges. Eur J Prev Cardiol. 2013 Jun;20(2_suppl):12–6.
7. *Beckie TM.* Utility of Home-Based Cardiac Rehabilitation for Older Adults. Clin Geriatr Med. 2019 Nov;35(4):499-516.
8. *Dalal HM & Taylor RS,* Telehealth technologies could improve suboptimal rates of participation in cardiac rehabilitation. Heart. 2016 Aug 1;102(15):1155–6.
9. *Zwisler A-D, Norton RJ, Dean SG & al,* Home-based cardiac rehabilitation for people with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016 Oct;221:963–9.
10. *Israel Ministry of Health.* Standards for operating remote health services. [Internet]. 2019 [cited 2019 May 26]. Available from: https://www.health.gov.il/hozer/mk06_2019.pdf
11. *Israel Ministry of Health.* Standards for remote cardiac rehabilitation. [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 15]. Available from: https://www.health.gov.il/hozer/mr11_2018.pdf
12. *Nabutovsky I, Nachshon A, Klempfner R & al,* Digital cardiac rehabilitation programs: the future of patient-centered medicine. Telemed J E-Health. 2019 Sep 5; tmj.2018.0302. https://doi.org/10.1089/tmj.2018.0302.
13. *Nabutovsky I, Ashri S, Nachshon A & al,* Feasibility, safety, and effectiveness of a mobile application in cardiac rehabilitation. IMAJ. 2020 Feb. Accepted for publication.
14. *Israel Heart Society.* Physical activity as part of primary and secondary prevention of cardiovascular disease. [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 15]. Available from: http://his-files.com/pdf/gym0113.pdf
15. *EACPR Committee for Science Guidelines*, Corra U, Piepoli MF, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J. 2010 Aug 2;31(16):1967–74.
16. *Harst L, Lantzsch H & Scheibe M*, Theories predicting end-user acceptance of telemedicine use: systematic review. J Med Internet Res. 2019 May 21;21(5):e13117.
17. *Gillison FB, Rouse P, Standage M & al,* A meta-analysis of techniques to promote motivation for health behaviour change from a self-determination theory perspective. Health Psychol Rev. 2019 Jan 2;13(1):110-30.
18. *Fogg B*, A behavior model for persuasive design. Proceedings of the 4th International Conference on Persuasive Technology - Persuasive '09 [Internet]. Claremont, CA: ACM Press; 2009 Apr [cited 2019 Nov 21]. Available from: http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=1541948.1541999.
19. *Liu D, Maimaitijiang R, Gu J & al,* Using the Unified Theory of Acceptance and Use of Technology (UTAUT) to Investigate the Intention to Use Physical Activity Apps: Cross-Sectional Survey. JMIR MHealth UHealth. 2019 Sep 10;7(9):e13127.
20. *Frederix I*, The role of e-Learning and remote cardiac patient education [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 21]. Available from: https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress2018-/Join-the-new-world-of-cardiac-telerehabilitation/168800-the-role-of-e-learning-and-remote-cardiac-patient-education
21. *Ross R, Blair SN, Arena R* & al, Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2016 Dec 13 [cited 2019 Nov 21];134(24). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000461.
22. *Varnfield M, Karunanithi M, Lee C-K & al,* Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. Heart. 2014 Nov 15;100(22):1770–9.
23. *Piotrowicz E, Zieliński T, Bodalski R & al,* Home-based telemonitored Nordic walking training is well accepted, safe, effective and has high adherence among heart failure patients, including those with cardiovascular implantable electronic devices: a randomised controlled study. Eur J Prev Cardiol. 2015 Nov;22(11):1368-77.
24. *Levi B, Borow M, Wapner L & Feldman Z,* Home

Hospitalization Worldwide and in Israel. The Israel Medical Association journal: IMAJ. 2019 Aug;21(8):565-7.

25. *Accenture Consumer Survey on Patient Engagement* [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 16]. Available from: https://www.accenture.com/us-en/insight-trends-health-patients-digital-health-technologies

26. *Turner P, Turner S & Van De Walle G*, How older people account for their experiences with interactive technology. Behav Inf Technol. 2007 Jul;26(4):287-96.

27. *Redfern J*, Can older adults benefit from smart devices, wearables, and other digital health options to enhance cardiac rehabilitation? Clin Geriatr Med. 2019 Nov;35(4):489-97.

28. *Venkatesh V MM, Davis GB & Davis FD*, User acceptance of information technology: toward a unified view. MIS Q. 2003 Sep;1:425-78.

29. *Pratap A, Neto EC, Snyder P & al,* Indicators of retention in remote digital health studies: a cross-study evaluation of 100,000 participants. Npj Digit Med. 2020 Dec;3(1):21.

30. *Teixeira PJ, Marques MM, Silva MN & al,* A Classification of Motivation and Behavior Change Techniques Used in Self-Determination Theory-Based Interventions in Health Contexts. Motivation Science. 2020 Jan 20. [cited 2020 Feb. 22]. Available from: http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/mot0000172.

כרוניקה



זיהוי הדבקה אירוסולית כגורם השולטני בהתפשטות מגפת הקורונה

בתחילת מגפת הקורונה, ארגון הבריאות העולמי לא ייחס חשיבות להפצת הנגיף בדרך אירוסולית לדרכי הנשימה. עד עתה יש דעות הממעיטות בדרך הדבקה זאת, אך יותר מחקרים תומכים בה, וממעיטים בחשיבות ההדבקה במגע. במאמר קודם [1] ניתחתי את אפשרות ההדבקה האירוסולית והסקתי כי היא אפשרית ומשמעותית.

כעת התפרסם מחקר בשיתוף אוניברסיטת טקסס וקלטק [2], המוכיח כי הדבקה אירוסולית היא הדרך העיקרית להפצת הנגיף, וכי שימוש במסכות הוא האמצעי היעיל ביותר למניעת התפשטות המגיפה. החוקרים, **זאנג** וחב' בראשות **מריו מולינה,** ניתחו את מאפייני התפשטות המגיפה מול אמצעי המניעה, בשלושה מוקדי התפרצות – ווהאן בסין, באיטליה ובניו יורק, החל מ־23.1.2020. החוקרים מציגים עקומות המייצגות את השינוי בהצטברות מקרי המחלה (והתמותה), על גבי אמצעי המניעה – ריחוק חברתי, סגר ועטיית מסכות, המוכיחות כי חבישת המסכות הייתה הגורם העיקרי למיתון התפשטות המגיפה בשלושה מוקדי ההתפרצות. עטיה של מסכות בלבד הפחיתה את מספר הנדבקים ב־78,000 באיטליה בין 6.4.20 עד 9.5.20, וביותר מ־66,000 בעיר ניו יורק מ־17.4 עד 9.5. אמצעי מניעה אחרים, דוגמת ריחוק חברתי שננקטו בארה"ב, לא היו מספיקים לכשעצמם כדי להגן על הציבור.

המחברים מסיקים, כי עטיה של מסכה במרחב הציבורי היא האמצעי היעיל ביותר למניעת הדבקה מאדם לאדם. כמו כן, מסכות בשילוב עם ריחוק חברתי, סגר כשצריך, ומעקב אחר אנשים שבאו במגע עם נדבקים – כל אלה הם השילוב המיטבי כדי להילחם במגפת הקורונה. הם מוסיפים כי מחקרם תומך במדע מהימן, החיוני לקבלת החלטות לגבי המגיפה הנוכחית או אחרות בעתיד.

ביבליוגרפיה

1. א. ישראלי, הרפואה, יולי 2020.

2. PNAS first published June 11, 2020 https://doi.org/10.1073/pnas.2009637117

איתן ישראלי

טיפול בחולי סרטן ריאות בזמן מגפת הקורונה SARS-CoV-2

עבד אגבאריה[1]
רשא ח'ורי[1]
ניקולא נסר[2]
סהר לזרי[3]
איליה וולוביק[4]
מיגל גורנברג[5]
[1]היחידה לאונקולוגיה, מרכז רפואי בני ציון, חיפה
[2]מחלקת רדיותרפיה, בית חולים מונטפיורי, ברונקס, ניו יורק
[3]מחלקת כירורגיה ילדים, מרכז רפואי בני ציון, חיפה
[4]מחלקת דימות רפואי, מרכז רפואי בני ציון, חיפה
[5]המכון לרפואה גרעינית, מרכז רפואי בני ציון, חיפה

תקציר

הקדמה: חולי סרטן ריאות שנדבקו בנגיף הקורונה SARS-CoV-2, הקרוי גם COVID-19, מצויים בסיכון יתר לסיבוכים ולתמותה. סיכויי הבראתם תלויים בשלבי התקדמות המחלה ובדרכי הטיפול השונות.

מטרה: הכנת נהלי טיפול בחולי סרטן ריאות בשעת מגפת נגיף הקורונה המבוססים על ניסיון רפואי שנצבר ברחבי העולם.

שיטות: סקירת המלצות האיגודים האונקולוגים באירופה וארה"ב לטיפול בחולי סרטן ריאות בזמן מגפת הקורונה.

תוצאות: בזמן מגיפה, יש להמשיך ולטפל בחולי סרטן ריאות על מנת לא לפגוע בסיכוי החלמתם. במהלך הטיפולים יש לשקול ולאזן היטב בין הסיכון כתוצאה מהטיפולים לבין התועלת למיגור המחלה. ההמלצות הן לאפשר מתן טיפולים פליאטיביים קצרים ולא לדחות מתן טיפולים משלימים וטיפולים שמאריכים תוחלת חיים. לגבי חולי סרטן ריאות שנדבקו בנגיף הקורונה, ההנחיה היא הפסקת כל טיפול אונקולוגי עד להחלמה מהמגיפה.

מסקנות: סיכום מגוון ההמלצות מהווה בסיס טוב לטיפול בחולי סרטן ריאות בזמן המגיפה, כאשר יש להתחשב בכל מקרה לגופו.

מילת מפתח סרטן ריאות; COVID-19; SARS-CoV-2; מגיפה.

key words: Lung cancer; COVID-19; Pandemic; Guidelines.

הקדמה

חולי סרטן נמצאים בדרגת סיכון גבוהה לזיהומים, עקב דיכוי המערכת החיסונית שלהם כתוצאה מהמחלה ומהטיפולים הנלווים. בעת מגפת הקורונה, חולים בסרטן הריאות עלולים להידבק בשל הפגיעה בריאות, ולפיכך גובר הסיכון לתחלואה בדלקת ריאות או בתסמונת מצוקה נשימתית חדה – ARDS (Acute respiratory distress syndrome).

שיעור התמותה בקרב חולי סרטן ריאות שחלו ב־SARS-CoV-2

בכנס האגודה האמריקנית לחקר הסרטן ה־AACR (American Association for Cancer Research) AACR שהתקיים וירטואלית בחודש אפריל 2020, התפרסמו הנתונים הראשוניים ממחקר ה־TERAVOLT, שאסף נתונים של חולי סרטן ריאות שנדבקו ב־COVID-19 מ־21 מדינות שונות. במחקר נסקרו ונבחנו 200 חולים, אשר מתוכם היה צורך באשפוז של 76% ואילו שיעורי התמותה (34.6%) היו גבוהים מהממוצע העולמי [1]. תוצאות אלו מעלות את החשש לשיעורי סיבוכים ותמותה מוגברים בקבוצת חולי סרטן ריאות לעומת יתר האוכלוסייה שנדבקה.

הסתמנות קלינית ורנטגנית של חולים ב־SARS-CoV-2 וסיבוכים בקרב חולי סרטן ריאות נדבקים

פתולוגיה:

בשלבי ההדבקה המוקדמים, בעוד שהחולים נעדרי תסמינים, מתוארים ברקמת הריאות שינויים פתולוגיים קשים, המתבטאים מבחינה קלינית. אלו הם שינויים דלקתיים ובצקתיים הכוללים הסתננות של תאי המערכת החיסונית וגדילת־יתר של תאי רקמת האפיתל בשטח הפנים של נאדיות הריאות [3,2]. אירועים אלו ממחישים את מידת מעורבות הריאות במחלת ה־SARS-CoV-2.

דימות:

בדיקת דימות של בית החזה אינה נכללת בהמלצות ככלי אבחוני עבור SARS-CoV-2, אך בחולים מאובחנים נצפו מספר שינויים אופייניים, הן בצילומי בית החזה והן בסריקת טומוגרפיה מחשבית (CT) של בית החזה. בדיקת דימות תקינה של בית החזה אינה שוללת הדבקה בנגיף SARS-CoV-2.

צילום בית החזה:

התמונה האופיינית בחולים שנדבקו ב־SARS-CoV-2 כוללת הצללות דמויות כתמים דו־צדדיות, לרוב התמצקויות

(קונסולידציות) ולעיתים גם הצללות בסמיכות זכוכית מט (Ground Glass Opacification – GGO), המערבות מספר אונות, בעיקר אמצעיות ותחתונות, במיקום היקפי.

CT בית חזה:

בדיקת ה־CT רגישה מאוד ומדגימה את השינויים באופן בולט ומוגדר יותר מאשר בצילום חזה. הממצאים השכיחים כוללים תהליכים בועיתיים מפושטים, דו־צדדיים, בסמיכות זכוכית מט (GGO) ו/או התמצקויות, בפיזור היקפי, אשר נוטים להופיע באונות תחתונות ומקטעים אחוריים, עם או ללא עיבוי של המחיצות התוך והבין־אונתיות (תמונה 1) [4].

הסתמנות הקלינית וסיבוכים:

קיים דמיון רב בין ההסתמנות הקלינית של סרטן הריאה ובין תסמיני מחלת ה־COVID-19 כגון: חום גבוה, שיעול, קוצר נשימה ותמונות הדימות הרפואי. הסיבוכים השכיחים ביותר הם דלקת ריאות או פנוימוניטיס (79.6%) ותסמונת מצוקה נשימתית חדה (26.8%) (ARDS).

שכיחות סרטן הריאה בקרב חולי SARS-CoV-2

חולי סרטן נמצאים בסיכון יתר להדבקות בנגיף ולסיבוכים הנובעים ממנו בשל דיכוי המערכת החיסונית שלהם כתוצאה ממחלתם עצמה ומהטיפולים הציטוטוקסיים הרעילים לתאים [6,5]. פורסמה ההערכה כי כ־2% מחולי הקורונה הם חולי סרטן [7] . יש עדויות ראשונות בספרות לכך שחולי סרטן ריאות נמצאים בסיכון יתר לעומת חולים עם שאתות אחרות, ושיעורם גבוה ומוערך בכ־28% מכלל חולי הסרטן]5[. אולם יש לזכור כי העבודות הללו הן רטרוספקטיביות ומסתמכות על מדגמים מצומצמים של חולים.

מטרה

המטרה במאמר זה היא להציג סיכום של המלצות האיגודים הרפואיים והאונקולוגיים הבינלאומיים המובילים לטיפול בחולים עם סרטן הריאות בזמן מגפת הקורונה. יש לשים לב לעובדה שהאיגודים התייחסו להיקפים שונים של תחלואה. כמו כן, חלק מהאיגודים ציינו באופן כללי את חולי הסרטן, לעומת אחרים שפירטו הנחיות לסוגי סרטן שונים ביניהם סרטן ריאה. בטבלה 1 מפורטת ההתייחסות של האיגודים לנושאים מהותיים: קיום תקנות מיוחדות לחולי סרטן ריאות, דחיית ניתוחים, מתן טיפולים מערכתיים, טיפולי הקרנות והמשך פעילות במרפאות המעקב.

שיטות

בהכנת הסקירה סוכמו ההמלצות של ששת האיגודים הבאים:

החברה האמריקנית לאונקולוגיה קלינית – ASCO (American Society of Clinical Oncology) [8], החברה האירופאית לאונקולוגיה רפואית – ESMO (European Society for Medical Oncology) [9], האגודה האמריקנית לאונקולוגיה בהקרנה – ASTRO (American Society for Radiation Oncology) [10], האגודה האירופאית לרדיותרפיה – ESTRO (European SocieTy for Radiotherapy) [10], המכון הלאומי למצוינות בבריאות וטיפול באנגליה – NICE (National Institute for Health and Care Excellence)[11], והאיגוד הבינלאומי לחקר סרטן הריאות – IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) [12]. איגוד זה הסתפק בפרסומיו בהנחיות כלליות בלבד יחד עם סקירה של המלצות האיגודים האחרים.

סקירת המלצות לטיפולים

מהי ההמלצה באשר לטיפולים בחולי סרטן ריאות שחלו ב־SARS-CoV-2?

קיימת הסכמה כמעט גורפת בין כל האיגודים כי יש להפסיק כל טיפול אונקולוגי בחולים שנדבקו בנגיף עד שהמחלה חולפת. איסור זה כולל ניתוחים, טיפולים מערכתיים וטיפולי הקרנות.

האם לדחות ניתוחים בזמן המגיפה? ואם הניתוח נדחה, האם יש המלצה למתן טיפול מערכתי טרום ניתוחי עד לניתוח?

ניתן לסווג פעולות כירורגיות לפי רמת הנחיצות שלהן לשלוש רמות: (1) פעולות עם נחיצות מיידית; (2) פעולות שניתן לדחות אותן לשלושה חודשים; (3) פעולות שאפשר למצוא להן תחליפים. סוכם שלא ניתן לדחות את כל הניתוחים הכירורגיים להסרת גידולים בשלבים מוקדמים או פעולות כירורגיות לבעיות דחופות כגון פלוירודזיס, ויש לבצע אותם בזמן. במקרה של פעולות אחרות, כגון דיקור צדרי בחולה ללא תסמינים, הדחיפות נמוכה יותר, ויש מקום לדחות אותן. רשות המחקר של כירורגיה חזה – Thoracic Surgery Outcomes Research Network, הציעה גישה מעשית לדחיפות הניתוחים לפי שלב התפשטות הנגיף בכל מדינה [13].

1. **שלב ראשון:** ההתפשטות היא מזערית ומשאבי בתי חולים עדיין מתפקדים היטב. במקרה זה, ההמלצה היא לבצע ניתוחים שדחייתם מעבר לשלושה חודשים תפגע בצפי ההחלמה של החולה.
2. **שלב שני:** התפשטות המגיפה גבוהה, בבתי חולים מאושפזים מספר רב של חולי קורונה והמשאבים מדוללים. במקרה זה, ההמלצה היא לבצע רק ניתוחים שדחייתם במספר ימים עלולה לפגוע קשות בצפי ההחלמה של החולה.
3. **שלב שלישי:** כל משאבי בית החולים מגויסים לטובת טיפול בחולי קורונה, ההמלצה היא לבצע אך ורק ניתוחים שדחייתם במספר שעות תפגע קשות בצפי ההחלמה של החולה.

טיפולים מערכתיים כולל כימותרפיה, טיפול ביולוגי ואימונותרפיה:

יש המלצה להמשך טיפולים, בעיקר טיפולים משלימים למטרת ריפוי, או טיפולים למחלה גרורתית לשם הארכת ההישרדות. לגבי טיפולים כימותרפיים, קיימות המלצות

לשקול טיפולים חלופיים במקום טיפולי עירוי לתוך הווריד, פרוטוקולים קצרים, פרוטוקולים המאופיינים בסיכון נמוך לסיבוכים, בעיקר סיכון לניטרופניה, ובמידת הצורך, להשתמש בגורמי צמיחה של השורה הלבנה - GCSF (Granulocyte colony-stimulating factor). לגבי אימונותרפיה, אין כיום עדות שיש צורך בהפסקה מוחלטת, אך יש המלצה להפחית את תדירות הטיפולים לפעם ב- שבועות, דבר שיכול לחסוך ביקורים רציפים לטיפולי יום [5].

האם ניתן לדחות התחלת טיפולי ההקרנות? האם אפשר לקטוע רצף הטיפול בהקרנה?

הגופים הראשונים שחיברו הנחיות כבר עם פרוץ המגיפה היו ASTRO ו-ESTRO [10]. שני הגופים הללו הגיעו להסכמה מעשית שעליה המליצו 32 רופאים בכירים העוסקים בטיפול בסרטן הריאה באמצעות הקרנות. במסמך ההסכמה מפורטים שישה מקרים שמייצגים מצבים שכיחים בתחום הטיפול בהקרנה בסרטן ריאות: הקרנות בשלב מוקדם, הקרנות מקומיות בשלב מתקדם, הקרנות משלימות לאחר ניתוח במחלה עם מעורבות בלוטות לימפה בדירוג N2, הקרנות לבית החזה, הקרנות מניעתיות למוח בסרטן מסוג SCLC והקרנות פליאטיביות לבית החזה. המצבים האלה הוצגו בשני תרחישי מגיפה: התרחיש ראשון מאופיין במגיפה התחלתית וקלה והתרחיש השני במגיפה נרחבת.

ניתן לסכם את ההנחיות המהותיות לטיפול הקרנתי בנקודות הבאות:

1. הפסקת טיפולי הקרנות בכל חולי סרטן הריאות שנדבקו ב-SARS-CoV-2, בעלי תוצאה חיובית בבדיקה לנוכחות נגיף הקורונה ומציגים מחלה פעילה, עד שהמחלה חולפת.
2. ניתן להשתמש בטיפול בהקרנה בשיטת היפופרקציונציה (פחות פרקציות) – hypofractionation בטיפולים פליאטיביים Gy במנה אחת, או 20 Gy בחמש מנות.
3. ניתן לדחות את התחלת הטיפול בהקרנה במצבים של: טיפול משלים לאחר ניתוח + טיפול מניעתי למח בסרטן ריאות עם תאים קטנים SCLC (Small Cell Lung Cancer). לגבי הקרנות כטיפול משלים (לאחר ניתוח) בחולים עם סרטן ריאות מסוג תאים לא-קטנים NSCLC- (Non-Small Cells Lung Cancer).
4. לא ניתן לדחות את התחלת ההקרנות במצבים הבאים: סרטן שלב III+ מחלה מוקדמת מסוג SCLC וטיפול פליאטיבי דחוף. במקרים של חולי סרטן ריאות תאים לא-קטנים שלב III, המליצו רוב הרופאים (96%) שלא לדחות את הטיפול, ו-54% המליצו על פרוטוקולי ההקרנות המקובלים של כימו-הקרנה בסך 60 Gy המחולקת ל-30 מנות. בחולים עם סרטן ריאות של תאים קטנים במצב של מחלה מוגבלת, ההמלצה גם היא לתת את הטיפול המקובל בסך Gy המחולק ל- או 45 Gy המחולק ל-30 מנות של 1.5 Gy, פעמיים ביום במשך שלושה שבועות (חמישה ימים בשבוע).
5. לא הייתה הסכמה גורפת לגבי דחיית מועד התחלת הטיפול בהקרנה בחולים עם סרטן ריאות מסוג תאים לא קטנים בשלב I, שאינם לוקים בזיהום פעיל. שיעור של 57% מהרופאים המליצו לא לדחות את הטיפול. חציים של הרופאים המליצו לטפל במינון ההקרנה הרגיל של SBRT (Stereotactic body radiation therapy), שבו טיפול בהקרנות ניתן בארבע מנות למינון סופי של 54 Gy או 48 Gy בשלוש מנות. מחצית הרופאים תמכו במתן טיפול בהקרנה במנה אחת של 34 Gy.

האם יש המלצה לטיפול נוגד נגיפים מניעתי?

כרגע אין המלצה לטיפול נוגד נגיפים מניעתי ל-SARS-CoV-2 בחולים עם סרטן ריאה. ההמלצה היא להמשיך טיפולים אנטי-נגיפיים לפי הצורך, כגון טיפולים נגד הפטיטיס B. מספר עבודות בעולם בודקות נושא זה. מלבד זאת, מומלץ ולהמשיך להתחסן בפני שפעת עונתית ושפעת.

האם ניתן לדחות מרפאת מחלימים?

ניתן לדחות טיפולים בחולים מחלימים, אם הם בסיכון נמוך או בינוני להישנות מחלתם.
יש המלצה להשתמש יותר בשירותי רפואה מרחוק, טלרפואה.

מסקנות וסיכום

מגפת הקורונה תפסה את עולם הרפואה כשהוא אינו על המשמר, וחלפו מספר שבועות עד אשר הובנו האפידמיולוגיה של הנגיף וסיבוכי המחלה. באותה עת, על מערכי הבריאות להמשיך ולטפל בחולים הלוקים במחלות אחרות, במיוחד הכרוניות. החולים במחלות הממאירות נמצאים בסיכון יתר לזיהומים, כולל COVID-19, הן בשל המחלה עצמה והן בשל הטיפולים שגורמים לדיכוי המערכת החיסונית. סרטן הריאה מציב בעיה מאתגרת בזמן הקורונה, בשל השינויים המוקדמים המתרחשים בריאות בשלב הראשוני ביותר של ההדבקה, וכן בשל הסיבוכים הקליניים המתבטאים בדלקת ריאות ובכישלון בתפקודי הריאות. לכן הטיפול בקבוצה זו של חולי סרטן ריאות הוא מורכב ומחייב התייחסות מיוחדת. יש לשקול את היתרונות מול הסיכונים הכרוכים במתן טיפולים שעלולים לגרום לדיכוי המערכת החיסונית ולחשיפת החולה לזיהום גם בזמן הטיפול עצמו והנסיעות לבית החולים. לכן, הנחיות רפואיות ברורות ומקיפות עוזרות למתן טיפול לחולי סרטן הריאות בזמן מגיפה. ההנחיות צריכות להיות החלטיות, מותאמות למצבים שונים של מגיפה וגם מעשיות.

מחבר מכותב: עבד אגבאריה
הנהלת היחידה לאונקולוגיה, מרכז רפואי בני ציון, שדרות אליהו גולומב 47, חיפה, מיקוד 3339419
טלפון: 04-8359016
פקס: 1534-8359016
דוא"ל: abed.agbarya@b-zion.org.il

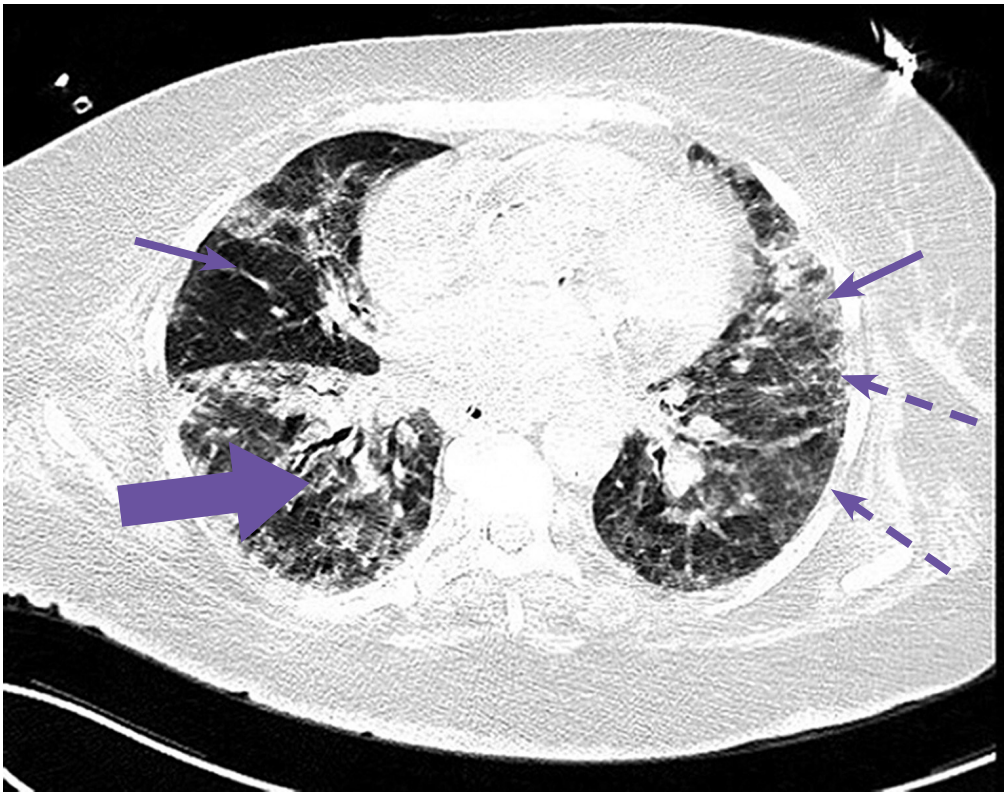
הרפואה • כרך 159 • חוב' 7 • יולי 2020

טבלה 1: סיכום המלצות איגודים רפואיים אונקולוגיים ורדיותרפיים מרחבי העולם בהקשר לטיפולים לחולי סרטן ריאות שנדבקו ב-COVID-19

הנחיות	ESMO	ASCO	NICE	ASTRO/ESTRO
המלצות מיוחדות לסרטן ריאה	+	רק לגבי ניתוח	-	+
ניתוח	+	+	-	-
טיפול מערכתי	+	*	*	-
טיפול בהקרנה	+	-	-	+
מרפאת מעקב	+	*	-	-
דימות (imaging) ודירוג	+	-	-	-

מפתח:
+ קיימות הנחיות מיוחדות בנושא סרטן ריאות
- אין הנחיות מיוחדות או כלליות
* יש הנחיות כלליות בלבד

תמונה 1: בדיקת CT בית החזה בחולה מאובחן עם SARS-CoV-2
בתצלום מופיע חתך רוחב אופקי שבו נראים תהליכים אלוואולריים, דו־צדדים, היקפיים, בפיזור אקראי, חלקם בסמיכות זכוכית מט (חץ רציף) וחלקם התמצקויות (קונסולידציות) (חץ חלול) עם התעבות המחיצות התוך והבין־אונתיות (חץ מקווקו).



ביבליוגרפיה

1. American Association for Cancer Research. AACR Virtual Annual Meeting I: A Global Perspective of COVID–19 in Patients with Cancer. [Internet] [2020 May 1; cited 2020 May 12]. Available from:https://www.aacr.org/professionals/blog/aacr–virtual–annual–meeting–i–a–global–perspective–of–covid–19–in–patients–with–cancer/

2. *Xu Z, Shi L, Wang Y & al,* Pathological findings of COVID–19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [epub ahead of print on February 18, 2020; Erratum: Lancet Respir Med (epub ahead of print on February 25, 2020)]. [Internet] 2020 Apr [cited 2020 May1];894):. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS(20)30076–X/fulltext DOI:https://doi.org/10.1016/S(20)30076–X.

3. *Tian S, Hu W, Niu L & al,* Pulmonary Pathology of Early–Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID–19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. J Thorac Oncol [Internet] 2020 Feb [cited 2020 May 1]: 15(5):. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128866/ doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010

4. *Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT & al,* Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID–19 Positive Patients. Radiology [Internet] 2020 Mar [cited 2020 May 1]. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201160 https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160.

5. *Liang W, Guan W, Chen R & al,* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol [Internet] 2020 Feb [cited 2020 Apr 30];21:. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS(20)/fulltext DOI: 10.1016/S(20).

6. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Internet]. Available from: https://seer.cancer.gov/

7. *Desai A, Sachdeva S, Parekh T & al,* COVID–19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta–Analysis. [Internet] 2020 Apr [cited 2020 May 1];6:. Available from: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/GO.20.00097 doi: 10.1200/GO.20.00097.

8. American Society of Clinical Oncology. COVID–19 Patient Care Information. Patient Care: How should the care of cancer patients be modified by the COVID–19 pandemic? [Internet]. [updated 2020 May 8; cited 2020 May 8] Available from: https://www.asco.org/asco–coronavirus–information/care–individuals–cancer–during–covid19–

9. European Society for Medical Oncology. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID–19 era: Lung Cancer. [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/cancer–patient–management–during–the–covid–19–pandemic/lung–cancer–in–the–covid–19–era

10. *Guckenberger M, Belka c, Bezjak A & al,* Practice Recommendations for Lung Cancer Radiotherapy During the COVID–19 Pandemic: An ESTRO–ASTRO Consensus Statement. Radiother Oncol [Internet] 2020 Apr 6. pii: S(20). doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.001.

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID–19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. [Internet] 2020 Mar [updated 2020 Apr 27; cited 2020 Apr 30]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng161

12. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). COVID–19 in Oncology Patients. [Internet]. [updated 2020 Apr 17; cited 2020 May1]. Available from: https://www.lungcancernews.org/wp–content/uploads/2020/04/COVID–19–in–Oncology–Patients4.17–.pdf

13. *Antonoff M, Backhaus L, Boffa DJ & al,* COVID–19 Guidance for Triage of Operations for Thoracic Malignancies: A Consensus Statement from Thoracic Surgery Outcomes Research Network. Ann Thorac Surg [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2020 May 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146713/ doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.005 [Epub ahead of print]

כרוניקה

אשפוז ותמותה בקרב מעשני סיגריות אלקטרוניות

עד ינואר 2020, סך הכול 2,558 אשפוזים של מעשני סיגריות אלקטרוניות דווחו למרכז לבקרת מחלות ומניעתן באטלנטה (**CDC**). מהם נפטרו 60 איש מסיבוכי התסמונת הנקראת **EVALI**. מניתוח הממצאים של המאושפזים, שבוצע על ידי **וורנר** וחב', עלה כי היה רוב לגברים (67%), וכי חלק הארי בין המטופלים הי בקרב הגזע הלבן שאינם ממוצא היספני וקבוצת הגיל המבוגרת מ־35 שנה.

לגבי המטופלים שעבורם רקע רפואי היה זמין, נמצא כי הנפטרים לקו בגנחת (23%), במחלות לב (47%), או במחלות נפש (65%) בשיעורים גבוהים יותר בהשוואה למטופלים ללא מחלות רקע. שיעור של 52% מהנפטרים לקו בהשמנת יתר. כמחצית מהמטופלים שנפטרו טופלו במרפאות חוץ לפני האשפוז או המוות (**NEJM** 2020;382:1589).

איתן ישראלי

משמעויות צמצום הפעילות האלקטיבית בבתי החולים במהלך משבר הקורונה: תובנות ומסקנות בעקבות דיון מקוון בחסות מכון אסותא לחקר שירותי הבריאות

תקציר

מכון אסותא לחקר שירותי בריאות, קיים ב־27/05/2020 וובינר מקוון בנושא משמעויות צמצום הפעילות האלקטיבית במהלך משבר הקורונה, בוובינר נכחו מעל 170 משתתפים. המכון הוקם בשנת 2017 ביוזמתו של פרופ' שוקי שמר, ומספק תשתית לעריכת מחקרים בתחומי שירותי הבריאות, מדיניות וניהול מערכות בריאות, בישראל ובעולם.

רעות רון
יוסי ווייס
מכון אסותא לחקר שירותי בריאות

מילת מפתח קורונה; פעילות אלקטיבית; מדיניות בריאות.

key words: COVID-19; Elective surgery; Health policy.

הקדמה

בדיון המקוון השתתפו בכירי מערכת הבריאות בישראל, ממגוון תפקידים ומוסדות. מטרת הוובינר הייתה להבין מה הבעיות במצב הקיים ומה נדרש לעשות בעתיד, לא כ"חכמת הבדיעבד", אלא כלמידה לעתיד למען ניהול אפשרי טוב יותר של המגפה לקראת גל שני בישראל. הדיון התמקד בהחלטת משרד הבריאות לאסור על ביצוע ניתוחים אלקטיביים במערכת הציבורית וצמצומם במערכת הפרטית, שהתקבלה באמצע מרץ 2020.

רשימת הדוברים בוובינר כללה את (לפי א"ב): ד"ר ארז און – ראש חטיבת בתי החולים הממשלתיים, משרד הבריאות; פרופ' חיים ביטרמן – מנהל מדעי, המכון הלאומי לחקר שרותי ומדיניות הבריאות בישראל; פרופ' יאיר שפירא – ניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת אריאל; ד"ר מיכאל הלברטל – מנכ"ל רמב"ם, יו"ר האיגוד הישראלי למנהל רפואי; עו"ד ד"ר עדי ניב־יגודה – מומחה למשפט רפואי ומדיניות בריאות; פרופ' רוני גמזו – מנכ"ל איכילוב; רן סער – מנכ"ל מכבי שירותי בריאות; ד"ר שגית ארבל־אלון – רופאה ראשית ומנהלת (נכנסת), מערך שירותי הבריאות, משרד הרווחה; פרופ' שוקי שמר – יו"ר אסותא מרכזים.

מתוך הדיון עלתה ביקורת על תהליכי קבלת ההחלטות בניהול מערכת הבריאות במהלך הגל הראשון:

- המסר שהועבר לציבור "לא להגיע לבתי חולים כי זה מסוכן", גרם נזק למערכת. חולים במצב חד (אקוטי) שנדרשו לטיפול לא הגיעו לבתי החולים, תורים אלקטיביים ואמבולטוריים התארכו, הייתה אבטלה של הצוותים המטפלים, ופגיעה באיתנות הכלכלית של בתי החולים.
- משרד הבריאות השתמש ב"פאניקה" ככלי ניהולי, שאומנם עזר לאירוע, אך השפיע גם על מקבלי ההחלטות. תרחישי הייחוס של משרד הבריאות, גרמו להם לא להיות מסוגלים לפעול בגמישות ולא לשנות הנחיות בשטח.
- היה חוסר חמור בהסברה ושקיפות של תהליך קבלת ההחלטות, עובדה שתרמה לירידה באמון הציבור.
- ההחלטה על צמצום הפעילות האלקטיבית הייתה מוקדמת, והיינו רחוקים מלהגיע לאי ספיקה. צריך היה להבין שמדובר באירוע מתגלגל, ולא באסון נקודתי כמו רעידת אדמה או צונאמי.
- רשות האשפוז העליונה, שהיא למעשה הקבינט של מערכת הבריאות, לא הופעלה במהלך המשבר.

אם כך מה צריך לעשות עכשיו – בגל השני של הקורונה?

- הקורונה היא מחלת קהילה ולא בית חולים. בהתאם, צריך להסיט משאבים לטובת הקהילה ובכך להפחית התפשטות ותחלואה קשה.
- המדינה צריכה לדרוש ממנהלי בתי החולים לקיים טיפול בקורונה יחד עם המשך פעילות ניתוחית. נדרש לתת למנהלי בתי החולים יותר אוטונומיה. חשוב לשמור על האמון והביטחון של הציבור בכך שבתי החולים יודעים לעשות דברים במקביל.
- יש לתת למנהלי בתי החולים והקופות לנהל את האירוע תחת רשות האשפוז העליונה.
- בתי החולים הפרטיים צריכים להיות מופעלים בחירום כחלק ממערך האשפוז של ישראל, לפתיחת יחידות קורונה, או להסטה של פעילות אלקטיבית מבתי החולים הציבוריים לפרטיים, על מנת למנוע צוואר בקבוק.
- מובילי מערכת הבריאות ומקבלי ההחלטות, צריכים

לנהוג בגמישות, לדעת מתי התרחיש אינו מתממש ולהתאים את תגובות המערכת, ולהבנות את תהליכי קבלת ההחלטות בשקיפות דו צדדית, גם למערכת וגם לציבור.

לסיכום

ניתן לראות, כי חלק מההמלצות שעלו בדיון כבר מיושמות כחלק מהמדיניות בגל השני. אולם אירוע הקורונה ימשיך ללוות אותנו עוד זמן רב. חובה על מובילי המערכה לשמור על שקיפות וגמישות לאורך כל הדרך, ולפעול בזהירות, בתבונה ובאומץ מול ניהול הסיכונים הנדרש, תוך קיום שגרת קורונה המשלבת טיפול שגרתי באוכלוסייה לצד טיפול בחולי הקורונה.

מחברת מכותבת:
רעות רון, מכון אסותא לחקר שירותי בריאות, אסותא מרכזים רפואיים
רחוב הברזל 20, תל אביב
טלפון: 03-7644253
דוא"ל: reutro@assuta.co.il

כרוניקה



סיכון הדבקה מדם של חולים בנגיף קורונה החדש

הדבקה בנגיף קורונה החדש מתרחשת מאדם לאדם בעיקר עקב הפצת הנגיף מהפרשות של דרכי הנשימה. פורסמו דיווחים גם על המצאות הנגיף בצואה, עקב כושרו להתקשר לקולטים באפיתל המעי. לא היה מידע עד עתה לגבי הימצאות הנגיף בדם, ולגבי כושרו לגרום הדבקה ממקור זה. לסוגיה זאת יש השלכה קריטית על בטיחות מנות דם לעירוי מחד גיסא, ועל בטיחות הצוותים העלולים להיחשף לדם חולה, בעיקר עובדי מעבדות, צוותי הצלה ורפואה.

צ'אנג וחב' מבייג'ינג סקרו את הספרות לגבי הימצאות נגיפי **SARS** הישן והחדש וכן **MERS** בדם חולים. לגבי נגיף **SARS** הוותין, נמצאו עותקי רנ"א בדם חולים במצב הסוער של המחלה, אך בריכוז נמוך מאוד שאותר רק לאחר ריכוז הפלסמה (190 עותקים למ"ל). לא דווח על מקרים של הדבקה בנגיף זה מעירוי דם, אך חוקרים שיערו שאי אפשר לשלול אפשרות זאת. בחישובים תיאורטיים התקבל חציון סיכון של 14.11 הדבקות אפשריות למיליון וסיכון מרבי של 23.57 למיליון.

במחקרים אחרים מצאו מעמס נגיפי של 357 עותקי רנ"א למ"ל. לגבי **MERS**, דווח על מעמס נגיפי של 200 עד 200,000 עותקים למ"ל. בשתי המחלות הנ"ל רשויות הבריאות דחו קבלת מנות דם מתורמים, עד 14 יום לאחר החשיפה האחרונה, או 28 יום מהיעלמות שלמה של התסמינים והפסקת טיפול תרופתי. לגבי נגיף קורונה החדש, יש עדויות להמצאות עותקי רנ"א בדם החולים, בריכוזים נמוכים מאד שדרשו 35 מחזורי הכפלה במבחן **PCR** לקבלת אות חיובי. המבחנים בוצעו על מטופלים בודדים. המרכז האירופי לבקרת מחלות ומניעתן, פרסם בינואר הערכת סיכונים לגבי בטיחות מנות דם, וקבע שאין לקבל מנות מתורמים אלא לאחר 21 יום מחשיפה אפשרית, ו־28 יום מהחלמה מלאה. מוסדות הבריאות והבטיחות לא דורשים פעולה כל שהיא לגבי איסוף תרומות דם או בדיקתן, מאחר ואין מידע המצביע על הדבקה בעירוי. לגבי אבטול שפעול (אינאקטיבציה) של נגיפים בפלסמה מצטטים המחברים כי טיפול של 60 מעלות למשך 10 שעות, ללא תאים יעיל בנטרול נגיף **SARS**, וכן טיפול בדטרגנטים וממיסים דוגמת **TNBP/Triton** 100/**Tween** /.

וולפל וחב' ממינכן, ביצעו אנאליזה של 9 חולי **COVID-19** ואישרו התרבות של נגיף ברקמות מערכת הנשימה העליונה. השרת נגיף מהלוע הייתה גבוהה מאוד בשבוע הראשון להופעת התסמינים (שיא ביום הרביעי של 7 **X**108 עותקים למטוש). החוקרים מצאו גם נוכחות נגיף חיוני בדגימות לוע וריאות, אך לא בדגימות צואה, למרות מציאת רנ"א של הנגיף. **לא נמצא נגיף חיוני בדגימות דם או שתן, במבחן גידול בתאי VERO 6E.** היפוך סרולוגי (הופעת נוגדני **IgM** לנגיף) התרחש 12־6 ימים מתחילת התסמינים, אך לא לווה בהפחתה מהירה של המעמס הנגיפי.

על פי עדות דיווחים אלה, עותקי רנ"א של נגיף **SARS-CoV-2** נמצאים בדם בשלב הווירמיה, אך כנראה, עד שיוכח אחרת, הנגיף אינו חיוני ואינו מסוגל להדביק בדרך זאת.

ביבליוגרפיה
https://www.journals.elsevier.com/transfusion-medicine-reviews/
https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502.

איתן ישראלי

לחיות עם משבר מתמשך – תובנות מנגיף הקורונה (SARS-CoV2)

רועי ברנע[1]
יוסי ווייס[2]
יהושע שמר[3]
[1]מכון אסותא לחקר שירותי בריאות
[2]אוניברסיטת אריאל ומכון אסותא לחקר שירותי בריאות
[3]אסותא מרכזים רפואיים, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

תקציר **במאמר זה, אנו מבקשים לתמצת את המידע הקיים ומדווחים על פרסומים שונים מתקופת התפרצות נגיף הקורונה בעולם (SARS-CoV2).**

מילות מפתח: נגיף קורונה; מגפה.

key words: SARS-CoV2; Epidemy.

מנגנון הפעולה של הנגיף ותגובת מערכת החיסון כנגדו

לאחר ההדבקה בנגיף SARS-CoV2 והימצאותו בעיקר במרווח הבין תאי של מערכת הנשימה, הנגיף משתמש ככל הנראה בחלבון בשם Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) כנשא, אשר באמצעותו הוא חודר לתאי הפונדקאי [1]. חלבון **ACE2** משמש כקולטן חיוני בתפקוד מערכת הלב, ולכן נמצא ברמות גבוהות ברקמות הלב, הריאות והכליות, ומעלה את הסיכון לחדירת הנגיף למערכות אלה [2]. מרגע החדירה, עיקר פעולת הנגיף כוללת את שעבוד התא המארח לטובת שכפול המטען הגנטי של הנגיף [1]. מספר מחקרים שבוצעו לאחרונה מחזקים את ההשערה לפיה הנגיף חודר לגוף האדם באמצעות קולטן ACE2, וביניהם מחקרים שמצאו רמות גבוהות של החלבון בגברים, רמות פחותות בילדים ופיתוח נוגדנים לנגיף המבוססים על קשירה לחלבון זה [3-5].

כבר בתחילת מגפת הקורונה נצפה שהחלק העיקרי במחלה הנגרמת בעקבות נגיף הקורונה, הוא פעילות יתר של מערכת החיסון, המכונה "סערה ציטוקינית" וגורמת לדלקת נרחבת ולסיבוכים שונים וכשלים במערכות הגוף [7,6]. במספר מחקרים נמצא קשר בין המצב הקליני של החולים לבין פעילות יתר של מערכת החיסון. במאמרם של Liu וחב' [8], הוצג מצבם של 450 מחלימים. נמצא, כי בקרב 20% מהמחלימים, אשר לקו במחלה קלה בלבד, לא היו נוגדנים מסוג IgG, אך הודגמה בהם ספירת לימפוציטים גבוהה יותר. נצפה שתגובת הלימפוציטים סייעה לגוף בהתמודדות עם הנגיף ולכן הגוף פיתח פחות נוגדנים. במחקר אחר [9], נמצא הבדל בתגובה החיסונית בין חולי קורונה במצב קשה לחולים במצב בינוני; בתחילת המחלה פרופיל הפעילות של חלבוני מערכת החיסון היה דומה בין שתי הקבוצות, אך לאחר 10 ימים נצפתה דעיכה בפעילות חלבוני מערכת החיסון בקרב המחלימים, ואילו בקרב החולים שבהם לא הייתה ירידה בפעילות החיסונית, חלה בהמשך הרעה במצבם עד למחלה קשה.

נתונים מישראל והעולם – כולל גיל נפטרים ומחלות רקע

נכון ליום ה־25 באוגוסט 2020, נרשמו ברחבי העולם כ־24 מיליון מקרי הדבקה ידועים ומספר הנפטרים מהנגיף עומד על כ־800 אלף [10]. מסקירה של נתוני התחלואה והתמותה [11] מהקורונה בישראל עולה, כי גיל התמותה הממוצע בישראל הוא 80.7 שנים והגיל החציוני של הנפטרים הוא 83.7 שנים. שיעור של 53% מהנפטרים הם גברים, 94% מהנפטרים הם בני 60 שנים ומעלה, כ־84% הם בני 70 שנים ומעלה, ונרשמה תמותה נרחבת (מעל 50% מסך הנפטרים) בקרב דיירי בתי האבות, בעיקר בהתפרצות "הגל הראשון" של המגפה. בנוסף, בהתפרצות "הגל הראשון", כל הנפטרים לקו במחלת רקע אחת לפחות. בחינת מחלות הרקע של הנפטרים מקורונה מגלה כי 57% סבלו מיתר לחץ דם ו־37% מסוכרת [12].

במחקר עדכני [13] נבחן הרקע הרפואי של החולים קשה בישראל ב"גל הראשון". שיעור של 70% מחולי קורונה במצב קשה לקו בעודף משקל ובהשמנה, ודווח כי רק שניים מהחולים במצב קשה עישנו. בקרב 89% מהמאושפזים הייתה לפחות מחלת רקע אחת. השוואה של "הגל הראשון" להתפרצות הנוכחית [14] מצביעה על כך, ששיעור החולים במצב קשה מסך הנדבקים הוא נמוך יותר בהתפרצות הנוכחית (1.9% לעומת 3%, בהתאמה), וחלה ירידה ניכרת בשיעור הנפטרים מתוך החולים

הקשים (19.6% לעומת 55.9% ב"גל הראשון"). הסבר לכך עשוי להיות העובדה שאנשים בגילים מבוגרים נשמרים יותר ושחל שיפור ניכר בטיפול בחולים במצב קשה.

יעילות אמצעי המנע

מרבית מדינות העולם ובתוכן ישראל הנהיגו סגר כחלק מכלי ההתמודדות עם הגל הראשון. הסגר מלווה במחיר כלכלי כבד וברור, אך גם במחיר בריאותי ונפשי הנלווים לסגר (עלייה בשיעור דיכאון ואובדנות, קשישים החיים בגפם ועוד). יתרה מזו, ככל שבוחנים יותר את צעדי המנע שהוטלו, אנו למדים כי השפעת צעדי המנע על התמותה והתחלואה היא לא גדולה וכי ישנה חשיבות רבה למשתנים סוציו־דמוגרפיים כמו גיל, מין, צפיפות וכדומה על סיכויי התמותה מהנגיף.

במאמר שפורסם ב־LANCET [15], נבחנו צעדי המנע שננקטו ביותר מ־50 מדינות אשר מספר מקרי ההתפרצות בהן היו הגבוהים ביותר. נמצא במחקר, כי ביצוע סגר, סגירת הגבולות ומערך בדיקות נרחב לא הועילו בהפחתת שיעור התמותה מקורונה. עוד נמצא כי, רוב הפרמטרים המנבאים תמותה מהנגיף אינם קשורים לצעדי הממשלה, אלא למשתנים סוציו־דמוגרפיים, גנטיים וגיאוגרפיים, כמו גיל חציוני של האוכלוסייה, שיעורי השמנת יתר באוכלוסייה, תל"ג לנפש ופערים בהכנסה לנפש. תוצאות המחקר הצביעו על סגר מלא ומוכנות מערכת הבריאות להתמודדות עם מצבי חירום ביולוגיים כגורמים הקשורים בצורה מובהקת לשיעורי החלמה.

במדינות רבות בעולם, ביניהן ספרד, צרפת ודרום קוריאה, אנו עדים לעלייה במספר מקרי ההדבקה החדשים ליום, בעיקר במדינות שביצעו סגר במסגרת ההתמודדות עם הגל הראשון [10]. עם פתיחת הסגר והניסיון לחזור לשגרה, חוות מדינות אלה הדבקה מחודשת. לעומת זאת, דווקא בשבדיה שלא הנהיגה סגר בתקופת הגל הראשון, לא נצפתה התפרצות נוספת בימים אלה. סגר הוא כלי יעיל בהורדת קצב ההדבקה, אך לא בהורדת מספר הנדבקים או הנפטרים מהנגיף, ולפיכך אינו יכול להתקבל כאסטרטגיה לאומית למיגור המגפה.

שבדיה כמקרה בוחן

שבדיה בחרה בדרך פעולה שונה מזו שהונהגה בשאר מדינות אירופה. הממשלה אומנם המליצה לתושבים לגלות אחריות, לעבוד מהבית, להימנע מהתקהלויות ולשמור על ריחוק חברתי, אך לא הגבילה בצורה רשמית את התנועה ולא הורתה על סגירה של חנויות ומתחמי בילוי.

בתחילת המגפה היה נדמה ששבדיה בדרך לאסון: שיעור התמותה בה היה גבוה ביחס לשאר מדינות אירופה [10] והביקורת הציבורית על היעדר הסגר הייתה נוקבת. ככל שחלף הזמן, יש הגורסים שככל הנראה שבדיה פעלה בצורה נכונה בשל היכולת המוגבלת של ממשלות להשפיע על שיעור התמותה. כיום, מספר הנפטרים בשבדיה אינו חריג ביחס לשנים קודמות [16], והוא דומה לשיעור במדינות אחרות באירופה (שכן הנהיגו סגר). עובדה זו מרמזת על כך שדרך פעולה קיצונית אינה מובילה בהכרח לתוצאות וכי יש גורמים נוספים כמו הגיל החציוני של האוכלוסייה, רמת צפיפות המגורים, ומאפיינים סוציו־אקונומיים של התושבים שממלאים תפקיד חשוב בקביעת יכולת ההתמודדות של מדינה למיגור הנגיף ולהכלת התחלואה והתמותה. בנוסף, מסתבר שחלק ניכר ממקרי התמותה בשבדיה (מעל 50%) התרחשו בבתי אבות גדולים, אשר אינם מושפעים מסגר כללי.

הדבקה בילדים

לכל אורך התפרצות המגפה התקבלו מכל העולם (איטליה, סין, ארה"ב, איסלנד) דיווחים אשר לפיהם ילדים פחות נדבקים בנגיף, ממלאים תפקיד קטן יחסית בהפצת המחלה הלאה ואף חווים את המחלה (כאשר נדבקו) בצורה קלה יחסית ללא תסמינים כלל או עם תסמינים קלים בלבד [17–19]. חיזוק לממצאים אלה ניתן לראות בסקירת מאמרים של ליפשיץ וחב' [20], שמצאו כי בילדים מתחת לגיל 10 שנים קיים סיכון נמוך ב־50% להידבק בהשוואה למבוגרים. בנוסף נמצא בסקירה, כי בני 60 שנים ומעלה מצויים בסיכון מוגבר להידבק בהשוואה לקבוצות גיל צעירות יותר. כיום מרבית החוקרים בעולם מסכמים על כך שילדים פחות נדבקים, שהם נוטים להיות חולים במחלה קלה יותר, ושייתכן שתפקידם בשרשראות ההדבקה אינו מרכזי. הכוונה היא לילדים עד גיל 9 שנים, כאשר העלייה בתחלואה מתרחשת מגיל 10 שנים ואילך.

יתרה מכך, עבודת מחקר חדשה מגרמניה [21] מלמדת על החשיבות שבחשיפה לילדים. לפי המחקר, קיים ייצוג יתר במחלקות לטיפול נמרץ לחולים שאין להם אינטראקציות רבות עם ילדים. הסברה של החוקרים היא, שהחשיפה לילדים מביאה לעוררות של מערכת החיסון (כגון חיסוניות צולבת לצננת).

קטיעת שרשראות ההדבקה

הפחתה של תחלואה ותמותה על ידי חקירה וקטיעת שרשראות הדבקה הוכחה כיעילה במגיפות עבר כמו איידס ואבולה. יחד עם זאת, לא ברור אם זו הדרך המתאימה ביותר להתמודדות עם נגיף הקורונה ויש מספר סיבות לכך: (1) הבדל מהותי בין הדבקה שמקורה במגע (כמו איידס) אשר קל יחסית לעקוב אחריה, לבין הדבקה טיפתית שבה קשה מאוד לעקוב אחר מסלול ההדבקה וקיים קושי לדעת בדיוק מה מקור ההדבקה; (2) במספר נדבקים גבוה, קיים קושי להתחקות אחר ההדבקה ולבצע קטיעה של שרשראות ההדבקה בצורה יעילה. הקושי בשחזור המסלול שבו שהה חולה מספר ימים לפני הדבקתו מקבל משנה תוקף במספרים גדולים, על גבול הבלתי ישים; (3) קטיעת שרשראות הדבקה פחות רלוונטית במגפה שבה מספר גבוה של נדבקים הם אי תסמיניים (על פי הערכות בספרות המדעית, לפחות מחצית מהנדבקים אינם מציגים תסמינים). קיומם של נדבקים אלה מקשה מאוד על איתור הנדבקים ועל קטיעת השרשראות.

אף השימוש באמצעים טכנולוגיים אינו מהווה ערובה להצלחה באיתור הנדבקים. לראיה, המספר הגדול של הערעורים המוגשים בגין טעויות באיכונים דיגיטליים שאנו עדים להם. לצד הנזק הכלכלי הטמון בכניסת שווא של אזרחים לבידוד, הטעויות באיכון פוגעות באמון הציבור ועשויות לגרום להתנהגות "ערמומית" מצד הציבור, כמו השארת הטלפון הנייד בבית, והן מעלות סימני שאלה קשים בנוגע לזכות לפרטיות ועשויות להסב יותר נזק מתועלת בטווח הארוך.

בנגיף בעל מאפייני הדבקה כמו נגיף הקורונה, קיים קושי גדול בזיהוי וקטיעה של שרשראות הדבקה. לכן, מומלץ להסיט את עיקר המאמצים לשמירה על אוכלוסיות פגיעות ולשיקום אמון הציבור.

בדיקות סרולוגיות ככלי להתמודדות

במהלך התפרצות הנגיף, מדינות רבות ביצעו סקר סרולוגי לתושבים על מנת לקבל תמונת מצב טובה יותר אודות התחלואה בשטחן. בשל היעדר תסמינים בקרב מעל למחצית מהנדבקים, קיים צורך בביצוע בדיקות סקר לאיתור נוגדנים ספציפיים לנגיף. כך לדוגמה, ומתוך הנחה שמי שנדבק פעם אחת מחוסן מפני אותו נגיף, קיים רציונל בביצוע הבדיקה על מנת להבין טוב יותר את אחוז האוכלוסייה שנדבקה, שיעור התמותה העדכני, אפיון האנשים שיכולים לחזור לשגרה ולצאת לעבודה, וכן להעריך את ההיתכנות של חיסון העדר בקרבה.

הצטברות התוצאות של בדיקות הסקר מלמד כי רמת החשיפה במדינות רבות עדיין נמוכה ועומדת על לא יותר מ־5%, גם במדינות שנפגעו קשה מאד מהנגיף כמו ספרד או בריטניה [22]. לא בכל המחקרים בוצע שימוש באותן ערכות בדיקה, וקיימים הבדלים בשיטת הדגימה בין מדינות שונות. בבחינה של הנתונים במספר מדינות אירופה וארה"ב נמצא ששיעור החשיפה בערים גדולות וצפיפות אוכלוסין גבוהה יותר משיעור החשיפה בכלל המדינה.

חיסון צולב

מחקרים מצביעים כי החסינות בפני הנגיף והמחלה אינה תלויה רק בהימצאות נוגדנים, אלא גם בתגובה כללית של מערכת החיסון אשר מערבת תאי T ותגובת זיכרון חיסוני. במהלך התקופה האחרונה פורסמו מאמרים [23] המלמדים, כי חלק ניכר מחולי קורונה מראים תגובת זיכרון חיסוני כנגד הנגיף בעזרת תאי T.

לאחרונה נמצא, כי גם באוכלוסייה עם שיעור נמוך של אנשים שנחשפו לנגיף, לנגיף הקורונה יש תגובה חיסונית של תאי T, כנראה מעין "חיסוניות צולבת" (cross immunity) מזני קורונה אחרים [24]. החוקרים במאמר מצאו תגובה של תאי T בקרב 81% מהנבדקים. זו אינה תגובה חיסונית קלאסית של נוגדנים אלא עוררות של מערכת החיסון (תאי T ולא תאי B). התגובה של תאי T אינה ביטוי לחיסון קיים בנבדקים, אלא תורמת לכך שהם חווים את המחלה בצורה קלה יותר. במחקר דומה שפורסם בחודש יוני דווח על תוצאות דומות של פעילות תאי T, אך רק בקרב 34% מהנבדקים [25].

מאמר שפורסם ב־NATURE מראה, כי באלו שחלו במחלת סארס לפני 17 שנים נמצאה תגובה חיסונית של התאים לנגיף הקורונה [26]. בנוסף, נמסר כי בקרב למעלה מ־50% מהאוכלוסייה (גם כאלה שלא חלו בסארס) נצפתה תגובה חיסונית מוגברת כלפי הנגיף (תאי T ולא נוגדנים). ייתכן כי תגובה כזו של תאי T היא ההסבר, לפחות חלקית, מדוע מרבית הנדבקים חווים מחלה קלה בלבד.

חסינות עדר

בהיעדר טיפול וחיסון למחלה, קיימות עדויות שלפיהן חיסון עדר הוא המפתח להתמודדות עם המחלה. מיד עם התפרצות הנגיף בשטחן, מדינות רבות בעולם החלו באופן מיידי לסגור בהדרגה את המשק תוך כדי איסור התקהלות, סגירת בתי ספר ומסודות להשכלה גבוהה, סגירת חנויות, מסעדות ומרכזי מסחר ובילוי ועוד. בין המדינות היחידות שלא אימצו את המדיניות הייתה (בנוסף לשבדיה) בריטניה, שפעלה, בין היתר מתוך רצון להשיג את חיסון העדר. הרעיון בבסיס התיאוריה הוא לאפשר למספיק אנשים (שאינם בקבוצות הסיכון) במדינה לחלות בצורה קלה על מנת ששאר האוכלוסייה לא תחלה הוא הגיוני וניתן ליישום. אולם לנוכח מחקרים של ה־Imperial College London שהציגו סיכונים גבוהים לקריסת מערכת הבריאות, השלטונות בבריטניה החליטו לסגת מהרעיון המקורי של הקניית חיסון עדר לאוכלוסייה.

חוקרים בבריטניה [27] פיתחו מודל במטרה לנבא את היקף האוכלוסייה שצריכה להידבק בנגיף כדי להקנות חסינות עדר. במגפות של מחלות אחרות השיעור הנדרש הוא 60%, אך המודל שהציגו החוקרים לגבי מחלת הקורונה הראה, כי מספיק ש־43% בלבד מהאנשים יידבקו כדי לפתח חסינות עדר ובכך למנוע את התפשטות הנגיף.

במאמר שפורסם לאחרונה [28] מוצגים מספר מודלים אפידמיולוגיים אשר לפיהם, תנאים שונים כמו הדבקה יחידה (מי שנדבק לא יכול להידבק שוב), קיום תנאים להפצת על (שהות בחללים סגורים, ללא אוורור, בצפיפות גבוהה) יכולים להביא למסקנה שדרושים רק 20% מחלימים על מנת ליצור חסינות עדר. מספר זה תואם את הדיווחים מהספינה "דיאמונד פרינסס" בתחילת המגפה שם דווח על 19% הדבקה, מספינת הצי האמריקאי וממדינות נוספות. הספרות עדיין חלוקה בנוגע למודל הנכון ולמספר האמיתי הדרוש לשם פיתוח חסינות עדר.

פיתוח חיסון

קיימות מספר חברות שמפתחות בימים אלה חיסון לנגיף הקורונה. שתי החברות הבולטות הן חברת מודרנה וחברת אסטרה־זנקה (בשילוב עם אוניברסיטת אוקספורד). שתי החברות סיימו בהצלחה את השלבים הראשון והשני בניסוי הקליני, והציגו נתונים שלפיהם החיסון בטוח וגם יעיל ביצירת נוגדנים [30,29]. החיסון של אוקספורד

(hAd0x1 n Cov-19) מבוסס על נגיף אדנו מהונדס שלחלקו הוכנס מקטע של נגיף הקורונה, ובכך הוא גורם לתגובה חיסונית כנגד הנגיף. לעומתו, החיסון של חברת מודרנה (mRNA-1273) מבוסס על שימוש בחלק מהחומר הגנטי של הנגיף (mRNA) כדי לעורר ייצור של נוגדנים כנגדו.

בימים אלה, שתי החברות מתחילות בשלב השלישי של הניסוי הקליני על מנת להוכיח את יעילות החיסון במניעת הדבקה. נודעת חשיבות בהכרה בעובדה כי גם אם הניסוי יושלם בהצלחה, הרי שזמן רב יחלוף עד שהחברות יוכלו לייצר כמות מספקת לכלל אוכלוסיית העולם, וכי יש מדינות שכבר חתמו על חוזה עם החברות ויקבלו קדימות באספקת החיסון (מדינת ישראל חתמה על חוזה עם חברת מודרנה). נשארו הרבה שאלות פתוחות לגבי יעילות החיסון בזמן ההדבקה, משך זמן פעילותו והשפעות לוואי באוכלוסיות שונות עם גורמי סיכון שונים.

טיפול תרופתי

עד כה לא נמצאו תרופות יעילות לריפוי החולים בקורונה. התרופה נוגדת הנגיפים Remdesivir היא היחידה ששיפרה את המצב הקליני של חולים וקיצרה את משך זמן האשפוז שלהם [31]. דווח שטיפול בדקסמתזון [32] בחולים קשים הזקוקים לעזרה נשימתית עם חמצן הביא לירידה בתמותה מ־25% ל־20% ולהפחתה בסיכון לתמותה מ־40% ל־28%.[1]

מבט קדימה

נגיף הקורונה שינה באופן מהותי את שגרת החיים בעולם כולו. מיטב מכוני המחקר והמעבדות עוסקים במציאת חיסון לנגיף וזאת כדי להחזיר את החיים למסלולם הרגיל ולהציל את כלכלת העולם. יחד עם זאת, סביר להניח כי חיסון ופיתוח תרופות לטיפול בו לא יהיה מוכן לשיווק בהיקפים גדולים עד למחצית 2021. על אף האמור במאמר זה אודות היעילות המוגבלת של נקיטת צעדי המנע, המאבק בנגיף תלוי בשיתוף פעולה עם הציבור, עליו מוטלת החובה להקפיד על הנחיות משרד הבריאות כמו עטיית מסכות (במיוחד בחללים סגורים וצפופים), שמירת ריחוק חברתי, הקפדה על היגיינה ובעיקר מניעת התקהלויות מיותרות וזאת כדי להאט את קצב התפשטות הנגיף. את המשבר ואת מצב החירום הנלווה לו צריכים לנהל אנשי מקצוע שחייבים להציג המלצות לממשלה שהן נטולות שיקולים פוליטיים.

מטבען של מגפות בעולם, יש לצפות למספר התפרצויות, שיטילו מעמסה לא קלה על מערכת הבריאות. יחד עם זאת, חייבים לקיים ולאפשר את שגרת הרפואה הרגילה, קיום מרפאות ברפואה הראשונית והשניונית וביצוע של פעולות וניתוחים נדרשים ("אלקטיביים") כדי לא לפגוע בחולים עם תחלואה קיימת המחייבת טיפול. נדרשות הכנות לקראת החורף הקרוב, גם במידה ולא יתרחש גל קורונה נוסף: הכפלת מאגר חיסוני השפעת והצבת קריטריונים ברורים לטיפול בחולים עם תסמינים דומים למחלת השפעת ולמחלת הקורונה.

מחבר מכותב: רועי ברנע
מכון אסותא לחקר שירותי בריאות, אסותא מרכזים רפואיים.
הברזל 20, תל אביב
טלפון: 03-7644158
דוא"ל: royib@assuta.co.il

1 המאמר מתבסס גם על מספר מאמרים [33-40] שפורסמו ב־Israel Medical Association Journal (IMAJ).

ביבליוגרפיה

1. *Hussain A, Kaler J, Tabrez E*, et al, A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. Cureus, 2020; 18;12(5):e8184. doi: 10.7759.
2. *Yan B, Freiwald T, Chauss D*, et al. SARS-CoV2 drives JAK1/2-dependent local and systemic complement hyper-activation. Preprint. Res Sq. 2020;rs.3.rs33390-.
3. *Sama IE, Ravera A, Santema BT*, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. Eur Heart J. 2020;41(19):1810-1817.
4. *Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA*. COVID19- Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. Front Pediatr. 2020;8:206.
5. *Chen X, Li R, Pan Z*, et al, Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV2- spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor. Cell Mol Immunol. 2020;17(6):647-649.
6. *Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA*, et al, Immune response in COVID19-: A review. J Infect Public Health. 2020;S1876-0341(20)30567-0.
7. *Mahmoudi S, Rezaei M, Mansouri N*, et al, Immunologic Features in Coronavirus Disease 2019: Functional Exhaustion of T Cells and Cytokine Storm. J Clin Immunol. 2020;1-3.

8. *Liu J, Guo J, Xu Q*, et al, Detection of IgG antibody during the follow–up in patients with COVID19– infection. Crit Care. 2020;24(1):448.

9. *Lucas C, Wong P, Klein J*, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID19– [published online ahead of print, 2020 Jul 27]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2588-y.

10. COVID19- Coronavirus Outbreak, by Worldometer, מתוך אתרWorldometer,

11. מרכז המחקר והמידע, כנסת ישראל. מספר הנפטרים ומתוכם מספר הנפטרים מקורונה בישראל, אנגליה, גרמניה ואחרות. https://main.knesset.gov.il/Activity/Info/MMM/Pages/document.aspx?docId=4a920255-55a9-ea11-8116-00155d0af32a&businessType=1

12. נתוני משרד הבריאות. https://data.gov.il/dataset/covid19.

13. *Amit M, Sorkin A, Chen J*, et al. Clinical Course and Outcomes of Severe Covid19–: A National Scale Study. J Clin Med. 2020;9(7):E2282.

14. נתוני משרד הבריאות. https://www.health.gov.il/UnitsOffice/ICDC/Infectious_diseases/Pages/CWR.aspx.

15. *Chaudhry R, Dranitsaris G, Mubashir T*, et al, A country level analysis measuring the impact of government actions, country preparedness and socioeconomic factors on COVID19– mortality and related health outcomes. *EClinicalMedicine*, 2020; 100464.

16. הלמ"ס השבדי.

17. *Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H,* et al. Spread of SARS–CoV2– in the Icelandic Population. N Engl J Med. 2020;382(24):2302-2315.

18. *Munro APS, Faust SN*. Children are not COVID19– super spreaders: time to go back to school. Arch Dis Child. 2020;105(7):618-619.

19. *Davies NG, Klepac P, Liu Y*, et al. Age–dependent effects in the transmission and control of COVID19– epidemics [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. Nat Med. 2020;10.1038/s41591-020-0962-9.

20. *Goldstein E, Lipsitch M, Cevik M*. On the effect of age on the transmission of SARS–CoV2– in households, schools and the community. Preprint. medRxiv. 2020;2020.07.19.20157362.

21. *Dugas M, Schrempf IM, Ochs K*, et al, Association of contact to small children with mild course of COVID19–. *medRxiv*.2020.

22. *Pollán M, Pérez–Gómez B, Pastor–Barriuso R*, et al. Prevalence of SARS–CoV2– in Spain (ENE–COVID): a nationwide, population–based seroepidemiological study [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. Lancet. 2020;S0140-6736(20)31483-5.

23. *Braun J, Loyal L, Frentsch M,* et al. SARS–CoV–2–reactive T cells in healthy donors and patients with COVID19– [published online ahead of print, 2020 Jul 29]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2598-9.

24. *Nelde A, Bilich T, Heitmann JS,* et al, SARS–CoV2– T–cell epitopes define heterologous and COVID–19–induced T–cell recognition.2020.

25. *Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI*, et al. Targets of T Cell Responses to SARS–CoV2– Coronavirus in Humans with COVID19– Disease and Unexposed Individuals. Cell. 2020;181(7):1489-1501.

26. *Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K*, et al. SARS–CoV–2–specific T cell immunity in cases of COVID19– and SARS, and uninfected controls [published online ahead of print, 2020 Jul 15]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2550-z.

27. *Britton T, Ball F, Trapman P*. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS–CoV2– [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. Science. 2020;eabc6810.

28. A New Understanding of Herd Immunity. https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/07/herd–immunity–coronavirus/614035.

29. *Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG*, et al. An mRNA Vaccine against SARS–CoV2– - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 14]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2022483.

30. *Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK*, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV19– vaccine against SARS–CoV2–: a preliminary report of a phase 1/2, single–blind, randomised controlled trial [published online ahead of print, 2020 Jul 20]. Lancet. 2020;S0140-6736(20)31604-4.

31. *Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE*, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid19– - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2007764.

32. *illar J, Añón JM, Ferrando C*, et al. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID19–: study protocol for a randomized controlled superiority trial. Trials. 2020;21(1):717.

33. *David P, Shoenfeld Y.David P*, et al. The Smell in COVID19– Infection: Diagnostic Opportunities. Isr Med Assoc J. 2020 Jul;7(22):335-337.Isr Med Assoc J. 2020. PMID: 32692492 Free article.

34. *Biham O, Kedmi A, Abo Sbet M*, et al. Bilateral Infiltrates: Not Only COVID19–. Isr Med Assoc J. 2020 Jun;22(6):340-341.Isr Med Assoc J. 2020.

35. *Bridgewood C, Damiani G, Sharif K*, et al. Rationale for Evaluating PDE4 Inhibition for Mitigating against Severe Inflammation in COVID19– Pneumonia and Beyond. Isr Med Assoc J. 2020 Jun;22(6):335-339.Isr Med Assoc J. 2020.

36. *Segal G, Mevorach D, Elis A*, et al. Clinical Insights and Management Recommendations for

COVID19– Patients Hospitalized in Internal Medicine Departments: Recommendations by the Corona Department Heads in Israel. Isr Med Assoc J. 2020 May;22(5):275-277.Isr Med Assoc J. 2020.

37. *Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A*, et al. Clinical Characterization of 162 COVID19– patients in Israel: Preliminary Report from a Large Tertiary Center. Isr Med Assoc J. 2020 May;22(5):271-274. Isr Med Assoc J. 2020.

38. *Kerpel A, Nissan N, Klug M*, et al. Imaging Findings in Four COVID19– Patients. Isr Med Assoc J. 2020 Apr;22(4):214-215. Isr Med Assoc J. 2020.

39. *Appel S, Kaidar–Person O, Lawrence YR*, et al. The Coronavirus Pandemic in Israel: Implications for Radiation Oncology Departments. Isr Med Assoc J. 2020 Apr;22(4):211-213.Isr Med Assoc J. 2020.

40. *Infantino M, Damiani A, Gobbi FL*, et al. Serological Assays for SARS–CoV2– Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. Isr Med Assoc J. 2020 Apr;22(4):203-210.

כרוניקה

רמת ויטמין D ותוצאות בדיקות קורונה

מלצר וחב' נדרשו לסוגיה האם רמת ויטמין D בדם קשורה עם תוצאות בדיקות PCR לקורונה. החוקרים הגדירו חוסר ויטמין D מתחת ל־20 נ"ג למ"ל, ואספו נתונים מהשנה החולפת לפני בדיקת הקורונה, לגבי כ־500 נבדקים (גיל ממוצע 49.2 שנים), 75% מהם היו נשים, 68% לא בני הגזע הלבן. ב־25% מהנבדקים נמצאה רמה נמוכה של ויטמין, ב־59% רמה מספקת והיתר גבולית. סך הכל נמצאו בבדיקה לקורונה 15% חיוביים, שבניתוח רב משתנים נמצא קשר לגיל מעל 50 (RR=1.06), שיוך לגזע לא לבן (RR=2.54) וחוסר ויטמין D (RR=1.77) ביחס לקבוצה עם רמות מקובלות של הוויטמין. השיעור החזוי של חולי קורונה היה 21% בקבוצה עם רמת ויטמין נמוכה לעומת 12% בקבוצה בעלת רמה מעל הסף שנקבע. החוקרים סוברים כי גילו קשר בין רמה נמוכה של ויטמין D ללקות בקורונה, ושיש לוודא ממצא זה בניסויים אקראיים (JAMA Netw Open. 2020;3:e2019722. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722).

איתן ישראלי

כרוניקה

שימוש בקנאביס בלוקים בסרטן מתקדם ומטופלים באימונותרפיה עלול להרע את מצב המטופל

בר סלע וחב' ביצעו מחקר שכלל 102 חולים עם סרטן מתקדם שהחלו טיפול באימונותרפיה, מתוכם 68 לא צרכו קנאביס ו־34 צרכו. תוצאות המחקר הראו כי צריכת קנאביס אומנם הפחיתה את השפעות הלוואי הקשורות לטיפול, אך נמצאה גם התאמה בין השימוש בקנאביס לקיצור הזמן עד להחמרת מצב המחלה, לצד ירידה משמעותית מאוד בהישרדות הכללית של החולים. זמן עד התקדמות מחלה (TTP – Time to Tumor Progression) מוגדר כזמן מתחילת הטיפול באימונותרפיה מסוג מעכב נקודת בקרה חיסונית, ועד להתקדמות מחלה (או מוות). ה־TTP החציוני בקבוצת מטופלים שהשתמשה בקנאביס במקביל לטיפול האימונותרפי (34 מטופלים) עמד על 3.4 חודשים לעומת 13.1 חודשים בקבוצה שלא השתמשה בקנאביס (68 מטופלים). הישרדות כללית (OS – Overall Survival) מוגדרת כזמן מתחילת הטיפול ועד למוות מכל סיבה שהיא. לאחר זמן מעקב של שבעה חודשים לפחות, ה־OS החציוני למשתמשי קנאביס עמד על 6.4 חודשים לעומת 28.5 חודשים בקרב חולים שלא השתמשו בקנאביס.

עם זאת, המחקר מצביע, כי השימוש בקנאביס מסוגל להפחית את השפעות הלוואי הקשורות לטיפול נוגד הסרטן. בנוסף הדגימו החוקרים, כי רמות האנדוקנבינואידים בניסיוב של חולי הסרטן מושפעות על ידי הטיפול האימונותרפי ולא כתוצאה מצריכת קנביס. נמצא קשר משמעותי בין רמת האנדוקנבינואידים להצלחת הטיפול באימונותרפיה. תוצאה זו עשויה להתוות את הדרך בעתיד ולבסס את רמות האנדוקנבינואידים בדמם של החולים כסמנים טובים לניטור וניבוי הצלחת הטיפול האימונותרפי בסרטן.

החוקרים סוברים, כי מחקרם מהווה את תמרור אזהרה לשימוש בקנאביס כטיפול פליאטיבי המקל ותומך בחולי סרטן מתקדם המתחילים אימונותרפיה, ומציעים לשקול את השימוש בו וצריכתו בתשומת לב ובזהירות רבה במקביל לטיפולים נוגדי סרטן שכאלה (Cancers 2020 ;12:2447 https://doi.org/10.3390/cancers12092447).

איתן ישראלי

הבדלים מגדריים פיסיולוגיים והשפעתם על תחלואה ב־COVID-19

יבגניה מוגינשטיין־סימקוביץ'[1]
איתי קטקו[1]
אריאל פורר[1,2]
[1]חיל הרפואה, צה"ל
[2]החוג לרפואה צבאית, האוניברסיטה העברית

תקציר **מגפת ה־COVID-19 העולמית נחשבת לאחת המגפות המשמעותיות במאות האחרונות, וכרוכה בשיעורי הדבקות, תחלואה ותמותה משמעותיים והשלכות מרחיקות לכת מבחינה רפואית, חברתית, וכלכלית. מגוון סיבות, הקשורות בהבדלים האנטומיים, הפיסיולוגיים והתעסוקתיים בין גברים לנשים, יכולות להשפיע על התגובה החיסונית של נשים לזיהום ב־COVID-19, וכן על תגובתן של הנשים לטיפולים ולתרופות. מטרתו של מאמר זה היא לסקור את ההבדלים המגדריים, להם תתכן השפעה על תחלואה ב־COVID-19.**

מילות מפתח: COVID-19; הבדלים מגדריים; הבדלים בין המינים; תגובה חיסונית; נגיף קורונה.

key words: COVID-19; Gender differences; Sex differences; Immune response; Coronavirus.

הקדמה

מגפת ה־COVID-19 העולמית נחשבת לאחת המגפות המשמעותיות במאות האחרונות, וכרוכה בשיעורי הדבקות, תחלואה ותמותה משמעותיים והשלכות מרחיקות לכת מבחינה רפואית, חברתית וכלכלית [1]. תסמיני המחלה הנפוצים כוללים בין היתר: חום, שיעול, קוצר נשימה וקשיי נשימה, עייפות וחולשה, כאבי ראש ושלשול [2]. במקרים החמורים עלולה להתפתח תסמונת מצוקה נשימתית חדה (ARDS-acute respiratory distress syndrome) המלווה באי ספיקה נשימתית, בכשל הכליות ואף במוות [2].

בספרות המדעית תוארו לאחרונה מספר הבדלים מגדריים הקשורים בתחלואה ב־COVID-19. העדויות ההולכות והמצטברות מדגימות כי קיים שיעור הדבקה דומה בין שני המינים, אך גברים נמצאים בסיכון גבוה יותר לתמותה. חיזוק למגמה זו נמצא במטא־אנליזה, שסקרה 206,128 מקרים מדווחים, שבה נצפה כי בעוד שאין הבדל משמעותי בפרופורציית מקרי ה־COVID-19 המאומתים בין המינים (52% מקרים בקרב הגברים), הסיכון של גברים להתאשפז במחלקה לטיפול נמרץ גבוה יותר מכפול (odds-ratio 2.5) וסיכון גבוה יותר לפתח ARDS [3]. עוד עולה מניתוח מקרים בסין, כי שיעור הגברים שהחלימו היה כ־ 50%, בעוד ש־70% מסך מקרי המוות נרשמו בקרב גברים.

ניתן ללמוד אודות מידת ההשפעה של הבדלים מגדריים אלו מהתפרצויות קודמות של נגיפים אחרים ממשפחת הקורונה. בסקירה שבה נבחנו השפעות מגדריות על תחלואה ותמותה בעקבות נגיף ה־ SARS בשנת 2003 ונגיף הקורונה כיום, נמצא שאומנם לגברים ולנשים יש סיכוי זהה להדבקות בשני הנגיפים, אך התחלואה מסתמנת כקשה יותר בקרב גברים וכך גם שיעור התמותה, וזאת באופן בלתי תלוי בגיל או בסיכון לחלות [4,3]. חומרת המחלה ושיעורי התמותה קשורים למספר גורמים, בין היתר, לגיל מבוגר, למין זכר, להיסטוריית עישון ולמחלות רקע (מחלות ריאות, מחלות קרדיווסקולאריות, יתר לחץ דם, סוכרת, השמנה ומחלות ממאירות) [5].

בספרות מתוארים הבדלים רבים בין המינים הכוללים הבדלים אנתרופומטריים, הורמונאליים, קרדיווסקולאריים ואחרים, העשויים להשפיע על התגובה לגורמי עקה ועל תפקודים גופניים [6]. בנוסף, בשנים האחרונות מתגבשת ההבנה כי יש מחלות המתבטאות באופן שונה בגברים ובנשים על רקע זה. כך, לדוגמה, נשים סובלות יותר מדלקת מפרקים שגרונית, זאבת מערכתית ואוסטאופורוזיס. בחלק מהמחלות, לדוגמה במחלת לב כלילית, התגובה והפרוגנוזה שונות בנשים בהשוואה לגברים, ובחלקן מושפעות מהבדלים בתגובה הפרמקוקינטית והפרמקודינאמית לטיפולים השונים. לאחרונה נמצא גם כי קיימים מספר גורמים הקשורים בהבדלים הפיסיולוגיים בין גברים לנשים שיכולים להשפיע על התגובה החיסונית של נשים לזיהום ב־ COVID-19, וכן על תגובתן של הנשים לטיפולים ולתרופות [7]. מטרתו של מאמר זה היא לסקור את ההבדלים המגדריים העשויים להשפיע על תחלואה ב־ COVID-19.

השפעות הבדלים הורמונאליים בין גברים לנשים על הסיכון להידרדרות למחלה קשה

קיימת סברה כי השוני בפעילות ההורמונאלית בין גברים לנשים טרום חדילת אורח, שהיא המקור לחלק גדול מההבדלים הפיזיולוגיים, משפיע על הסיכון להידרדרות למחלה קשה. הסביבה ההורמונאלית בנשים בשלב טרום חדילת אורח היא בעלת תנודתיות חודשית קבועה, הכוללת שינויים בריכוזי ההורמונים פרוגסטרון ואסטרוגן, בעוד שאצל גברים נשמר טווח קבוע מסוים של הורמון הטסטוסטרון [6]. ככלל, הבדלים בין המינים בתגובה למחלות נגיפיות תלויים בין היתר בהבדל בייצור הורמונים סטרואידיים, גנים המקודדים לאספקטים שונים במערכת החיסון בכרומוזום X, ונוכחות של גנים שונים שנמצאו בקשר לסיכון מוגבר לתחלואה במחלות שונות [9]. כמו כן נמצא כי רמתם של תאי T מסוג CD4+ גבוהה יותר בנשים יחסית לגברים, וכתוצאה מכך התגובה החיסונית שלהן טובה יותר מזו של הגברים. הבדלים אימונולוגיים נוספים קשורים ביכולת ייצור נוגדים, בזיכרון החיסוני ובאורך הזמן שבו נוגדנים אלו פעילים. קיימת סברה כי גנים אשר מקודדים על פני כרומוזום X וקשורים לתגובה החיסונית גורמים לעומס וויראלי נמוך יותר בנשים לעומת גברים, בזיהומים שונים. כך, לדוגמה, רמות הקולטן TLR7 גבוהות יותר בנשים בהשוואה לגברים, ככל הנראה מכיוון שהגן ל־TLR7 מקודד על גבי כרומוזום X. מאחר שלנשים שני עותקים מכרומוזום זה, גנים המקודדים על פני כרומוזום X נוטים להתבטא ביתר, למרות האינאקטיבציה של אחד מכרומוזומי ה־ X בתאים. הקולטן TLR7 מבוטא בתאי מערכת החיסון המולדת, אשר מזהה נגיפים ומובילה לייצור נוגדנים [10]. כתוצאה מכך, יכולות הזיהוי והתגובה החיסונית בנשים לנגיפים טובות יותר מאלו של הגברים.

מתואר בספרות, כי גברים חווים בשכיחות גבוהה יותר ובחומרה גבוהה יותר זיהומים בקטריאליים, ויראליים, פטרייתיים וטפיליים. ממטא־אנליזה שפורסמה לאחרונה עולה, כי הסיבה העיקרית להבדלים הללו היא התגובה היעילה יותר הן של מערכת החיסון המולדת כנגד נגיפים והן מערכת החיסון האדפטיבית לזיהום [3]. נמצא כי אסטרוגן קשור לתהליכים דלקתיים, להגברת פרוליפרציה ודיפרנציאציה של לימפוציטים ומונוציטים. מנגד, אנדרוגנים מדכאים פעילות תאי המערכת החיסונית באמצעות הגברת ייצור ציטוקינים אנטי־דלקתיים [11]. בעבודה שסקרה 84 מחקרים העוסקים בזיהומים של דרכי הנשימה הממצאים הצביעו על כך שגברים נמצאים בסיכון גבוה יותר ללקות בזיהומים אלו בהשוואה לנשים, בכל גיל. עם הסיבות להבדלים נמנו הבדלים אנטומיים, אורחות חיים, התנהגותיים וסוציו־אקונומיים בין גברים לנשים. בנוסף, ההבדלים בין הורמוני המין שמשפיעים בין היתר על תגובת מערכת החיסון עשויים להסביר את ההבדלים בנטייה הגבוהה יותר של זיהומים בקרב גברים. בהקשר לנגיף השפעת נמצא שלאסטרוגן עשוי להיות אפקט מגן מסוים, הבא לידי ביטוי בהגבלת ההכפלה של הנגיף בתאי אפיתל מדרכי הנשימה העליונות וזאת דרך השפעה על שרשרת מעבר סיגנלים [12].

בחינת הפתופיזיולוגיה של נגיף ה־SARS-CoV מצביעה על התרבותו בעיקר בדרכי הנשימה ובתאי אפיתל בנאדיות הריאה. במחקר שבחן הבדלים מגדריים במודל חיה, הדביקו עכברים משני המינים בנגיף ה־SARS-CoV. נמצא שעכברים ממין זכר היו בסיכון גבוה יותר להידבק בהשוואה לעכברים ממין נקבה (ללא קשר לגיל). תוצאות הבדיקות הראו כי לזכרים ריכוז ויראלי גבוה יותר, פגיעה משמעותית יותר בכלי הדם (דלף) ובצקת ריאות. זאת יחד עם עלייה במדדי דלקת. כאשר הנקבות עברו הסרת שחלות או טיפול באנטגוניסט לקולטני אסטרוגן, שיעור התמותה היה גבוה יותר. החוקרים הסיקו ממצא זה כי ייתכן שלשרשרת הסיגנלים המעורבים בקולטן האסטרוגן אפקט מגן בעת נדבקה בנגיף [13].

נוסף על השפעתם של ההבדלים ההורמונאליים על תגובת מערכת החיסון, ניתן להצביע גם על הבדלים הנוגעים לתפקוד המערכת הקרדיווסקולרית [14]. ככלל, בנשים, שיעור נמוך יותר של מחלות קרדיווסקולאריות שאחד הגורמים לכך נעוץ בהשפעותיו המגנות של האסטרוגן. כמו כן, נמצא כי לטסטוסטרון השפעה פרו־דלקתית על תחלואה של הלב [15]. מאחר שסיבוכים בלב הם סיבת מוות משמעותית בקורונה, לא ניתן לשלול כי

- סקירה זו מדגימה כי קיים יתרון הישרדותי לנשים הנדבקות בנגיף, ייתכן על רקע הסברים הקשורים לתגובה חיסונית, הבדלים פיזיולוגיים או תגובה לטיפולים שונים.
- על בסיס הבדלים שתוארו, ניתן לבחון טיפול בתכשירים המנותבים אל מנגנונים אלו, דוגמת חוסמי קולטנים לאנדרוגנים, בשאיפה למנוע תחלואה קשה.
- הכללתן של נשים במחקרים הקליניים העתידים לבוא והתייחסות מחקרית להבדלים התנהגותיים ונוספים הקשורים במגדר הינן הכרחיות על מנת להבין לעומק את ההבדל המגדרי במגפה זו והשלכותיו הלאה.

הבדלים בסיסיים בתפקוד הלב ובהיארעות תחלואת לב בין המינים מקנה יתרון יחסי לנשים בהיבט זה.

השפעות הבדלים בביטוי חלבונים בין גברים לנשים על הסיכון להידרדרות למחלה קשה

ייתכן שההבדלים המגדריים הנצפים בתחלואה ב־COVID-19 קשורים גם בהבדלים בריכוז הקולטן ACE-2 הגבוה יותר בגברים בהשוואה לנשים במיוחד ברקמת הריאה. הגן שמקודד לקולטן ACE-2 נמצא על גבי כרומוזום X ודווח בעבר, לדוגמה בקרב חולים במחלות קרדיווסקולריות או בסוכרת, שרמות ה־ ACE-2 בדם היו גבוהות יותר בקרב גברים [16]. כמו כן, קיים מתאם חיובי

בין ביטוי ACE-2 לבין ביטוי קולטנים לאנדרוגנים (AR) להם השפעה ישירה על בקרת ביטוי ACE-2. בספרות העדכנית מתואר כי המנגנון שבו נגיף ה־SARS-CoV ונגיף ה־ SARS-CoV-2 נכנסים אל התא המארח תלוי בין היתר בהימצאות של קולטני ACE־2 על ממברנת התא אשר מתבטאים באופן מוגבר בלב ובריאות. ביטוי גבוה יותר של חלבונים אלו באיברים מסוימים נמצא כקשור לסיכון גבוה יותר לכשל באותו האיבר [17]. עוד נמצא, כי התסמינים הנשימתיים הקשורים בתחלואה בנגיף חמורים יותר בחולים עם מחלות קרדיווסקולאריות, וייתכן והדבר קשור בעלייה בביטוי ACE-2 בחולים אלו [18].

הבדלים התנהגותיים בין גברים לנשים והשפעתם על היארעות סיבוכים

ההבדלים הנצפים בחומרת התחלואה בנגיף הקורונה בין נשים לגברים קשורים במידה מסוימת לגורמים פיסיולוגיים ולגורמים הקשורים בהבדלים אימונולוגיים כפי שתוארו לעיל. אולם לא ניתן להתעלם מהבדלים התנהגותיים בין המינים העשויים להשפיע על תחלואה ותמותה מנגיף הקורונה. גורמים התנהגותיים אלו כוללים, לדוגמה, שכיחות גבוהה יותר של עישון [19] וצריכת אלכוהול וסמים בקרב הגברים. בנוסף, דווח בספרות שנשים בוחרות במזונות בריאים יותר, צורכות פחות בשר ויותר פירות וסיבים תזונתיים. הבדלי צריכה אלו משפיעים על הסיכון ללקות במחלות לב כליליות, סרטן ריאות, מחלת ריאות חסימתית וצמקת הכבד [20]. כאמור, הודגם כי קיומן של מחלות רקע מהווה גורם סיכון להיארעות סיבוכים כתוצאה מתחלואה ב־ COVID-19 [7]. לכן ייתכן שגם להבדלים אלו השפעה מסוימת על תחלואה ותמותה. הבדל התנהגותי מהותי מתבטא בפנייה לקבלת טיפול רפואי. לגברים ישנה נטייה לדחות קבלת טיפול רפואי ראשוני ולהתעלם מתסמינים מחשידים. נטייה התנהגותית זו מובילה לכך שגברים פונים לקבלת עזרה רפואית בשלבים מתקדמים יותר של מחלות שונות ובמצבים חמורים יותר הדורשים התערבות רפואית משמעותית [20]. באשר להתנהגויות הקשורות להימנעות מתחלואה זיהומית, מתואר שנשים נוטות לשטוף ידיים עם סבון בתדירות גבוהה יותר מאשר גברים, הרגל אשר מסייע בשמירה על היגיינה וכידוע מפחית סיכויי הדבקה [21]. הנתונים הקיימים בספרות, נכון לשלב זה, אינם מלאים והתמונה המגדרית אודות התחלואה ב־COVID-19 היא עמומה [19], אך ההבדלים ההתנהגותיים המתוארים יכולים לסייע בהבנת מכלול הגורמים להבדלים המגדריים בתחלואה.

השפעות אפשריות של מגדר על יעילות הטיפול

נכון לרגע זה, אין טיפול אנטי־ויראלי או חיסון ייעודי לנגיף. האפשרות הטיפוליות בשלב זה כוללות שימוש בתרופות נוגדות נגיפים רחבות טווח כדוגמת אנלוגים לנוקליאוטידים, מעכבי פרוטאזות, מעכבי ציטוקינים, תרופות בעלות השפעה נוגדת דלקת ותרופות הפועלות על אתר הקישור ACE-2 [22]. תרופות בולטות שבהן נעשה ניסיון לטפל בחולי COVID-19 עד כה הן האנטיביוטיקה אזיתרומיצין [23] והתכשיר נוגד הנגיפים Remdesivir [24]. אולם בהקשר לשתי תרופות אלו אין עדות בספרות להבדלים בתגובה לטיפול או כאלו העשויים להשפיע על יעילותו הקשורים במין. כך, לדוגמה, בעלון המידע של ה־FDA צוין במפורש כי לא ידוע על הבדלים בין גברים לנשים בכל הנוגע להובלה בזרם הדם או לפיזור האנטיביוטיקה אזיתרומיצין ברקמות. כמו כן, לא קיימות המלצות למינונים מותאמי מין עבור תכשיר זה.

אף על פי כן, ראוי לזכור כי נשים וגברים עלולים להגיב באופן שונה לטיפולים. הבדלים אנתרופומטריים בין גברים לנשים, ובפרט אחוזי שומן הם גורם משמעותי המשפיע על התגובה לטיפול. אחוזי שומן הגוף בנשים הוא גבוה יותר מאשר בגברים ב־20%–25% [25]. הבדלים אלו באחוזי השומן משפיעים על יכולת ההובלה בגוף של חומרים פעילים מתכשירים טיפוליים שונים. כמו כן, חישוב המינונים עבור תרופות שונות, המתבסס על משקל הגוף, אינו מביא לעיתים בחשבון את ההרכב השונה של אחוזי השומן בנשים לעומת הגברים. הבדלים נוספים בין גברים לנשים, המשפיעים על התגובה החיסונית ועל התגובה לטיפולים, כוללים בין היתר הבדלים ביכולת ספיגה של תכשירים דרך מערכת העיכול. גברים מפרישים יותר חומצות עיכול והזמן הנדרש לעיכול אצל גברים הוא קצר יותר. כתוצאה מכך, תרופות הדורשות סביבה חומצית על מנת להתפרק ולהיספג בגוף (למשל סוגים שונים של אנטיביוטיקה), נמצאות בזמינות ביולוגית נמוכה (bioavailability) יותר עבור נשים [26].

עד כה, מרבית תהליכי פיתוח התרופות אינם מביאים בחשבון, שעשויים להיות הבדלים בתחלואה ותמותה עקב הבדלים בין המינים. נוסף על כך, למרות שבספרות מצטברות עובדות כי הפארמקו־קינטיקה והפארמקו־ דינמיקה של תרופות שונות מושפעות ממין המטופל, לא ניכרת מגמה של פיתוח שונה של תרופות עבור גברים ונשים [27]. דוגמה רלוונטית מאוד לכך מצויה בטיפול נוגד הנגיפים ב־HIV, שבו נמצא במספר מחקרים כי נשים סבלו מהשפעות לוואי חמורות בשיעור גבוה יותר בהשוואה לגברים כתוצאה מטיפול בתרופות שונות, ויש להביא מרכיב זה בשיקולים בעת בחינת טיפולים שוודאי יפותחו בעתיד הקרוב ל־COVID-19 [27].

בהיבטי החיסון, שקרוב לוודאי יהיה מרכיב משמעותי בהמשך בהתמודדות מול המגפה הנוכחית, יש להדגיש את הדוגמאות המייצגות הבדלים מגדריים בתגובה לחיסון. כך, לדוגמה ניתן לראות בתגובה לחיסון כנגד שפעת שבו נשים מדווחות על השפעות לוואי מקומיות ומערכתיות חמורות יותר בתגובה לחיסון השפעת, וכמו כן מפתחות ריכוז גבוה יותר של נוגדנים בהשוואה לגברים. יתרה מכך, נמצא שנשים משיגות את אותו ריכוז נוגדנים אפקטיבי בתגובה לחצי ממנת חיסון השפעת (חצי מכמות הנגיף). ייתכן שהתופעה קשורה לעובדה שתאי ה־B בקרב נשים מייצרים כמות גדולה יותר של נוגדנים ספציפיים (IgG) בתהליכים המתווכים על ידי ביטוי שונה של גנים בין המינים

[3]. היות שהנטייה הרווחת במחקרים רפואיים היא דווקא לבקר את משתנה המין ולא לנתח את הממצאים לפיו, יש הבנה מועטה על האופן שבו המין עשוי להשפיע על מהלך מחלות ככלל והתגובה לטיפול תרופתי בפרט [28]. על כל יש דחיפות מהותית לביצוע מחקרים השוואתיים מבוקרים על מנת לבצע את ההתאמות הנדרשות לטיפול בזיהום בנשים.

היבטים מגדריים בהכללתן של אוכלוסיית הנשים במחקרים רפואיים

מפרוץ המגפה אנו עדים להיקפים חסרי תקדים של מחקרים קליניים הבוחנים דרכים שונות וכלים שונים לטיפול בנגיף. נכון לזכור כי ככלל קיים פער בהכללתן של נשים במחקרים אלו ובבחינת ההשפעות הפיזיולוגיות של טיפולים בנשים. אחת הסיבות לאי הכללתם של נשים במחקרים הם השינויים ההורמונליים והפיזיולוגיים החודשיים, אשר משפיעים על "ניקיון הנתונים". לרוב מחקרים שערבו נשים נערכו בשלב הפוליקולארי המוקדם, כאשר רמות ההורמונים אסטרוגן ופרוגסטרון היו נמוכים, במטרה לצמצם את השפעתם על תוצאות המחקר. כתוצאה מכך הידע המדעי המתווסף ממחקרים אלו הוא מוטה [29]. בהקשרי מגפות ניתן להתייחס לאי הכללתן של נשים במחקרים רפואיים בהתפרצות מגפת האבולה בין השנים 2013–2016 ממנה נפטרו כ־11 אלף נפשות. בתקופה זו החלו מספר ניסויים למציאת טיפול מתאים וחרף המלצה מפורשת של ארגון הבריאות העולמי (WHO) לתעדף נשים בהריון וילדים לקבלת הטיפולים הניסיוניים, קבוצות אלו לא נכללו בהיקף משמעותי בקבוצות המחקר. השלכות אי הכללה זו היו טרגיות ושיעור התמותה באמהות היה 55% בקרב הנשים ההרות שלא חוסנו, כאשר כל הנשים ששרדו חוו הפלה או לידה שקטה ושתי נשים נפטרו עם העובר ברחמן [30].

הכללתן של נשים בהיקף נרחב במחקרים עתידיים בהקשר להידבקות ב־COVID-19 עשויה ללמד על ההבדלים האימונולוגיים המקנים יתרון לנשים בהתמודדות עם הנגיף, באופן שעשוי יהיה להוביל להבנה טובה יותר של מנגנוני המחלה ושיפור הטיפול גם עבור אוכלוסיית הגברים.

סיכום ומסקנות

מגפת הקורונה מאופיינת בחוסר ודאות ובחקר מתמשך בקצב מהיר על מנת לעמוד על חומרתה ועל השפעתה על האוכלוסיה. ההבדלים המגדריים הקשורים בתחלואה ב־COVID-19, אשר תוארו בספרות, טרם ברורים דיים ככל העולה מסקירה זו, וחשובים ביותר להבנת מהלך המחלה ולהתאמת טיפולים בעלי יעילות עבור שני המינים. עולה כי קיים יתרון הישרדותי לנשים הנדבקות בנגיף, ייתכן על רקע הסברים הקשורים לתגובה חיסונית, הבדלים פיזיולוגיים או תגובה לטיפולים שונים כפי שפורט בהרחבה בסקירה זו ומכאן שעל בסיס הבדלים שתוארו ניתן לבחון טיפול בתכשירים המנותבים אל מנגנונים אלו דוגמת חוסמי AR בשאיפה למנוע תחלואה קשה. הכללתן של נשים במחקרים הקליניים העתידים לבוא והתייחסות מחקרית להבדלים התנהגותיים ונוספים הקשורים במגדר הן הכרחיות על מנת להבין לעומק את ההבדל המגדרי במגפה זו והשלכותיו הלאה.

מחבר מכותב: אריאל פורר
חיל הרפואה, צה"ל
דוא"ל: furera@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Heymann DL, Shindo N.* COVID-19: what is next for public health? The Lancet. 2020;395(10224):542-5.
2. *Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, Avaky C, Negru L, Cohen D*, & al, Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. The Israel Medical Association journal: IMAJ. 2020;22(5).
3. *Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR*, & al, Sex Bias in COVID-19: A Meta-Analysis and Review of Sex Differences in Disease and Immunity. Available at SSRN 3572881. 2020.
4. *Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han-M, & al, Gender differences in patients with COVID-19: Focus on* severity and mortality. medRxiv. 2020.
5. *Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D*, & al, Serological assays

for SARS-CoV2- infectious disease: benefits, limitations and perspectives. Isr Med Assoc J. 2020;22(4):203-10.

6. *Yanovich R, Merkel D, Israeli E, Evans RK, Erlich T, Moran DS.* Anemia, iron deficiency, and stress fractures in female combatants during 16 months. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2011;25(12):3412-21.

7. *Mantovani A, Dalbeni A, Beatrice G.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): we don't leave women alone. International Journal of Public Health. 2020:1.

8. *Kolka MA, Stephenson LA.* Thermoregulation in Women: Effect of the Menstrual Cycle. ARMY RESEARCH INST OF ENVIRONMENTAL MEDICINE NATICK MA, 1995.

9. *Klein SL, Flanagan KL.* Sex differences in immune responses. Nature Reviews Immunology. 2016;16(10):626.

10. *Conti P, Younes A.* Coronavirus COV19-/SARS-CoV2- affects women less than men: clinical response to viral infection. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. 2020;34(2).

11. *Furman D, Hejblum BP, Simon N, Jojic V, Dekker CL, Thiébaut R,* & al, Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014;111(2):869-74.

12. *Peretz J, Pekosz A, Lane AP, Klein SL.* Estrogenic compounds reduce influenza A virus replication in primary human nasal epithelial cells derived from female, but not male, donors. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2016;310(5):L415-L25.

13. *Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S.* Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. The Journal of Immunology. 2017;198(10):4046-53.

14. *Yanovich R, Ketko I, Charkoudian N.* Sex differences in human thermoregulation: relevance for 2020 and beyond. Physiology. 2020;35(3):177-84.

15. *Frisancho-Kiss S, Davis SE, Nyland JF, Frisancho JA, Cihakova D, Barrett MA,* & al, Cutting edge: cross-regulation by TLR4 and T cell Ig mucin-3 determines sex differences in inflammatory heart disease. The Journal of Immunology. 2007;178(11):6710-4.

16. *Patel SK, Velkoska E, Burrell LM.* Emerging markers in cardiovascular disease: Where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2013;40(8):551-9.

17. *Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M.* Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta diabetologica. 2010;47(3):193-9.

18. *Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and* the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(5):259-60.

19. *Wenham C, Smith J, Morgan R.* COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. The Lancet. 2020;395(10227):846-8.

20. *Oksuzyan A, Juel K, Vaupel JW, Christensen K.* Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. Aging clinical and experimental research. 2008;20(2):91-102.

21. *Iyer SP, Ensor J, Anand K, Hwu P, Subbiah V, Flowers C,* & al, Higher mortality in men from COVID19 infection-understanding the factors that drive the differences between the biological sexes. medR*xiv. 2020.*

22. *Liu Y, Zhang C, Huang F, Yang Y, Wang F, Yuan J,* & al, Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. National Science Review.

23. *Molina JM, Delaugerre C, Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L,* & al, No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Med Mal Infect. 2020:30085-8.

24. *Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M,* & al, Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research. 2020;30(3):269-71.

25. *Epstein Y, Yanovich R, Moran DS, Heled Y.* Physiological employment standards IV: integration of women in combat units physiological and medical considerations. European journal of applied physiology. 2013;113(11):2673-90.

26. *Whitley HP, Lindsey W.* Sex-based differences in drug activity. American family physician. 2009;80(11):1254-8.

27. *Fish EN.* The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. Nature Reviews Immunology. 2008;8(9):737-44.

28. *Camp PG, Dimich-Ward H, Kennedy SM.* Women and occupational lung disease: sex differences and gender influences on research and disease outcomes. Clinics in chest medicine. 2004;25(2):269-79.

29. *Bruinvels G, Burden R, McGregor A, Ackerman K, Dooley M, Richards T,* & al, Sport, exercise and the menstrual cycle: where is the research? : BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine; 2017.

30. *Gomes MF, de la Fuente-Núñez V, Saxena A, Kuesel AC.* Protected to death: systematic exclusion of pregnant women from Ebola virus disease trials. Reproductive health. 2017;14(3):172.

רשמים מוועידת סין־ישראל 2020 על המאבק ב־COVID-19 תל אביב 30.6.2020

תקציר

מגפות מציבות איום בפני מדינות, אשר מתמודדות בעקבות זאת עם סיכון משמעותי לבריאות תושביהן, והתמודדות זו היא מרכיב חשוב במחויבות כל ממשל כלפי ציבור האזרחים. אתגר זה גדול במיוחד במדינות בעלות תשתיות רפואיות רופפות ומערכת בריאות דלת משאבים. ארגון הבריאות העולמי הציב את ההתמודדות עם מגפות בראש סדר העדיפות במדינות אלה, ובמשימות הסיוע שמדינות מערביות עשויות לקדם למען מדינות מתפתחות. נוכחנו שהמדינות מועטות האמצעים, שהתמודדו בעבר עם מגפות קשות (איידס, אבולה, סארס), מגיבות במהירות ואף ביעילות בניהול מגפת הקורונה.

ארנה טל[1,2]
שמרית אליהו[1]
[1]מרכז רפואי שמיר, אסף הרופא
[2]המרכז לטכנולוגיות פורצות דרך ICET

מילות מפתח: שיתוף פעולה סין ישראל; מגפת קורונה; מדיניות; מתאר בית חולים.

key words: China- Israel collaboration; Covid-19 pandemia; Policy; Hospital scenario.

רקע

המאבק בהתפרצות מגפת הקורונה (COVID-19) שפרצה במחוז חוביי בסין בשלהי 2019, הפך לאתגר עולמי מתמשך [1]. נראה כי תמונת המצב שנוצרה בכל אחת מהמדינות ברחבי העולם לאחר התפרצות הנגיף הוכתבה מלחצים פוליטיים וחברתיים [2] ומהחלטות מדיניות לאומית [3], אף מעבר לקבלת החלטות קליניות. הדבר הניב טווח רחב של דפוסים אפידמיולוגיים-קליניים בהתפשטות התחלואה, בהיקף הנדבקים, בשיעור החולים הקשים ובהיקף הנפטרים [4].

על אף השקיפות בפרסום נתוני התחלואה המדווחים על ידי מדינות שונות במאגרי מידע בינלאומיים, שיתוף הידע הקליני היה מועט יחסית, ומנגד נצפה עושר פרסומים בעיתונות המדעית שחלקם פורסמו בחופזה מבלי שעברו בקרת עמיתים קפדנית [5].

הבדלי מדיניות בין מערכות בריאות ותובנה שאמינות הנתונים חלקית, צמצמו את התמריץ לשיתוף פעולה קליני ואקדמי. עם זאת הביעו קברניטי מערכת הבריאות וגם מנהלי בתי חולים בסין רצון ללמידת עמיתים עם ישראל. בתאריך 30 ביוני 2020 התקיים כנס וירטואלי בין המרכז הרפואי שמיר לבין Fujianchi Provincial People's Hospital שהוא בית החולים המרכזי במחוז Fujian בסין, במסגרת שיתוף פעולה מתמשך בתי החולים.

מטרת הכנס הייתה לחלוק מידע ודרכי פעולה בין שני בתי החולים בנושא הטיפול ב־Covid-19, לצורך למידה הדדית בזמן המשבר. המשתתפים מסין היו מנהלים, רופאים, רוקחים ונציגים רפואיים של בית החולים Fujianchi, מישראל השתתפו שמונה רופאים וארבעה אנשי בריאות נוספים מבית החולים שמיר (אסף הרופא) את הכנס פתחה Xueqi Zhang נציגת המימשל הרפואי בבינג'ינג, בציפייה לשיתוף ידע ותובנות להתנהלות וניהול מגפת Covid 19, בעיקר במיתאר בתי חולים.

הוועידה כללה שלושה מושבים במתכונת הרצאות:

1. מדיניות ועקרונות הטיפול בחולי קורונה בסין כולל משטר רפואה סינית מסורתית והערכות בתי החולים כשהבליחה ההבנה על התפרצות מגיפה.
2. שיתוף מידע לגבי משלחת הסיוע שנשלחה למחוז ווהאן לצורך טיפול בחולים ובמיגור המגפה.
3. לקחים מניהול החולים במתחם קורונה מבית חולים שמיר (אסף הרופא).

החלק הרביעי כלל דיון פתוח בפאנל ושאלות:

במושב הראשון, הציגו המומחים לבריאות הציבור ובריאות לאומית מסין את התפיסה של רפואה משולבת בטיפול בחולי קורונה באמצעות שימוש ברפואה סינית מסורתית: תרכובות צמחים, "טיהור האוויר" ופעילות גופנית (טאי צ'י). הוצג כי קיימת היסטוריה מתועדת ענפה של שימוש ברפואה הסינית בטיפול במגפות, שהניבה תוצאות חיוביות משמעותיות בטיפול בסארס וב־HIN1. נצבר ניסיון עשיר בטיפול בנגיפים ובהתמודדות במצבי חירום של מגפות [6].

מתווה ההתארגנות הלאומית בסין נערך בשלושה שלבים: ראשית, גויסו מיטב הרופאים הסינים במחוז, להשתתפות באופן פעיל בטיפול רב־תחומי בחולי COVID-19 ונשלחו לתמוך בבית החולים בווהאן.

שנית, נקבע תרשים 'ניהול מקרה' לפי דרוג חומרה: בחולים הקלים ובאלה שבתהליך ההחלמה - ההתערבות נעשתה ברפואה סינית מסורתית. החולים הקשים טופלו בשילוב של רפואה מערבית ורפואה מסורתית. הושם דגש על השימוש בטלה־רפואה לצמצום מגע ומניעת חשיפה לחולים [7].

טבלה 1: היערכות בבית חולים בעת מגפה– תובנות משותפות ודגשים לאומיים ייחודיים מסין ומישראל:

	תובנה משותפת	דגשים של הנציגים מישראל	דגשים של הנציגים מסין
מטופלים	הפרדת מטופלים	הגדרת מתחמי קורונה מבודדים ככל הניתן– מחלקות/ חניון	נבנה בית חולים ייעודי לקורונה שפורק בסוף מרץ 2020 ("עם סיום המגפה")
	ניהול השגרה	במקביל– זרימת חשודי/ מאומתי קורונה וחולים "רגילים"	לא קיים
	התמודדות עם בדידות וחשש של מטופלים	שיחות עם צוות, אמצעים טכנולוגים לקשר עם המשפחות (טלפונים יעודיים) והצוות (רובוט)	
	טיפול משולב	מוזיקה, פגישות בין מטופלים בחצר המחלקה	טאי צ'י, רפואה מסורתית, צמחי מרפא
	טיפול חדשני	רדמיסיוויר (כטיפול חמלה ובהמשך ב29א'3 במינון מותאם), סטרואידים במינון גבוה, פלזמה ממחלימים	
צוות מטפל	הפרדת צוותים ("קפסולות")	תוך מחלקתי	הפרדה בין ציוותי "פנים" (עובדי מחלקות קורונה) שנשארים ללון חודש, לבין ציוותי "חוץ"
	ניוד צוות	בתוך בית החולים: תגבור צוותים והכשרת מנשימים מקרב מתמחים, סטז'רים ועוזרי רופא	בין בתי חולים: משלחת סיוע לבית חולים בחובי
	התמודדות עם עומס רגשי בקרב צוותים	תמיכה פסיכולוגית אישית, הצרחת צוותים בין המחלקות	שילוב פסיכולוגים בצוות

השלב השלישי התמקד בקידום מחקר והכנות לגל שני וכן טיפול בתסמינים מאוחרים [8] של מטופלים שהחלימו [9].

בהתאם לדיווחי הרופאים שהשתתפו בפאנל - יעילות הטיפול ברפואה סינית מסורתית הייתה מעל 90% בחולי קורונה מאומתים, בהקלת הסימפטומים, בלימת החמרה, שיפור קצב הריפוי, הורדת התמותה וקידום תהליך השיקום. הוצגו שתי פרשות חולים שהטיפול בהם צלח.

המושב השני עסק במשלחת הסיוע למחוז ווהאן למיגור המגפה והתמיכה בטיפול בחולי קורונה. משלחת הסיוע מנתה 160 רופאים שגויסו למשך כחודש, לבית חולים ייעודי שנבנה תוך ימים ספורים. עקרונות העבודה היו: (א) שילוב רפואה מערבית ורפואה סינית קלאסית, כמפורט; (ב) הפרדת צוותים לעבודה ב'קפסולות' (מחצית הרופאים בתוך המיתחם ומחציתם מחוצה לו), ללא תחלופה וללא יציאה במשך חודש; (ג) שימוש ברפואה מרחוק וטכנולוגיות. התוצאות שהוצגו היו הורדת התחלואה לאפס, ומניעת חזרתה בניטור מעבדתי ובהתאם בית החולים נסגר וננטש, אף כי עדיין יש אי ודאות אם המגפה תחזור ויאלצו לפתוח אותו מחדש.

התובנות שהועלו: (א) לוגיסטית - יכולת הקמת בית חולים ביעילות גבוהה אפילו עבור המימשל הסיני, תוך בניית מבנים גדולים וחצייתם לחללי משנה בבניה 'קלה'; (ב) חשיבות יצירת חוסן לצוות (משלחת עטורת דגלים, תהלוכת ניצחון ותשואות בסיום המשימה); (ג) ניטור קפדני קליני ואפידמיולוגי על ידי מומחים למניעת זיהומים, ניהול זהיר והפרדה של חולי קורונה "חשודים"; (ד) פרוטוקולים והנחיות ל"יום שאחרי" (המלצות לאורח חיים בהחלמה - תזונה, שימוש בעשבים, אימונים, הימנעות מעישון).

המושב השלישי התמקד בתובנות מישראל: יצירת מתחם מבודד, טיפול בחולי קורונה במקביל לשימור פעילות רגילה (דחופה/ אלקטיבית) של בית החולים, עיסוק בבניית חוסן הצוות ודגשים לטיפול בחולים: ההיבט הגריאטרי, סוגיית הבדידות, פרידה בסוף החיים ועוד.

הפאנל כלל התייחסות לשני תחומים: נקודות חוזק ואתגרים לנוכח היערכות לעתיד.

נקודות החוזק בהתארגנות הסינית שיקפו את הפעילות הלוגיסטית היעילה, תיאום פעילות מסונכרן ברמה לאומית. נקודות החוזק שהוצגו מישראל היו התקדמות מדעית בטיפול [תרופה נוגדת נגיפים (Remdesivir), פלסמה ממחלימים, סטרואידים במינון גבוה], מחקר למציאת תרופות חדשות ופיתוח חיסונים.

פערים שהוצגו מהצד הסיני כללו ההתמודדות עם היבטים פסיכולוגיים בקרב המטופלים והצוות, תיקוף בדיקות מעבדה וניתוח מגמות תחלואה ותמותה נמוכים בישראל בהשוואה לסין. עוד הודגשו ההתמודדות עם השלכות מאוחרות של המחלה - אירוע מוח (stroke), בעיות ריאה ושיקום, שטרם נבחנו בישראל.

אתגרים מהצד הישראלי כללו פערים בבינוי, סנכרון מידע ועושר דיווחים, וניהול מערך בדיקות המעבדות, לצד הערכות ל"גל שני".

בשולי הדיון הוצפו סוגיות אתיות המשקפות את התרבות והערכים בישראל: העובדה שסגר (חברתי וכלכלי) של צעירים "מסבסד" את הבידוד הסלקטיבי בקשישים, מאמץ מכוון לטיפול רפואי בקשישים (שהניב תמותה נמוכה יחסית), תעדוף הטיפול בכל פרט (בישראל) מול תפיסת בריאות הציבור כערך לאומי (בסין) [10].

תובנות משותפות ודגשים לאומיים ייחודיים לשתי המדינות מוצגים בטבלה 1.

מחברת מכותבת: ארנה טל
הנהלת המרכז הרפואי שמיר (אסף הרופא)
צריפין, 7030100
טלפון: 08-9778167
פקס: 03-6777915
דוא"ל: ornatal10@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status.Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.PMID: 32169119 . Review.
2. *Rangel JC, Ranade S, Sutcliffe P, Mykhalovskiy E, Gastaldo D, Eakin J.* COVID-19 policy measures-Advocating for the inclusion of the social determinants of health in modelling and decision making [published online ahead of print, 2020 Jun 21]. *J Eval Clin Pract*. 2020;e13436. doi:10.1111/jep.13436
3. *Raoofi A, Takian A, Akbari Sari A, Olyaeemanesh A, Haghighi H, Aarabi M.* COVID-19 Pandemic and Comparative Health Policy Learning in Iran. *Arch Iran Med*. 2020;23(4):220-234. Published 2020 Apr 1. doi:10.34172/aim.2020.02
4. *Adhikari SP, Meng S, Wu YJ,* et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. Published 2020 Mar 17. doi:10.1186/s40249-020-00646-x
5. *Treweek S, Jüni P, Li T,* et al. COVID-19 randomised trial protocols: rapid publication without barriers. *Trials*. 2020;21(1):327. Published 2020 Apr 15. doi:10.1186/s13063-020-04304-3
6. *Luo H, Tang QL, Shang YX,* et al. Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chin J Integr Med*. 2020;26(4):243-250. doi:10.1007/s11655-020-3192-6
7. *Scott BK, Miller GT, Fonda SJ,* et al. Advanced Digital Health Technologies for COVID-19 and Future Emergencies [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Telemed J E Health*. 2020;10.1089/tmj.2020.0140. doi:10.1089/tmj.2020.0140
8. *Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A.* COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(8):100618. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
9. *Zhang G, Hu C, Luo L,* et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104364. doi:10.1016/j.jcv.2020.104364
10. *Smith MJ, Upshur REG, Emanuel EJ.* Publication Ethics During Public Health Emergencies Such as the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Am J Public Health*. 2020;110(7):e1-e2. doi:10.2105/AJPH.2020.305686

כרוניקה

תוצאות שונות לטיפול תרופתי ב־COVID-19

בחודש אוקטובר 2020 אישרה רשות המזון והתרופות בארה"ב (FDA) את התרופה רמדסיביר כטיפול במבוגרים ובנערים (מעל גיל 12 במשקל של לפחות 40 ק"ג), הלוקים ב־COVID-19 ונדרשים לאשפוז. ההחלטה התקבלה על בסיס שלושה ניסויים בשלב 3 שהציגו תוצאות חיוביות. עם זאת, בצד פרסום זה, הופיע מחקר שבדק את יעילות הטיפול של ארבע תרופות בחולי COVID-19, ביניהן רמדסיביר, שלא מצא כל הטבה לעומת אינבו.

מחקר אקראי ומבוקר אינבו זה, בוצע על ידי קונסורציום הסולידריות של WHO, ובו טופלו 11,330 איש ב־405 בתי חולים ב־30 מדינות. 2750, טופלו ברמדסיביר, 954 בהידרוקסיכלורוקווין, 1,411 בלופינאביר, 2,063 באינטרפרון 1 ביתא (כולל 651 שקיבלו גם לופינביר), ו־4,088 קיבלו אינבו. דווח על 1,253 איש שנפטרו מהמחלה (יום המוות החציוני היה יום 8) ושיעור התמותה לפי קפלן-מאייר היה 11.8% (שיעור התמותה היה 39% בקרב החולים שהונשמו לפני תחילת הניסוי, ו־9.5% לגבי השאר).

הממצאים הצביעו על כך שאף אחת מהתרופות לא הפחיתה את שיעור מקרי התמותה הכללי, או לפי תת קבוצות, גם לא הפחיתה את הצורך בהנשמה או משך האשפוז. החוקרים מסבירים ממצאים מאכזבים אלה הסותרים ממצאים חיוביים במחקרים אחרים בכך, שהמחקרים הקודמים היו בעלי היקף קטן ולא היו אקראיים. הם סוברים כי הצורך העיקרי הוא בטיפולים טובים יותר, דוגמת חומרים מודלוריים של מערכת החיסון או נוגדנים חד שבטיים.

(NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2023184).

איתן ישראלי

בחינות התמחות בזמן מגפת הקורונה (COVID-19) – מאמצי המועצה המדעית בישראל לקיום בחינות שלב ב' בעת משבר בריאותי מקומי ועולמי

רון אלישר[1,6,7]
דנה פישביין[1,2]
גידי פרת[1,4,5]
חנוך קשתן[1,3,4]

[1]המועצה המדעית של הר"י
[2]המחלקה לניהול מערכות בריאות, בית הספר למדעי הבריאות, אוניברסיטת אריאל
[3]המערך לכירורגיה כללית, מרכז רפואי רבין
[4]הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
[5]מחלקת טיפול נמרץ ילדים, מרכז רפואי שיבא, תל השומר
[6]מחלקת אף-אוזן-גרון / ניתוחי ראש-צוואר, האגף לניתוחי ראש-פנים-צוואר וכירורגיה משחזרת, מרכז רפואי הדסה, ירושלים
[7]הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית, ירושלים

תקציר

הקדמה: המועצה המדעית אחראית על הכשרת הרופא במדינת ישראל, ובין היתר, על בחינות ההתמחות. הבחינות במקצועות הבסיס כוללות שני שלבים: שלב א' (בחינה בכתב), שהיא בחינת אמצע התמחות, ושלב ב' (בחינה בעל פה), שהיא בחינת סיום ההתמחות ולתוצאותיה השלכות כבדות משקל על המערכת הרפואית. מגפת הקורונה העולמית (COVID-19) פרצה בישראל מספר שבועות לפני מועד אביב 2020 של בחינות שלב ב' במקצועות הבסיס, והלכה והחמירה במהירות ככל שהתקרב מועד הבחינות. מלבד ההשפעה העצומה על מערכות הבריאות והכלכלה, היו למגפה השלכות מרחיקות לכת על בחינות ההתמחות.

מטרות: לתאר את פעילות המועצה המדעית ואת המאמץ לקיום בחינת שלב ב', מועד אביב 2020 בעת משבר הקורונה, וזאת בהשוואה למה שקרה בעולם, ולהפיק לקחים למקרי משבר בריאותי / מלחמה בעתיד.

שיטות מחקר: תיאור פעילות המועצה המדעית לאחר פרוץ משבר הקורונה בנוגע לבחינות ההתמחות על פי מסמכים רשמיים ומקורות מידע אחרים; חיפוש בפרסומים אינטרנטיים לגבי בחינות התמחות בארצות זרות והשוואה בין ישראל לעולם.

תוצאות: לאחר החמרה מהירה של המגבלות, עד שאסרו לחלוטין על כל התכנסות וצמצמו את הפעילות במשק למינימום, הוחלט לבטל את בחינות שלב ב', מועד אביב 2020. לאור חשיבותן הוחלט שיש לקיימן במועד אחר, קרוב ככל שניתן. למעשה, הוחלט על "דחיית" מועד הבחינות לקיץ 2020 ולא על "ביטולו". החלטה זו גרמה גם לדחיית יתר מועדי בחינות ההתמחות ולדחיסת חמישה מועדי בחינה לפרק זמן של 10 חודשים בלבד במקום 14 חודש בשגרה. צוות הבחינות של המועצה המדעית הכין את בחינות המועד החדש בקיץ בהנחה מחמירה של התפרצות נוספת של הקורונה. ואכן, ישראל הוגדרה "מדינה אדומה" עם מחלת קורונה פעילה והגבלות התכנסות חמורות. למרות מגבלות אלו, כל הבחינות שתוכננו בוצעו כמתוכנן וברמת ביצוע מופתית. עם התפרצות המגפה והתפשטותה ברחבי העולם בוטל רובן המוחלט של הבחינות בעולם, חלקן ללא תאריך חלופי.

דיון ומסקנות: בהשוואה לעולם, המועצה המדעית היא היחידה שדאגה למועד חלופי קרוב לבחינות בעל פה שבוטלו, וזאת בטווח של עד ארבעה חודשים בלבד ממועד הבחינה המקורי. ישראל היא המקום היחיד בעולם שבו בוצעו בהצלחה, פיזית, בחינות בעל פה בצל מגפה פעילה ותחת מגבלות התכנסות והתקהלות חמורות. זאת בזכות מתווה בחינה שעמד במגבלות החמורות ביותר של תקופת הקורונה ומאמץ עילאי מצד כל המעורבים בבחינות ההתמחות.

סיכום: התגייסות מלאה של כל הנוגעים בדבר והכנת הבחינות בהנחה מחמירה של מחלה פעילה עם מגבלות מקסימליות, אפשרו בפועל את קיום הבחינות שבוטלו למרות שמשבר הקורונה עדיין היה קיים במלוא עוצמתו, ויאפשרו לקיימן גם במקרי משבר בריאותי או מלחמה בעתיד.

מילות מפתח: התמחות; בחינות; שלב ב'; קורונה; COVID-19.

key words: Residency; Examination; Oral board examinations; Corona virus; COVID-19.

הקדמה

המועצה המדעית של ההסתדרות הרפואית היא הגוף האחראי על הליך הכשרת הרופא במדינת ישראל, ובין היתר, על בחינות ההתמחות. הבחינות במקצועות הבסיס כוללות שני שלבים: שלב א' (בחינה בכתב), שהיא בחינת אמצע התמחות, ושלב ב' (בחינה בעל פה), שהיא בחינת סיום ההתמחות, המהווה את החלק האחרון והקובע

במעבר ממעמד מתמחה למעמד מומחה. בחינת שלב ב' בוחנת יכולת ניתוח ופתרון בעיות קליניות, שיקול דעת, עצמאות מחשבתית, אינטגרציה וכושר החלטה. לתוצאותיה יש כמובן השלכות כבדות משקל על מערכת הרפואה בישראל. בחינות סיום ההתמחות במקצועות העל מורכבות גם הן מבחינה בכתב (חלק א') ומבחינה בעל פה (חלק ב'), והן נעשות בצמידות אחת לשנייה עם סיום התמחות העל [1].

בשגרה, בחינת שלב א' בכתב במקצועות הבסיס מתקיימת פעם בשנה, במהלך חודש יוני. בחינות שלב ב' בעל פה נערכות פעמיים בשנה: במועד אביב (בין 15 במרץ עד 30 לאפריל) ובמועד סתיו (בין 15 לאוקטובר עד 30 לנובמבר). בחינות סיום ההתמחות במקצועות העל נערכות אחת לשנה במהלך החודשים דצמבר–ינואר, כאשר בחינת חלק ב' בעל פה מתקיימת יומיים לאחר בחינת חלק א' בכתב. חריגים הם מקצועות שבהם מתאפשרת התמחות גם כמקצוע בסיס וגם כהתמחות על (כגון, רפואה דחופה ורפואה פיזיקלית ושיקום), בהם הבחינה בכתב מתקיימת בחודש יוני, בעוד שחלק ב', בעל פה, מתקיים במהלך החודשים דצמבר–ינואר [1].

מגפת הקורונה העולמית (COVID-19) פרצה במדינת ישראל מספר שבועות לפני מועד אביב 2020 של בחינות שלב ב' במקצועות הבסיס והלכה והחמירה בקצב מהיר ככל שהתקרב מועד הבחינות. חוץ מההשפעה המהירה והעצומה על מערכות הבריאות והכלכלה בעולם בכלל, ובמדינת ישראל בפרט, היו למגפה גם השלכות מרחיקות לכת על ההתמחות ועל בחינות ההתמחות.

מטרה

המטרה הייתה לתאר את פעילות ועדת הבחינות העליונה והמועצה המדעית בישראל ואת המאמץ לקיום בחינת שלב ב', מועד אביב 2020 בעת משבר הקורונה, וזאת בהשוואה למה שקרה בעולם, לשם הפקת לקחים למקרי משבר בריאותי / מלחמה בעתיד.

שיטות

1. תיאור פעילות ועדת הבחינות העליונה והמועצה המדעית לאחר פרוץ משבר הקורונה בנוגע לבחינות ההתמחות בכלל, ולבחינות שלב ב', מועד אביב 2020 בפרט, על סמך השתלשלות העניינים, כפי שבאה לידי ביטוי בפעילות ועדת הבחינות העליונה ונשיאות המועצה המדעית, במסמכים רשמיים, בסיכומי דיונים ובמה שקרה בפועל בשטח;
2. חיפוש בפרסומים באינטרנט ובמקורות זרים לגבי בחינות התמחות בעת משבר הקורונה במדינות זרות;
3. השוואה בין מה שנעשה בישראל למה שנעשה בעולם;
4. הסקת מסקנות והפקת לקחים למקרי משבר בריאותי / מלחמה אם יתרחשו בעתיד.

תוצאות

בחינות שלב ב', מועד אביב 2020:

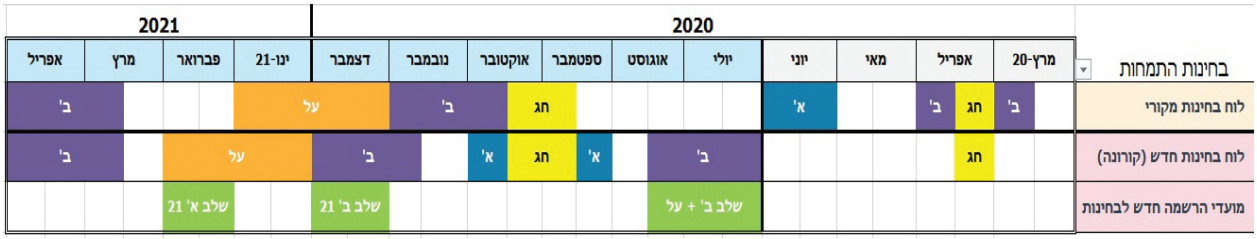
במהלך השבועיים וחצי הראשונים של חודש מרץ 2020, הושקע מאמץ כביר לקיים את בחינות שלב ב' כסדרן תחת מגבלות משרד הבריאות בנוגע לקורונה. המאמץ כלל שיחות ועידה יומיות של בכירי ההסתדרות הרפואית, נשיאות המועצה המדעית וועדת הבחינות העליונה, שיחות עם יושבי ראש ועדות בחינה ויושבי ראש איגודים, ופעילות מול נותני שירות, כגון, מלון כפר המכביה, משגיחים, וחברות אבטחה.

במציאות, נגיף הקורונה לא "התחשב" במאמץ וההגבלות שהוטלו על ידי משרד הבריאות הוחמרו בקצב כמעט יומיומי, עד שב־19.3.2020 משרד הבריאות הורה על הימנעות מיציאה מהבית למעט במצבים המחייבים זאת (עבודה בהתאם לתקנות, הצטיידות במזון, תרופות, שירותים רפואיים, שירותים חיוניים אחרים, טקסי דת וספורט). ב־25.3 נכנסו לתוקף תקנות חדשות שקבעה הממשלה למשך שבוע, לפיהן אין לצאת ממקום המגורים למרחק הגדול ממאה מטרים ולזמן קצר, למעט לצרכים מסוימים שפורטו בתקנות [2].

בחינות שלב ב' הראשונות במועד אביב 2020, באורולוגיה ובאונקולוגיה רפואית, הצליחו להתקיים ב־12.3 תחת מגבלות הקורונה. הבחינה הבאה בתור, ב־16–17.3, הייתה הבחינה ברפואה פנימית, ובה היו אמורים להיבחן 113 נבחנים. ביום שני 10.3, נשלח על ידי צוות הבחינות של המועצה המדעית מסמך פנימי בנוגע להערכות לבחינה ברפואה פנימית בצל נגיף הקורונה. על פי מסמך זה, שהוכן על בסיס ההנחיות שהיו ידועות באותו מועד, עדיין ניתן היה לקיים את הבחינה, כולל התכנסות של נבחנים בקבוצות של 28 אנשים. במוצאי שבת, 14.3, התברר שלנוכח מגבלות חדשות שפורסמו לא ניתן יהיה לקיים את הבחינה והיא בוטלה. עדיין, הייתה תקווה שניתן יהיה לקיים בהמשך בחינות במקצועות בהם מספר נבחנים קטן יותר ויאפשר עמידה בהגבלות. כך למשל, עד ה־15.3 הייתה החלטה לקיים את הבחינה ברפואת ילדים, שתוכננה ל־19.3, אך למחרת, ב־16.3, פנה אל המועצה המדעית האיגוד לרפואת ילדים וביקש לבטל את הבחינה מחשש לבריאות משתתפיה. לאחר החמרת המגבלות ב־19.3 הוחלט שאין מנוס אלא לבטל את הבחינות כולן. ההחלטה התקבלה בלב כבד לאחר שנשקלו כל האפשרויות, כולל ביצוע בחינות בעל פה בצורה מקוונת, דבר שלאחר בדיקה מעמיקה עם מומחים, לא היה ניתן לביצוע אז, ולמעשה אינו ניתן לביצוע גם עכשיו.

"ביטול" או "דחייה" של בחינות שלב ב', מועד אביב 2020?

מיד עם ביטול בחינות שלב ב' התחילה ועדת הבחינות העליונה יחד עם נשיאות המועצה המדעית והנהלת ההסתדרות הרפואית בישראל, לדון על גורל הבחינות שבוטלו ועל הצפי להמשך השנה. לכולם היה ברור שנגיף



תרשים 1: לוח הבחינות המקורי והחדש עקב מגפת הקורונה

הקורונה ימשיך ללוות את חיינו בעתיד הנראה לעיין, כלומר, נצטרך ללמוד לחיות אתו במקום לחיות בלעדיו. בנוסף, לכולם היה ברור שאנחנו רואים בחינות שלב ב' נקודת ציון קריטית ומשמעותית ביותר בהליך הכשרתו של רופא מומחה במדינת ישראל ומודעים למאמצים הכבירים מצד המחלקות לאפשר את הכנת המתמחים לבחינות ויציאתם לחודש חופש, מצד האיגודים וועדות הבחינה להכין את הבחינות ולקיימן כסדרן, ומצד הנבחנים, השמים במשך חודשים בצד את משפחתם ואת שאר עיסוקיהם כדי להתכונן לבחינה. היינו מודעים בנוסף למועקה הנפשית, המשפחתית והכלכלית, שבחינת שלב ב' גורמת למתמחים, ולכך שרבים מהם תכננו את המשך הקריירה הרפואית בהנחה שיסיימו את הבחינה בזמן הקרוב. לכן, כהנחת יסוד, למרות שהמצב הוגדר ב"מצב מלחמה", שבו תיאורטית יש הצדקה מוסרית לביטול מוחלט של בחינות שלב ב', מועד אביב 2020, התקבלה פה אחד החלטה שחשיבות הבחינות למערכת הבריאות במדינת ישראל ולמתמחים מחייבת לקיים אותן במועד אחר, קרוב ככל שניתן. דהיינו, הוחלט למעשה על "דחיית" מועד הבחינות ולא על "ביטולו".

קביעת לוח בחינות שנתי חדש לאור דחיית שלב ב', מועד אביב 2020 (תרשים 1):

בימים שלאחר ההחלטה על ביטול הבחינות נערכו דיונים קדחתניים בניסיון למצוא מועד חדש מתאים, כאמור, מוקדם ככל האפשר. ההחלטה שהתקבלה הייתה לקיים את הבחינות בקיץ, וזאת מתוך הנחה שבקיץ יש פחות עומס בבתי החולים ובמרפאות הקהילה, שיעבור מספיק זמן מהגל הקשה הראשון אשר בעטיו הבחינות לא התקיימו, שיהיה מספיק זמן למחלקות ולמתמחים להתארגן לבחינות, כולל לימי חופש לצורך לימודים, שמערכת הבריאות תלמד את הנגיף החדש וכיצד לחיות אתו ברקע, ושנגיף הקורונה ייחלש או ייעלם (בדומה לנגיף השפעת). ההחלטה הובילה בהכרח לצורך לדחות את מועד בחינת שלב א', שהיה אמור להתקיים במהלך חודש יוני, שכן היה ברור שאי אפשר יהיה להצמיד שתי בחינות כל כך גדולות, הן מבחינת ועדות הבחינה והן מבחינת המתמחים, בתי החולים ומרפאות הקהילה. מתוך שאיפה לקיים את בחינות שלב ב' מועד סתיו 2020 ואת בחינות שלב על במועדן המקורי, הוחלט על דחיית בחינות שלב א' מיוני 2020 לינואר 2021. זאת למרות שהיה ברור שיהיו מספר קטן של מתמחים שלא יוכלו לגשת לבחינת שלב ב' בסתיו, שכן לא יעברו עדיין את בחינת שלב א' (שנדחתה). ההחלטה פורסמה במכתב רשמי מהמועצה המדעית ב־23.3.2020. מיד לאחר פרסום המכתב הועלתה התנגדות ממספר איגודים, כגון האיגוד לרפואת ילדים, וכן התקבלו פניות ממתמחים רבים, שטענו שלא נכון לקיים את בחינת שלב א', שהיא בחינה אליה ניגש מספר גדול של מתמחים, בשיא החורף, עונה שבה ממילא בתי החולים ומרפאות הקהילה עמוסים מאוד וקורסים תחת נטל העבודה. ההתנגדות הזאת לא נפלה על אוזניים ערלות והביאה לדיון מחודש. בדיון עלו נקודות נוספות שהובאו בפני המועצה המדעית, כגון, הסבירות הגבוהה לפי התחזיות להתפרצות מחודשת של נגיף הקורונה בחודשי החורף והחשש מסגר נוסף שלא יאפשר מועד אחר לקיים את בחינת שלב א'. הובאו בחשבון גם צרכים של מתמחים במקצועות שונים כדוגמת מתמחים בגריאטריה, שלא יספיקו לעבור את בחינת שלב א' בפנימית ולהיבחן בהמשך בגריאטריה ויאלצו להמתין שנה שלמה לבחינה, ומתמחים ברפואת המשפחה, אשר קיום בחינת שלב א' בינואר יפגע במרפאת שלב ב' שלהם. לנוכח מצב זה, ההחלטה שהתקבלה הייתה לקיים את מועד בחינת שלב א' 2020 סביב תקופת חגי תשרי. החלטה זו גרמה, בלית ברירה, גם לדחייה של יתר הבחינות. למעשה, כפי שניתן לראות בתרשים 1, נוצר הכרח לדחוס חמישה מועדי בחינה בין קיץ 2020 לאביב 2021, המועד שבו לוח הבחינות אמור לחזור ללוח המקורי, כלומר, לפרק זמן של 10 חודשים בלבד במקום 14 חודש בשגרה. ההצעה הועלתה לדיון בנשיאות המועצה המדעית ואושרה, כאשר הפעם, כלקח ממה שאירע שבוע קודם לכן, הוחלט גם שהצעה ללוח הזמנים החדש תועבר לכלל האיגודים כדי לשמוע את חוות דעתם ולקחת בחשבון צרכים של מקצועות שונים לפני קבלת החלטה סופית. ואכן, לאחר קבלת משובים ודיונים, התקבע לוח הבחינות החדש בשינויים מזעריים.

הכנות לביצוע בחינות שלב ב' במועדן החדש בצל קורונה:

למרות הקלה זמנית בהנחיות משרד הבריאות בחודש מאי 2020 [2], צוות הבחינות והמועצה המדעית התכוננו ותכננו את בחינות שלב ב' שנדחו בהנחה מחמירה שבזמן הבחינות, בקיץ, יושתו מגבלות חמורות ביותר. למעשה, הקביעה העקרונית הייתה שהבחינות יתקיימו "ויהי מה", ועל כן תכנונן היה כזה שלמעט סגר מוחלט הן תוכלנה להתקיים כסדרן. בין היתר, כל בוחן ונבחן מילאו הצהרת בריאות ומדדו חום; הדרכות הבוחנים

לפני הבחינה הועברו מהדרכה פרונטלית באולם כינוס לתקשורת כתובה, מקוונת או מוקלטת; ניתנה הדעת על מגבלות ההתכנסות ושמירת מרחקים בין המשתתפים; מספר החדרים, העמדות, המחשבים והמשגיחים הוגדל כדי לאפשר מרווחים ולהימנע מקרבה בין בוחנים, נבחנים וצוות הבחינות; מספר הבוחנים בכל חדר הוגבל לשניים בלבד ברוב מקצועות הבחינה (למעט צופה נוסף שיושב במרחק מהבוחנים); בחדרי הבחינה הוצבו מחיצות שקופות בין הבוחנים לבין הנבחן בצורה שמאפשרת תקשורת טובה ונוחה ומונעת התזת רוק; הבוחנים הונחו להגיע ישירות לחדר הבחינה ולהישאר במסדרון בו החדר נמצא; המתמחים חולקו ל"קפסולות"; ניתנה הנחיה לחבוש מסכה גם בעת הבחינה; התקרובת לבוחנים הוגשה לחדר הבחינה במקום בחדר האוכל של המלון; והוכן מענה לנבחנים שיוכרחו להיות בבידוד במועד הבחינה שלהם.

ביצוע בפועל של בחינות שלב ב' שנדחו:

ההכנות המדוקדקות תחת ההנחה המחמירה של התפרצות נוספת של מחלת הקורונה הוכיחו את עצמן מעל ומעבר. בתקופת הקיץ בה נערכו הבחינות מדינת ישראל הוגדרה "מדינה אדומה" עם מחלת קורונה פעילה והגבלות התכנסות חמורות. למרות מגבלות אלו, כל הבחינות שתוכננו בוצעו כמתוכנן, בסדר וברמת ביצוע מופתיים, עם התגייסות מלאה של ועדות הבחינה, הבוחנים, הנבחנים והצוות התומך. כל ההנחיות מולאו במלואן ולא היה כל צורך לדאוג שהבחינות יהוו מוקד הדבקה בו חולה אסימפטומטי עלול להכניס מספר רופאים לבידוד. צוות הבחינות והמועצה המדעית זכו לשבחים רבים מהאיגודים ומוועדות הבחינה.

בחינות ברחבי העולם בתקופת הגל הראשון של מגפת הקורונה:

עם התפרצות המגפה והתפשטותה ברחבי העולם נקטו ארגוני הבריאות האמונים על ההתמחות ועל בחינות ההתמחות בצעדים שונים לגבי בחינות ההתמחות. רובן המוחלט של הבחינות בוטל, חלקן ללא תאריך חלופי. להלן מספר דוגמאות מיבשות שונות בעולם המערבי: ה־Royal College of Canada דחה את הבחינות שהיו אמורות להתקיים באביב 2020 לסתיו. בנוסף, החליט לוותר לחלוטין על הבחינות בעל פה, הן לבוגרי התמחויות על באביב 2020 והן לבוגרי התמחויות על בסתיו 2020, ולהסתפק בבחינות בכתב בלבד [3]. המועצה המדעית החליטה שלא להתפשר על איכות בחינות ההתמחות ולא לוותר על קיום הבחינות בעל פה, החלטה שהוכיחה את עצמה. ה־American Board of Family Medicine דחה את בחינות סיום ההתמחות ברפואת משפחה לחודשים יולי ואוגוסט [4]. ה־American Board of Radiology דחה את בחינות סיום ההתמחות שהיו אמורות להתקיים באפריל לתקופה שנפרסה על פני החודשים יולי עד נובמבר. בהמשך, לאור התמשכות מגפת הקורונה בארצות הברית, בחינות הקיץ בוטלו, ולאחר מכן גם בחינות הסתיו בוטלו ונדחו לשנת 2021. הצהרה מעניינת של האיגוד הרדיולוגי האמריקאי, שרלבנטית גם לבחינות בישראל, היא שלא ניתן לקיים את הבחינות בצורה דיגיטלית מסיבות של סביבת מבחן לא מתאימה, חוסר יכולת להבטיח העברה של תמונות דיגיטליות בצורה בהירה וברורה, ובעיה של חיסיון ובטיחות הבחינה [5]. ה־European Board of Ophthalmology דחה את הבחינות שהיו אמורות להתקיים בחודש מאי 2020 ללא מתן תאריך חלופי וללא מענה לנבחנים [6]. ה־European Board of Dermatovenereology ביטל את בחינות האביב והקיץ תוך הבטחה לשקול פתיחת מועד בחינה חלופי באוקטובר-נובמבר 2020 או בפברואר 2021 "אם יהיו מספיק אנשים שיהיו מעוניינים להיבחן במועד חלופי כזה" [7]. באוסטרליה ובניו זילנד בחינות נדחו לסוף שנת 2020 או לתחילת שנת 2021 [8].

דיון

מגפת הקורונה העולמית (COVID-19) הוא מגפה בריאותית בסדר גודל שהעולם המודרני לא הכיר. בניגוד למגפות נגיפיות קודמות, הגלובליזציה גרמה לכך שהשפעתה חובקת עולם. במדינת ישראל המגפה פרצה מספר שבועות לפני מועד אביב 2020 של בחינות שלב ב' במקצועות הבסיס והלכה והחמירה בקצב מהיר. במקביל, הוטלו מגבלות חמורות על התקהלות והתכנסות, עד כדי סגר מלא. בלית ברירה בוטלו רוב הבחינות שהיו מתוכננות במועד אביב 2020. גם בשאר מדינות העולם המערבי בוטלו בחינות ההתמחות, כאשר בחלק מהמקרים כלל לא ניתן פתרון או מענה לנבחנים.

ניתן לראות שבהשוואה לעולם, המועצה המדעית בישראל היא היחידה שדאגה למועד חלופי קרוב לבחינות שבוטלו, וזאת בטווח של עד 4 חודשים בלבד ממועד הבחינה המקורי. אם בשאר העולם נלקח מרווח בטחון של חודשים ארוכים, שאיפשר לארגונים השונים ללמוד את המחלה החדשה ולהתארגן למועד בחינות חדש, הרי שהחלטת המועצה המדעית לקיים את הבחינות שנדחו ולא לבטלן, ובמועד כל כך קרוב, חייבה קבלת החלטות בקצב מהיר והתמודדות יומיומית עם שינויים ומגבלות חדשות. ההחלטה לקיים את הבחינות שבוטלו גרמה גם, בלית ברירה, לדחיית יתר בחינות ההתמחות ולדחיסת חמישה מועדי בחינה בפרק זמן של 10 חודשים בלבד במקום 14 חודש בשגרה (תרשים 1). מצב זה חייב, פרט לצורך להכין מתווה בחינה חדש שעומד במגבלות החמורות ביותר של תקופת הקורונה, גם מאמץ עילאי מצוות הבחינות ומהמועצה המדעית. ואכן, למיטב ידיעתנו, למרות היותה מדינה "אדומה", עם מגפת קורונה פעילה, ישראל היא המקום היחיד בעולם בו בוצעו בהצלחה מרובה בחינות בעל פה בצל מגפה פעילה ותחת מגבלות התכנסות והתקהלות חמורות. אומנם ישראל מתאפיינת במרחקי נסיעה קצרים ואין צורך בטיסות או בלינה לביצוע מבחן, אך גם בערים גדולות בעולם, כגון שיקגו, ניתן היה לקיים מבחן לנבחנים מאילינוי וממדינות שכנות שמהן ניתן להגיע ברכב או בתחבורה ציבורית, דבר שלא בוצע, וככל הנראה אפילו לא חשבו עליו.

למרות ההצלחה של המועצה המדעית בטיפול במשבר שנוצר, לפחות כפי שמסתמן עד עתה, עם תפעול יוצא

דופן של כל בחינות של ב' שנדחו עד לסיומן המוצלח, הרי שלנוכח הצפי להמשך מגפת קורונה פעילה בחודשים הקרובים, ואולי אף בשנים הקרובות, חשוב להפיק לקחים מכל מה שאירע עד עתה ולהכין נוהל עבודה מסודר לתרחישים אפשריים עתידיים של מגפה בריאותית עולמית או מלחמה ממושכת.

מסקנות ולקחים לעתיד

1. גם במגפה בסדר גודל של מגפת הקורונה, אין צורך להתפשר על איכות בחינות ההתמחות בכלל ועל בחינת סיום ההתמחות בפרט, שלתוצאותיהן השלכות כבדות משקל על המערכת הרפואית.
2. כאשר יש מגפה דינמית כמו הקורונה, או מציאות המשתנה בקצב מהיר – כך גם דרושה התנהלות גמישה בנושא חשוב ורגיש כגון בחינות ההתמחות. ניתן ורצוי לסגת מהחלטה ולשנותה במידת הצורך.
3. תמיד יש להתכונן לגרוע מכל! המשמעות מבחינת הבחינות, היא לתכנן אותן בהנחה המחמירה ביותר שעדיין תאפשר את קיום הבחינה.
4. בעת שקיים צורך בביצוע שינויים מהותיים וקבלת החלטות "גדולות" – רצוי, אם ניתן, ליצור דו-שיח מקדים עם יושבי ראש ועדות הבחינה / איגודים / מתמחים לפני קבלת החלטה סופית.
5. יש צורך בנוהל מסודר לקיום בחינות בזמן משבר בריאותי / מלחמה בסדר גודל לאומי.
6. יש צורך אמתי ודחוף לפתח אפשרות לביצוע בחינות דיגיטליות במתכונת שתאפשר בקרה על טוהר הבחינות ועל אמינותן, וכן קיום בחינה לעשרות ואפילו מאות נבחנים במקביל ללא תקלות. אנו מודעים למאמצים רבים שנעשים ע"י חברות בעולם לאיתור פתרונות טכנולוגיים כאלו ועוקבים אחריהם.

לסיכום

בחינות ההתמחות הינן חלק בלתי נפרד ומהותי בהכשרת הרופא במדינת ישראל. מעצם תפקידם כאחראים על רמת ואיכות הרפואה בישראל, המועצה המדעית וועדת הבחינות העליונה פועלות בהווה ובעתיד ללא לאות לקיום בחינות ההתמחות גם בתקופות חירום בשל משבר בריאותי עולמי או מלחמה. רק התגייסות מלאה של כל הנוגעים בדבר – ההסתדרות הרפואית, המועצה המדעית, איגודי הרופאים, ועדות הבחינה, המומחים, המתמחים, בתי החולים, וכל הגופים התומכים, והכנת הבחינות בהנחה מחמירה של מחלה פעילה עם מגבלות מרבית – אפשרו בפועל את קיום הבחינות שבוטלו חרף משבר הקורונה שהיה קיים עדין במלוא עוצמתו, ואלה יאפשרו לקיימן גם במקרי משבר בריאותי או מלחמה בעתיד.

תודות: תודה גדולה לכל המעורבים בעשיה הרבה בתחום בחינות ההתמחות, הן בשגרה והן בעת משבר הקורונה. תודה לחברי ועדת הבחינות העליונה, יושבי ראש וחברי ועדות הבחינה המקצועיות וועדות הערעורים, יושבי ראש המערך הפנימי והמערך הכירורגי, יושבי ראש האיגודים המדעיים, כותבי השאלות והבוחנים – כולם עושים עבודת קודש בהתנדבות וללא תמורה וכולם התגייסו ללא לאות למאמץ. תודה לחברי נשיאות המועצה המדעית. בלעדיהם לא ניתן היה לפתור את המשבר שנוצר בעקבות ביטול הבחינות ולהביאו לנקודת גמר כה מוצלחת. תודה למנהלי ההסתדרות הרפואית על התמיכה והעזרה. ותודה ענקית לאנשי צוות הבחינות במועצה המדעית, בראשות גב' רחל קמפלר-אוחיון, הפועלים לילות כימים ומבצעים בצורה מושלמת את עבודתם הבלתי נגמרת, גם בעת שלום וגם בעת מלחמה. אנו מאחלים לכולם שיזכו לעבוד עם צוות כל כך איכותי, מקצועי ומסור.

מחבר מכותב: רון אלישר, מחלקת אף-אוזן-גרון / ניתוחי ראש-צוואר
הדסה עין כרם, 91120, ירושלים
טלפון: 02-6776469
פקס: 02-6435090
דוא"ל: ron.eliashar@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Eliashar R*, Residency examinations – The activity of the Higher examination Committee of the Scientific Council for the training of the next generation Israeli physicians. Harefuah, 2019; 158(10):639-642. PubMed. PMID: 31576708.
2. https://he.wikipedia.org/wiki/התפרצות נגיף הקורונה בישראל
3. http://www.royalcollege.ca/rcsite/documents/about/update-coronavirus-e
4. https://www.theabfm.org/covid-19
5. https://www.theabr.org/announcements/coronavirus-updates
6. https://www.ebo-online.org/
7. https://www.uems-ebdv.org/web/index.php/uems-board-examination
8. https://www.racp.edu.au/trainees/examinations/divisional-clinical-examination

התמחות בזמן מגפת קורונה בישראל

דנה פישביין[1,2]
חנוך קשתן[1,3,4]
רון אלישר[1,6,7]
גידי פרת[1,4,5]

[1]המועצה המדעית של הר"י
[2]המחלקה לניהול מערכות בריאות, בית הספר למדעי הבריאות, אוניברסיטת אריאל
[3]החטיבה הכירורגית, מרכז רפואי רבין
[4]הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
[5]המחלקה לטיפול נמרץ ילדים, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
[6]מחלקת אף־אוזן־גרון / ניתוחי ראש־צוואר, האגף לניתוחי ראש־פנים־צוואר וכירורגיה משחזרת, המרכז הרפואי הדסה
[7]הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית, ירושלים

תקציר

מגפת הקורונה העולמית הציבה אתגרים משמעותיים בתחומי חיים רבים – בין היתר בתהליכי עבודה, שאליהם היינו רגילים מאז ומעולם.

מערכת הבריאות אף היא הושפעה ממנה בדרכים רבות, וניצבת אף היא בפני התמודדות חדשה ושונה בעוצמתה מכל התמודדות אחרת בעבר. החינוך הרפואי, בארץ ובעולם כולו, הוא אחד התחומים שהושפעו מהתמודדות זו. לא ייפלא, אפוא, כי המוסדות האחראים להכשרת רופאים, כמו גם מוסדות רבים אחרים, מתמודדים אף הם עם אי ודאות המובילה לאי שקט.

במאמר זה נסקור בקצרה את התהליכים, שאימצה המועצה המדעית – האמונה על הכשרת הרופאים המתמחים בישראל בכלל מקצועות הרפואה – בחודשים הראשונים לפרוץ המגפה, ממרץ ועד יולי 2020, על מנת להמשיך ולשמור על איכות ההתמחות.

מילות מפתח: התמחות; קורונה; המועצה המדעית.

key words: Postgraduate medical education; Residency; Covid-19 pandemic; The Scientific Council

מארגנים מחדש סדרי עדיפויות

בתחילת חודש מרץ 2020 נפתח פרק מגפת הקורונה בישראל, וברור היה כי משתנים סדרי עולם וכי עמם משתנים גם סדרי העדיפויות של ההתמחות ועל המועצה המדעית לעדכנם בהתאם.

המשימה הקשה ביותר הייתה איזון בין שמירה על איכות ההכשרה של המתמחים והמתמחות כדי להכינם להיות מומחים טובים, לבין הצורך הלאומי של הציבור – שלרגע לא היה ספק, כי הוא הראשון בסדר העדיפויות – בצד קשיי מערכת הבריאות, בתי החולים והקופות. דילמות, שלא התמודדנו איתן בעבר, וודאי שלא בהיקפים כאלו, התעוררו בעוצמה: מחלקות הקורונה המתהוות נזקקו לצוות רפואי, הכולל גם מתמחים, ובעקבות זאת נדרשו אלו לצאת ממסלולי ההתמחות הקבועים והידועים. במחלקות אחרות הצטמצם היקף העבודה האלקטיבית באופן משמעותי עד כדי כך, שלא נותרו די ניתוחים או פעולות הנדרשים לחשיפת המתמחים ולהשלמת סילבוס החובה [1]. קיומם של ג'ורנאל קלאב, של ביקורים מרובי משתתפים ושל פעילויות אקדמיות רבות הועמד בסימן שאלה בשל הנחיות משרד הבריאות, האוסרות על התכנסות, והצורך המידי בהעברת פעילות הלימוד וההוראה למתכונת מקוונת הציב אתגר משמעותי בפני כלל המשתתפים בה.

יותר מכל אפיין את התקופה הזו חוסר הוודאות בהיבטים רבים של החיים בכלל ושל מערכת הבריאות בפרט. בשעה שעיני כל משתתפי החינוך הרפואי בהתמחות היו נשואות אלינו להנחיות, שיתוו את האפשרויות להמשך פעילות חינוכית, סיכמנו אנחנו לעצמנו מספר עקרונות מנחים, שלאורם נפעל:

- **הקשבה לעדכונים מהשטח** – על אף שטחה הקטן של ישראל, רב עד מאוד השוני בין בתי החולים במרכז ובפריפריה, בין ממשלתיים לבין קופות החולים. לכן ברור היה לנו, כי עלינו לקבל מן השטח מידע ועדכונים, שיאפשרו לנו לדעת כיצד משפיע המצב החדש על המוסדות השונים ועל המקצועות השונים. באופן פרדוקסלי, דווקא האילוץ לקיים ישיבות מקוונות באמצעות תוכנת ZOOM ודומותיה אפשר לנו לקיים ישיבות תכופות יותר עם ראשי ועדות ההתמחות במוסדות הרפואיים, עם ראשי האיגודים המדעיים בכל המקצועות, עם נציגי פורום המתמחים ועם רבים אחרים, שעמם קיימנו דיונים רבים לאורך התקופה.
- **הקשבה לצרכים** – כאמור, אין צרכיו של בית חולים פסיכיאטרי קטן כצרכיו של מרכז רפואי כללי גדול, ואין צרכי הרופאים הפנימאים, רופאי הטיפולים הנמרצים, מתמחי בריאות הציבור ומקצועות אחרים, שהיו בחזית

המאבק בקורונה, כצרכיהם של מקצועות, שהמשיכו בעבודה סדירה בהיקף מסוים. לכן החלטנו לאפשר הנחיות גמישות - בהתאם למקצועות, לתקופות ההתמחות ולמוסדות השונים. סמכנו על ראשי ועדות ההתמחות, אנשיה של המועצה המדעית במוסדות השונים, כי יידעו לדווח על הבעיות המאפיינות את המוסדות שלהם, לעדכן אותן ולהעלותן - ובמקביל המשכנו לתת מענה לפניות פרטניות באמצעות נציבות פניות המתמחים.

- **קשר עם המתמחים** - המשכנו לקרוא בעיון כל פנייה שקיבלנו ממאות מתמחים באמצעי ההתקשרות השונים, שהעמדנו לרשותם, וכך יכולנו לקבל תמונה כללית לגבי הסוגיות המטרידות אותם ולגבש מענה. נציגי פורום המתמחים של הר"י במועצה המדעית אספו סוגיות דחופות, שהטרידו את המתמחים, הציפו אותן ואף לקחו חלק בדיונים, שהתקיימו עליהן, כדי להשמיע דעתם ורעיונותיהם.
- **למידה מן הניסיון שלנו ושל המקבילים לנו בעולם** - לצערנו, נתקלנו לא פעם בישראל בעבר במצבים קיצוניים, שאילצו אותנו לקיים התמחות ובחינות מחוץ לשגרה. כך, לדוגמה, ארע בתקופת מבצע "צוק איתן" או בשנה שעברה, בחודש נובמבר 2019, כשקיימנו חלק מבחינות שלב ב' ברפואה פנימית ובגינקולוגיה תחת איום טילים והיערכות ירידה למרחבים מוגנים. ולמרות זאת, המצב הנוכחי יוצא דופן בנסיבותיו ובמגבלות, שהוא מטיל על המערכת ועל המדינה כולה. בעולם נערכו מוסדות רבים כמונו לניהול ההתמחות בעת משבר, למדים מרגע לרגע ומשנים בהתאם לצורך את תפקודם [3,2]. רבים מן המוסדות הללו במדינות צפון אמריקה ובמערב אירופה נתנו הנחיות דומות לאלו שניתנו על ידינו; רבים אחרים הקפיאו את בחינות ההתמחות והרישוי לרופאים עד להודעה חדשה [5,4].

צעדים חיוניים בתקופת מגפה

- **בחינות, בחינות, בחינות** - משבר הקורונה פרץ רגע לפני מועד האביב של בחינות שלב ב'. ההחמרה במגבלות שהוטלו על אזרחי המדינה, גברה ככל שהתקרב מועד הבחינות - עד שלא נותרה ברירה אלא לדחותן. ניהול המשבר שנוצר חייב אותנו אפוא לקבוע סדרי עדיפויות לטיפול, והקריאות מן השטח חידדו את תחושותינו הראשוניות, שלפיהן קיום הבחינות הוא אכן בסדר עדיפות ראשון. נקטנו אם כך מיד מאמצים אדירים לקיום הבחינות בכל מחיר, גם כשבשאר מדינות העולם ביטלו בחינות ללא הודעה נוספת.
ועדת הבחינות העליונה של המועצה המדעית בחנה חלופות מספר ופרסמה לוח בחינות חדש, הפרוס על פני חצי שנה, במקום תכנית הבחינות של שנת 2020 כפי שתוכננה במקור. בין היתר, נערכנו מראש להנחיות מחמירות ביותר לגבי מגבלות ההתכנסות ושמירת מרחקים בין המשתתפים, עוד כשניתנה הקלה זמנית בחודש מאי 2020. היערכות מוקדמת זו אפשרה לנו לקיים את הבחינות שנדחו לחודש יולי 2020, גם בשעה שההנחיות חזרו והחמירו. עקבנו באופן מלא אחר נהלי הבחינות, שפרסם משרד הבריאות מעת לעת, ולא חסכנו מאמצים או הוצאות בהתאמת המתכונת. בין היתר, הועברו כל הדרכות הבוחנים לתקשורת כתובה, מקוונת או מוקלטת - כל אחת על פי התאמה למקצוע ולוועדת הבחינה שלו. מספר החדרים, העמדות, המחשבים והמשגיחים הוגדל כדי לאפשר מרווחים ולהימנע מקרבה בין בוחנים, נבחנים וצוות.
המציאות החדשה הציבה אתגרים גם באיתור פתרונות לצרכים פרטניים, כגון סוגיות בחינות למתמחים, הנמצאים בבידוד במועד הבחינה. צפיפות מועדי הבחינות החדשים העלתה אין ספור סוגיות, שדרשו פתרונות, כגון מתן הזדמנות לנבחנים הזכאים לגשת לבחינת שלב ב' מיד אחרי שלב א', בסמיכות זמנים קרובה.
החשיבות העליונה של בחינות ההתמחות והתמודדות ועדת הבחינות העליונה והמועצה המדעית עם משבר הקורונה מחייבות, לדעתנו, התייחסות מפורטת, שאותה נציג במאמר נפרד.
- **שמירה על קשר, על עדכונים ועל מענה לשאלות** - בעתות של אי ודאות עולה, כמובן, הצורך בקשר ובמידע, ולכן פתחנו מספר ערוצי תקשורת חדשים, ובהם מוקד פניות באמצעות WhatsApp, עמוד פייסבוק ייעודי לעדכוני המועצה המדעית ודף עדכונים במתחם הקורונה באתר הר"י ובאתר המתמחים באינטרנט.
- **דיגיטציה מואצת** - צורכי השעה דחפו לקביעה מהירה של תהליכי הגשת מסמכים ושל תהליכי עבודה לאינטרנט. בין היתר, השקנו את תהליך הגשת הבקשה לפתיחת פנקס התמחות באתר, ובתוך כחודש קיבלנו כ־400 פניות בממשק החדש. פיתוחים נוספים קיבלו האצה ויפורסמו בהמשך מתוך הבנה, כי התקופה הבאה תמשיך להיות מאתגרת לא פחות.
- **ממשיכים לתת שירות גם בזמן משבר** - כמו ארגונים רבים במשק עברו גם הר"י והמועצה המדעית בתוכה במהירות לעבודה מלאה מהבית גם בימי סגר, כדי שיוכלו להמשיך ולתת שירות לאורך כל התקופה. במהלך כל התקופה המשכנו להשיב לפניות, גם אם לעיתים לאט משרצינו - לאור הנסיבות הקיצוניות.
- **ממשיכים בפעילות החיונית** - עמדנו על קיום כל הישיבות, כל הישיבות, ההדרכות והקורסים - באמצעות מעבר חד ל־ZOOM. כך קיימנו את כלל ישיבות הוועדות המקצועיות לאישור תואר מומחה כמתוכנן, וגם ועדת מדעי היסוד, ועדת ההתמחות, ועדת הכרה עליונה ואחרות המשיכו לתפקד כדבר שבשגרה. קורסי ההכנה למדעי היסוד עברו להדרכה מרחוק בעזרת התגייסות המרצים כולם, ואף סדנאות של בית הספר החדש למיומנויות החלו לפעול במתכונת זו. בעקבות השינויים בלוח הבחינות ערכנו מחדש גם את לוח הוועדות המקצועיות לאישור תואר מומחה כדי לאפשר לעוברי שלב ב' להגיש את הבקשות לתואר המומחה בזמן.
- **פיזור אי הוודאות** - פרסמנו מעת לעת הנחיות עדכניות למוסדות הרפואיים, למחלקות ולמתמחים

ולהשיב על שאלות שהתעוררו. ההנחיות סיפקו ודאות לגבי ההכרה בתקופות התמחות, הציפייה לגבי המשך קיום ההתמחות במחלקות, שבהן היא מתאפשרת, החזרה לשגרה בתום התקופה ועוד.

- **הכרה במרב התקופות כחלק מן ההתמחות** – עשינו כל מאמץ להכיר במרב התקופות, שביצעו מתמחים בעת הזו כחלק מפז"מ הכשרתם – בין אם במחלקת האם ובין אם ברוטציות ובמדעי היסוד – כדי להימנע מקושי בזכאות לבחינות ומהארכת זמן ההתמחות.
- **הקלה במידת האפשר בעמידה בדרישות** – בשעה שההנחיות היוו מתווה לשמירה על שגרת לימודים מסוימת בתקופה סוערת, אפשרנו גמישות והקלה בדרישות בהיבטים נמצאו מתאימים, כדי להימנע מהארכת זמן ההתמחות למתמחים, שתוכנית התמחותם השתבשה, תוך הקפדה על שמירת האיכות.
- **כתיבת נהלים עדכניים לתקופה** – היערכות שונה משמעותית אילצה אותנו לחשב מסלול מחדש ולכתוב נהלי בחינות עדכניים, נוהל לטיפול במקרה של איתור חולה מאומת בבחינה וכדומה. אלה אמורים לאפשר לנו לפעול במהירות וביעילות בעידן אי הוודאות והשינויים התכופים.
- **הפסקת פעילות, שאינה עומדת בהנחיות** – נאלצנו לעצור לתקופה מסוימת את ביקורי ועדות ההכרה במוסדות הרפואיים על אף חשיבותם, וכן לעצור את הביקורים בבתי החולים ובקהילה, המאפשרים לנו להיפגש אישית עם מתמחים ועם מנהלים – גם אם הם חשובים לנו עד מאוד. חלקם חודשו בהפוגה של חודש מאי, וחלקם ימתינו זמן נוסף עד להתבהרות המצב.

■ התמחות רופאים טובה חייבת להימשך גם בתנאים בלתי רגילים, תחת ההתאמות האפשריות, תוך שמירה על איכות ההכשרה ומתוך הקשבה לצורכי השטח.

■ צו השעה הוא שמירת היד על הדופק, קשר רציף עם כלל הגורמים המעורבים בהתמחות בישראל, הפגנת גמישות כמו גם שמירה על גבולות ההתמחות, מעבר לכלים דיגיטליים בניהול ההתמחות ולמידה מתמדת מניסיוננו ומניסיונם של אחרים בעולם.

■ התמחות מבוססת מיומנויות (Competency Based Medical Education) תסייע בהתמודדות גם במצבים אלו בעתיד וחשוב להתקדם ביישומה.

שמירה על ההתמחות בעת משבר

כיצד מנסחים מחדש כללי התמחות בתקופה כל כך לא רגילה? מתוך היכרות עם המציאות בבתי החולים ובקהילה בחרנו לחלק את אוכלוסיית המתמחים לשתי קבוצות עיקריות:

האחת כוללת את המתמחים המצויים "בחזית הקורונה", עובדים במחלקות הייעודיות, שתוכנית ההתמחות שלהם הושפעה והשתנתה באופן ישיר כתוצאה מדרישות כוח האדם הנדרש למערכת הבריאות לטיפול במגפה. הנחות העבודה לגבי קבוצה זו היו כי הרופאים המתמחים חיוניים להתמודדות מערכת הבריאות עם מגפת הקורונה בשעה זו, כי יש לתת עדיפות לטיפול בחולים, וכי קשה לקיים פעילות הוראה ולמידה סדירה בתנאי העומס על המחלקות במקצועות אלו.

הקבוצה השנייה כוללת את המתמחים, שהמשיכו ב"עבודה סדירה" במחלקות האם או ברוטציות, שאליהן יועדו על פי התוכנית – "עבודה סדירה" במירכאות, כמובן, כיוון שמעטים התחומים הרפואיים שלא הושפעו מן המצב, גם אם השפעה עקיפה – פעילות אלקטיבית הוקפאה, והיקפי הניתוחים והפעולות, שאותם מבצעים המתמחים במקצועות מסוימים, ירדו דרמטית ועמם התקדמות בסילבוס. המחלקות בחלקן העדיפו לשחרר רוטציונרים בחזרה למחלקות האם, בקהילה צומצמה פעילות במרפאה, חלקה עבר לרפואה מרחוק ועוד. הנחות העבודה במקרה זה היו כי הרופאים המתמחים נחשפים במידה פחותה הרבה יותר לפעילות הרגילה של המחלקות, כלומר פחות ניתוחים, פרוצדורות ומטופלים. ביחס לימי שגרה יש במחלקות עומס נמוך של חולים, אך פעילות הוראה ולמידה יכולה להתבצע בהתאם להנחיות משרד הבריאות לגבי התכנסות.

שמירה על גבולות

ההנחיות שפורסמו, הן באפריל [6] והן במאי [7], נועדו לאפשר וודאות רבה יותר למתמחים ולמחלקות באשר לגורל חודשי התמחות חריגים אלו, להרגיעם ולאפשר לחלק משמעותי מן התקופה להיחשב כתקופת התמחות ככל שרק ניתן – ובה בעת לתת תמריץ חיובי להמשך קיום הוראה במחלקות בהתאם למצב ותמריץ שלילי לשימוש מיותר במתמחים כפתרון לכל מצוקת המערכת. נשיאות המועצה המדעית, שהתוותה את ההנחיות, נשענה על ניסיונם המגוון של חבריה מבתי החולים השונים ומן הקהילה כמו גם על המידע ועל ההצעות, שנאספו בעזרת ראשי ועדות ההתמחות במוסדות הרפואיים, ראשי האיגודים המדעיים במקצועות השונים ונציגי המתמחים.

ההנחיות לגבי המשך קיום הוראה במחלקות ה"עבודה הסדירה" [7] קבעו, כי הוראת המתמחים תתקיים בהתאם למצב, על פי תכנית מובנית בכל אחד מן המוסדות, לפי הנחיות המועצה המדעית והאיגודים המדעיים. הוזכרה בהן החשיבות לקיום הוראה סדירה, שתאפשר הכרה בדיעבד תקופות התמחות אלו באמצעים חלופיים הוראה מרחוק, הוראה בצוותים קטנים, קורסים מקוונים במסגרת האקדמיה של הר"י ושיתוף פעולה בין מחלקות בפעילות הוראה. חלופות הוראה מסוגים אלו זכו לדחיפה קדימה בתקופת הקורונה ולתגובות ראשוניות מעודדות בהקשרי למידה שונים של רופאים בשלבי שונים של הכשרתם [8–10]. בנוסף הוצבו דרישות מינימליות לפעילות שבועית בכל מחלקה: הצגת מקרה אחד לפחות, קיום Journal Club אחד לפחות והצגת סקירה/ שיעור הכנה לבחינה.

המחלקות נדרשו לתעד את הפעילות המבוצעת ולשלוח דו"ח חודשי אל יו"ר ועדת ההתמחות במוסד, אשר אמור לרכז דו"ח של כל המוסד. כמו כן נדרשו המחלקות לוודא השתתפות של המתמחים בפעילות - בהתאם ללוחות העבודה העדכניים.

תוך ערנות מלאה לצורכי המערכת דאגה המועצה המדעית לכך, שהפתרונות הקלים לא יינתנו רק באמצעות הקפאת ההתמחות. כבר בהנחיות הראשונות, שפורסמו בתחילת אפריל, נקבע, כי במקצועות, שבהם ניתן להמשיך ולקיים רוטציות ומדעי היסוד, יש להמשיך ולאפשר למתמחים לעשות זאת.

בחודש מאי 2020, עם ההקלה הזמנית בהתפשטות המגפה, קראה המועצה המדעית למוסדות הרפואיים להחזיר את כל המתמחים לתוכנית ההתמחות המתוכננת ודרשה הגשת בקשות פרטניות מראש לגבי כל מתמחה, אשר נדרש לעבוד במחלקות הקורונה החל ממועד זה ואילך. בנוסף נקבע, כי תקופות, שיבוצעו במחלקות הקורונה במהלך חודש מאי, ייחשבו כולן על חשבון פז"מ המקצוע ראשי.

שיפורים נוספים

לנוכח הגל השני, הנמצא בעיצומו, התחלנו כבר בשלב זה להפיק לקחים מן התקופה הקצרה הראשונה, שעמה התמודדה המועצה המדעית, כדי לפעול טוב יותר בהמשך. כך, לדוגמה, נתנו דעתנו לכך, שעם תחילת המשבר שונו התוכניות של מועדי הבחינות תוך זמן קצר וכתוצאה מכך נוצרה אי ודאות. בהמשך הדרך התייעצנו מראש עם הגורמים המעורבים לגבי תכנון לוח הבחינות והערעורים - כדי להביא בחשבון את מרב השיקולים טרם קבלת ההחלטה ופרסומה. הלחץ לפרסם החלטות מהירות לא פסק, וככל הנראה יימשך גם בעתיד, אך הצורך לקבל החלטות מושכלות, שיתנו מענה נכון, יאזן, כנראה, את התמונה.

המעבר לעבודה מרחוק והכניסה תוך זמן קצר ביותר לתהליכי עבודה שונים לגמרי גבו מחיר של הסתגלות ושל זמני טיפול ארוכים יותר בפניות. המענה לחלק מסוגי הפניות נמשך אפוא זמן רב מן הרגיל, והשירות למתמחים ולמנהלים היה מהיר פחות. כבר עכשיו אנחנו עוסקים בשיפור תהליכי העבודה והמערכות, כדי שיתאפשרו התשתית לעבודה יעילה ומהירה ומתן מענה מתאים לפונים.

המצב הקיצוני שאליו נקלענו העלה מסקנה אחת באופן ברור במיוחד: התמחות מבוססת מיומנויות (Competency Based Medical Education), המגמה הרווחת בעולם החינוך הרפואי של ימינו, שאותה התחלנו לקדם בישראל בשנים האחרונות [11] תסייע בעתיד להתמודד עם מצבים מסוג זה - ולכן חשוב לקדמה [12]. היכולת להכיר בתקופות התמחות חריגות, כמו זו שעמה אנו מתמודדים, להבין אילו מיומנויות רוכשים המתמחים במהלכה ואלו מהן יצטרכו לקבל באופנים אחרים, כמו גם היכולת לקבוע בשלות של מתמחים לקבל את תואר המומחה בלי להסתמך אך ורק על פרק הזמן "היבש", שאותו בילו בהתמחות, אלא על תמונת מצב יסודית ומלאה, המשקפת את הכישורים שרכשו במהלך ההתמחות כולה - הן בעלות ערך רב בזמני שגרה ובעלות ערך שלא יסולא בפז בעתות משבר.

אנחנו במועצה המדעית, יחד עם האיגודים המדעיים, לוקחים על עצמנו את המשימה החשובה של קידום איכות ההתמחות הרפואית בישראל באמצעות ההתמחות מבוססת המיומנויות ובעזרת כל האמצעים האחרים העומדים לרשותנו.

מחברת מכותבת: דנה פישביין
המועצה המדעית
ההסתדרות הרפואית בישראל
רחוב ז'בוטינסקי 35 רמת־גן
פקס: 03-7516933
דוא"ל: dana@ima.org.il

ביבליוגרפיה

1. R. *Ron, Y Weiss*, The implications of reducing elective in hospitals during the Corona crisis Insights following a webinar sponsored by the Assuta Health Services Research Institute. Harefuah, 2020, 159;7, 475-476.
2. *T. J. Nasca,* ACGME's Early Adaptation to the COVID-19 Pandemic: Principles and Lessons Learned. Journal of Graduate Medical Education, June 2020, 375-378.
3. The Royal College of Physicians & Surgeons of Canada, Impact of COVID-19 on Residency Education, 5 June 2020. Available: http://www.royalcollege.ca/rcsite/documents/about/covid-19-impact-residency-education-e. [Accessed19 July 2020].
4. American Board of Internal Medicine, Update: IM Certification Exam Appointment Canceled Due to COVID-19, 2020. []. Available: http://view.mail.abim.org/?qs=eee979f3acbd781a0a369e86ede88092175642a12ddf8f9c961007f319a316e1763432111bede0ddae360b83acee891c2878b529927c5d5be1065514e0e1fb6749f68f3800c29bdab1145673b0b05cf1 . [Accessed19 July 2020].
5. USMLE Corona virus resource center, United States Medial

Licensing Examination 2020. Available: https://covid.usmle.org/. [Accessed 21 July 2020].

6. The Scientific Council of Israel Medical Association, Council's Updates April 8 2020, Available: https://www.ima.org.il/MainSiteNew/ViewCategory.aspx?CategoryId=13434 [Accessed 21 July 2020].
7. The Scientific Council of Israel Medical Association, Council's Updates May 14 2020 Available: https://www.ima.org.il/MainSiteNew/ViewCategory.aspx?CategoryId=13862. [Accessed 21 July 2020].
8. *Y. Sandhaus, T. Kushnir, S. Ashkenazi*, Electronic Distance Learning of Pre-Clinical Studies During the COVID-19 Pandemic: A Preliminary Study of Medical Student Responses and Potential Future Impact, IMAJ, 2020, vol 22, 423-427.
9. *Hannon P, Lappe K., Griffin C* & al, An objective structured clinical examination: From examination room to Zoom breakout room, Medical Education, Vol 54;9, 861-861.
10. *J W. Redinger, P Cornia, T Albert*, Teaching During a Pandemic, Journal of Graduate Medical Education. 2020, vol 12;4, 403-405.
11. *S Reis*, Competency Based Medical Education - a new paradigm for Israeli physician training. Harefuah, 158 (10):643-647.
12. *M E J. Goldhamer, M Pusic, J P T Co* & al, Can Covid Catalyze an Educational Transformation? Competency-Based Advancement in a Crisis, New England Journal of Medicine, 2020 pp. 1-3.
13. The Scientific Council of Israel Medical Association, Instructions for examinees in quarantine July 14 2020. Available:https://www.ima.org.il/userfiles/image/CoronaIsolatesTest2020.pdf. Accessed 21 July 2020

כרוניקה

ניסוי שלב 1–2 בתרכיב ננו חלקיקי של חלבון ספייק מהונדס מנגיף הקורונה החדש

חברת **NOVOVAX** ערכה ניסוי במופע 1–2 בתרכיב מהונדס הכולל את חלבון הספייק של נגיף **SARS-C0V-2**, עם ממריץ (אדז'ובנט) הנקרא מטריקס **1M** על בסיס ספונין. הניסוי היה מבוקר אינבו ואקראי וכלל הזרקת 5 או 25 מק"ג תרכיב לשריר הדלטואיד בשתי מנות במרווח של 21 יום. 83 נסיינים בריאים קיבלו תרכיב עם ממריץ ו־25 ללא ממריץ, 23 קיבלו אינבו. השפעות הלוואי היו מתונות ברוב הנכללים, והתבטאו מעט יותר בקבוצת הממריץ, שנעלמו לאחר כיומיים. לא נצפו השפעות לוואי חמורות. בקבוצת הממריץ נצפו תגובות חיסוניות מוגברות כולל תגובת תאי **1T** עוזרים. שתי מנות של 5 מק"ג השרו יצירת נוגדנים נגד חלבון ספייק מסוג **IGG** ברמה של ממוצע גיאומטרי 63,160 יחידות אלייזה, ונוגדנים מנטרלים ברמה של 3,906, שהיו גבוהות יותר מאלה שנמצאו בנסיובים של מחלימים מהמחלה (8,344 ו־983, בהתאמה).

המחברים מסכמים, כי התרכיב **NVX-CoV2373** לאחר 35 ימים מההזרקה, היה בטוח והשרה תגובה חיסונית הומרלית ותאית בערכים גבוהים. המימרץ מטריקס **1M** השרה יצירת תאי **4CD** שנטו לכיוון **1TH**.

(**Keech** & **al, N Engl J Med** 2020; 383:2320)

איתן ישראלי

כרוניקה

זן חדש של נגיף איידס זוהה ורוצף

באפריקה ניתן למצוא את הטווח המלא של נגיפי איידס, כולל שני זנים שבודדו בשנת 1982 ובשנת 1990 ברפובליקה הדמוקרטית של קונגו, שסווגו תחילה כשייכים לקבוצה **M** ותת זן **L**. ג'ולי וחב' דיווחו על בידוד וריצוף מלא של תת זן חדש השייך לקבוצה זו. תת הזן החדש שנקרא **CG-0018a-01** נמצא בשנת 2001 בקונגו, כחלק מתוכנית מניעה של העברת נגיף מאם ליילוד. החוקרים ריצפו את כל הגנום של הנגיף עם כיסוי ממוצע לעומק של **47,783 X**. לאחר ניתוח ביואינפורמטי נמצאו גם רצפים מלאים של נגיף צהבת **B**. תת הזן החדש הסתעף משני הזנים הוותיקים יותר, ללא עדות לרקומבינציה, ולכן הוא סווג כתת זן **L**. החוקרים סוברים כי זיהוי תת זן זה, הדומה יותר לזנים עתיקים יותר מהזנים של שנת 1983 ו־1990, מעיד על העברה והדבקה מתמשכת בקונגו, לפחות עד שנת 2001, וכי זנים נוספים כנראה סובבים במדינה זו וייתכן שגם במדינות אחרות.

Journal of Acquired Immune Deficiency)
Syndromes: November 06, 2019 - Volume Publish Ahead of
.(Print - Issue - pdoi: 10.1097/QAI.0000000000002246

איתן ישראלי

טיפול בחולים אונקולוגיים בעידן נגיף הקורונה

רשא ח'ורי[1]
מיגל גורנברג[2]
סהר לזרי[3]
טטיאנה אמרומין[1]
אלה קוזלינר[1]
עבד אגבאריה[1]
[1]היחידה לאונקולוגיה, מרכז רפואי בני־ציון, חיפה
[2]המחלקה לרפואה גרעינית, מרכז רפואי בני־ציון, חיפה
[3]מחלקת כירורגיה ילדים, מרכז רפואי בני־ציון, חיפה

תקציר

חולי סרטן נמצאים בסיכון יתר לחלות ב־SARS-CoV-2, ומיועדים לפתח סיבוכים רבים וקשים יותר, יחד עם שיעורי תמותה גבוהים ביחס לאוכלוסייה בריאה. התפרצות המגפה התאפיינה בקצב הדבקה מאדם לאדם בצורה גבוהה, אך מערכי הרפואה נשארו בתפקוד מלא. בעקבות זאת ועל פי רוב ההנחיות הבינלאומיות, לא נדרש לערוך שינויים רבים ברמה הביצועית של הטיפולים האונקולוגיים, והשירות היה אמור להמשך כרגיל. יחד עם זאת, תקופה זו התאפיינה באתגרים חדשים כגון: עבודה במתכונת חירום, שימוש באמצעי גהות באופן קפדני, התנהלות תוך כדי ריחוק חברתי בנוסף להתמגנות הצוותים הרפואיים והכנת משאבים לשעת התפרצות גדולה יותר, העלולה לגרום לקריסת מערכת הבריאות. על כן התבצעו התאמות בצורת וחלוקת העבודה. במאמר זה מוצגת מתכונת העבודה ביחידה האונקולוגית במרכז הרפואי בני־ציון, שהתבססה על תכנית בת ארבעה תחומים: צוות, חולים, תשתיות וסוג המחלה הממאירה.

מילות מפתח: נגיף הקורונה; חולים אונקולוגיים; מגפה; תכנית עבודה רפואית בחירום.

key words: COVID-19; Oncology Patients; Epidemic; Clinical care during emergency.

ר' מאמר מערכת (במדור אקטואליה) של ויזנגין וחב' "היערכות עולם האונקולוגיה לנגיף COVID-19" בעמוד 867.

הקדמה

השנה בינואר 2020 התקבלו דיווחים ראשוניים מהעיר ווהאן, סין, על התפרצות מחלת COVID-19, הנגרמת על ידי נגיף הקורונה [1]. תוך פרק זמן קצר התפשטה המחלה והפכה למגפה עולמית. הנגיף מדבק מאוד, מועבר מאדם לאדם בהעברה טיפתית: שיעול, התעטשות ומגע ישיר [2]. בתחילת מרץ 2020 אובחנו החולים הראשונים בישראל, מאז קצב ההדבקה בארץ הלך ועלה עד להתייצבות, נכון למאי 2020, אשר מתבטא בירידה בשיעורי ההדבקה ובמספר החולים הקשים [4,3]. מבוגרים וחולים הלוקים במחלות רקע כגון מחלות לב, יתר לחץ דם וסוכרת הם בסיכון רב לתחלואה, סיבוכים ומוות מנגיף הקורונה [3–7]. בנוסף לכך, חולי סרטן מועדים לתחלואת יתר, הדרדרות ותמותה מהנגיף [9,8,6]. על פי דיווחים ראשוניים, המסתמכים על מדגמים מצומצמים בלבד, ההערכה היא כי 2% מחולי הקורונה הם חולי סרטן בעלי שיעור גבוה של סיבוכים קשים 54%–35% [10,7]. במחקר אחר הודגם, כי שיעורי התמותה בקרב חולי סרטן היה 28.5% [11,8]. בסקר נרחב שנערך בין 16 למרץ 2020 עד 17 באפריל 2020 וכלל נתונים מ־100 מרכזים רפואיים בארה"ב, קנדה וספרד, נמצא כי בקרב 928 חולי סרטן שנדבקו בנגיף הקורונה שיעור התמותה היה 13%. חוקרי הסקר הסיקו מתוך הניתוח הסטטיסטי, כי גורמי הסיכון הייחודיים לחולי סרטן היו מצב סרטן פעיל ושאתות בשלב מתקדם [12]. דיווח מ־55 מרכזי סרטן באנגליה על 800 חולים, שנדבקו בנגיף הקורונה בפרק הזמן בין 18 למרץ 2020 עד ל־26 באפריל 2020, העלה כי 28% נפטרו. הנתונים הצביעו באופן מובהק על כך שהתמותה מנגיף הקורונה הייתה תלויה בגיל מתקדם ובמחלות רקע נוספות [13].

התסמינים הקליניים של חולי COVID-19 אונקולוגיים בדומה לחולים ללא סרטן הם: חום, שיעול יבש, קוצר נשימה, צמרמורת, כאבי שרירים, כאבי ראש, צריבה בגרון ואיבוד טעם וריח [9] [14]. המרכז האירופאי לבקרת מחלות (European Centre for Disease Prevention and Control) ECDC [16,15,11,10], אפיין את התפרצות המגפה בארבעה תרחישים. התרחיש הראשון הוא הקל ביותר, מתוארים בו מקרים מרובים של הדבקה, אך קצב ההדבקה של הנגיף מוגבל. על כן המטרה במצב הזה היא שליטה על קצב ההדבקה על ידי גילוי מוקדם. התרחיש השני מהווה עליית שלב בהתפרצות המגפה וחלה בו הגברה בקצב ההדבקה מאדם לאדם, אך עדיין שירותי הרפואה מתפקדים בצורה מלאה. תרחיש 2 דומה למצב שהגענו אליו בארץ. תרחישים 3–4 מתארים התפרצות גדולה יותר והדבקה נרחבת, כאשר שירותי הרפואה בתפוסה מלאה ומעל ליכולת לתפקד (טבלה 1).

בטבלה 2 מובאים השינויים המוצעים על ידי ה־ECDC באבחון ובטיפול בחולי הסרטן, בהתאם לתרחיש בכל מדינה ומדינה. ניתן לראות, שלפי תרחיש 2 לא היה צורך לערוך שינויים רבים בנהלי היחידות האונקולוגיות בבתי החולים בארץ. מטרת ההמלצות בתרחיש 2 היא להפחית את הדבקת חולי הסרטן בתוך הקהילה, בתוך הצוות הרפואי ושמירה על ריחוק חברתי [17,12]. ההנחיות כוללות: תשאול החולים לגבי תסמיני COVID־19, לשקול לגבי כל טיפול עד כמה הוא נחוץ – תועלת מול נזק, בהתאם לכך לדחות, לבטל או לקצר טיפולים ובכך להפחית ביקורים במרפאות ובתי חולים.

טבלה 1: תרחישים המתארים שלבים בהתפרצות מגפת COVID-19 על פי ECDC*

תרחיש	התפרצות	הדבקה	מטרת ההתערבות
1	מיקרים מרובים	מוגבלת – באופן מקומי במדינה וכאשר ידועים מקורות ההדבקה או הדבקה משנית	• הכלת ההדבקה • גילוי מוקדם לצורך מניעת אפשרויות הדבקה • דחיית עומס על מערכת הבריאות
2	עלייה במספר המיקרים	נרחבת – הדבקה ממגע ראשוני בין האנשים	• הכלת ההדבקה • האטת קצב ההדבקה • הכנת מערכת הבריאות ליצור וחלוקה ציוד מיגון אישי ודרכי טיפול יעילות • הפחתת העומס על מערכת הבריאות
3	התמזגות מוקדי התפרצות מקומיים	• מתקיימת במגע בין אנשים במדינה • הרחבה– יותר משני מעגלי הדבקה • עליה בלחץ על מערכות הבריאות	• הפחתת השפעת המגפה על מערכות הבריאות • זיהוי ובידוד אוכלוסיות בסיכון לצורך הגנתן
4	התפרצות נרחבת	• מתקיימת הדבקה באופן נרחב • עומס יתר על מערכות הבריאות • יחידות טיפול נמרץ בתפוסה מלאה • עייפות יתר של אנשי צוות • מחסור בכח אדם עקב מחלה • מחסור בציוד מיגון אישי • אי יכולת לבצע בדיקות לאיבחון	• הפחתת השפעת המגפה על מערכות הבריאות • זיהוי ובידוד אוכלוסיות בסיכון לצורך הגנתן • הפחתת תמותת יתר

*ECDC: European Center for Disease Prevention and Control

מטרה

המטרה היא לסקור את ההתאמות בהתארגנות המערך האונקולוגי להמשך פעילות בתקופת מגפת נגיף הקורונה.

שיטות

על פי מצב המגפה בארץ, נדרשו מספר התאמות בלבד לשירותים הניתנים ביחידות האונקולוגיה ללא ביטול טיפולים במרכז הרפואי בני-ציון. השינויים שבוצעו במערך האונקולוגי נעשו לפי הנחיות משרד הבריאות [18] והתחשבו במספר גורמים: (1) דרכים להפחתת העברת הנגיף ביחידה כולל שימת הדגש גם בזמן מפגשי הצוות; (2) נקיטת צעדים למניעת הדבקה מהנגיף במהלך נסיעות בתחבורה ציבורית; (3) הכנה של היחידה אם חולה קורונה חשוד או מאומת מגיע ליחידה.

התוכנית שהותוותה ביחידה לאונקולוגיה במרכז הרפואי בני־ציון כללה ארבעה תחומים:

1. צוות:

התוכנית הסתמכה על הנחיות ארגון הבריאות העולמי WHO (World Health Organization) והחברה האמריקנית לאונקולוגיה קלינית ASCO (American Society of Clinical Oncology) אשר לפיהן בוצעו הפעולות הבאות:

1.1 הדרכת הצוות הרפואי בנושא מחלת הקורונה, זיהוי תסמינים ושימוש באמצעי המיגון.

1.2 שימוש קבוע במספר אמצעי מיגון, שכללו מסכה כירורגית, הגנה לעיניים, שימוש בכפפות עם הקפדה על החלפתן בין חולה לחולה ורחיצת ידיים במים וסבון בתדירות גבוהה.

1.3 מדידת חום יומית של אנשי הצוות ודיווח על תסמינים.

1.4 ביטול ישיבות צוות, כנסים ומפגשים מדעיים, ומעבר למפגשים וירטואליים.

1.5 התנהגות מניעתית בזמן נסיעה בתחבורה ציבורית.

1.6 איסור נסיעות לחו"ל.

1.7 בידוד עצמי במשך ארבעה־עשר ימים לאנשי צוות שנחשפו לחולי קורונה [20,19,14,13].

2. חולים ומלווים:

בהסתמך על הנחיות ASCO והמרכזים לבקרת מחלות ומניעתן ((Centers for Disease Control and Prevention CDC עודכנו הכללים כדלקמן:

2.1 הדרכת החולים בקשר למחלת ה־COVID-19, לגבי הדבקה, מניעה והתנהגות, כולל הדגשת החשיבות של ריחוק חברתי והקפדה על גהות.

2.2 מלווה אחד בלבד לכל מטופל.

2.3 מדידת חום לכל חולה ומלווה לפני הכניסה ליחידה ודיווח על תסמינים, בנוסף לתשאול לגבי שהייה בחו"ל בשבועיים האחרונים או חשיפה לחולי קורונה מאומתים.

2.4 חובת חבישת מסכה לחולה ולמלווה בכל עת.

2.5 ביצוע בדיקות דם בקופת חולים, יומיים לפני הטיפול ביחידה האונקולוגית, על מנת לחסוך מהחולים המתנה לבדיקות הדם ותוצאותיהן ביום הטיפול [20,19,14,13].

3. תשתיות:

ההתאמות שנערכו ביחידה בתקופת החירום הקיפו מספר תחומים:

3.1 על פי החלטת משרד הביטחון ובתיאום עם ההסתדרות הרפואית, החל מ־23.03.2020 עד 30.4.2020, העבודה ביחידה לאונקולוגיה במרכז

טבלה 2: אבחון וטיפול בחולי סרטן בעת מגפה

איפיון	תרחיש מגפה עולמית	דחיפות	עדיפות גבוהה	עדיפות בינונית	עדיפות נמוכה
בקורי-מעקב במרפאות	תרחיש 1 ו-2	זיהום	ביקורים אחרי-ניתוח עקב סיבוכים	בקורי-מעקב של נשאי-מוטציות	בקורי-מעקב לחולים בסיכון נמוך
		דמומת חריפה או מתקדמת	חולים בטיפול עם תסמינים	בקורי מעקב לחולים בסיכון-גבוה	נגעים שפירים ובסיכון-נמוך
		סרטן פולשני חדש שאובחן	חולים קיימים עם בעיות חדשות	בקורי תמיכה פסיכולוגיים	
			אבחנה חדשה של סרטן פולשני		
להחליף ככל שניתן בטלרפואה (טלפון\ וידאו)	תרחיש 3 ו-4	זיהום ודמומת חריפים או מתקדמים	אין	ביקורים אחרי-ניתוח עקב סיבוכים	סרטן לא-פולשני חדש שאובחן
				חולים בטיפול עם תסמינים	בקורי-מעקב של נשאי- מוטציות
				חולים קיימים עם בעיות חדשות	בקורי-מעקב לחולים בסיכון-גבוה
					בקורי תמיכה פסיכולוגיים
אבחון וסיקור	תרחיש 1 ו-2	איW	דימות אבחנתי	אין	דחיית סקירת-שגרה
			סימנים או תסמינים החשודים כהישנות חוזרת		סקירת נשאי -מוטציות
	תרחיש 3 ו-4	אין	אין	דימות אבחנתי	דחיית סקירת-שגרה
				סימנים או תסמינים החשודים כהישנות חוזרת	סקירת נשאי-מוטציות
				סרטן לא-פולשני חדש שאובחן	

הרפואי בני־ציון התנהלה במתכונת חירום. הסגל הרפואי חולק לשני צוותים שלא באו במגע אחד עם השני, על מנת להפחית את הסיכוי להדבקה נרחבת של כל הסגל ולהישמע להנחיות משרד הבריאות שהורו על עבודה בקפסולות [18]. כל משמרת חולקה לשני חלקים. בכל חלק קיבלה טיפול קבוצה אחרת של חולים, עם הפסקה של שעה באמצע, במטרה למנוע מגע בין החולים משתי הקבוצות ובכך להיענות לקווים המנחים ממשרד הבריאות לגבי נוהל זימון תורים למרפאה בצורה שמונעת צפיפות ומצמצמת סיכון להדבקה אפשרית [18]. בתרשים 1 מובא רצף קבלת הטיפול בצל הקורונה.

3.2 שמירה על מרחק של שני מטרים ושימוש במחיצות ככל הניתן בין הכורסאות, עמדות הטיפול, עמדות ההמתנה ודלפקי הקבלה.

3.3 חיטוי יסודי של היחידה פעמיים ביום, כולל ניקוי של שולחנות ועמדות טיפול, בנוסף להחלפת מצעים לאחר כל מטופל.

3.4 ביחד עם היחידה למחלות זיהומיות ומשרד האחות הראשית, הכנה וסידור מקום ייעודי לקליטת חולה קורונה מאומת או חשוד תוך כדי שמירה על תנאי בידוד [20,19,14,13].

4. מחלות וטיפולים:

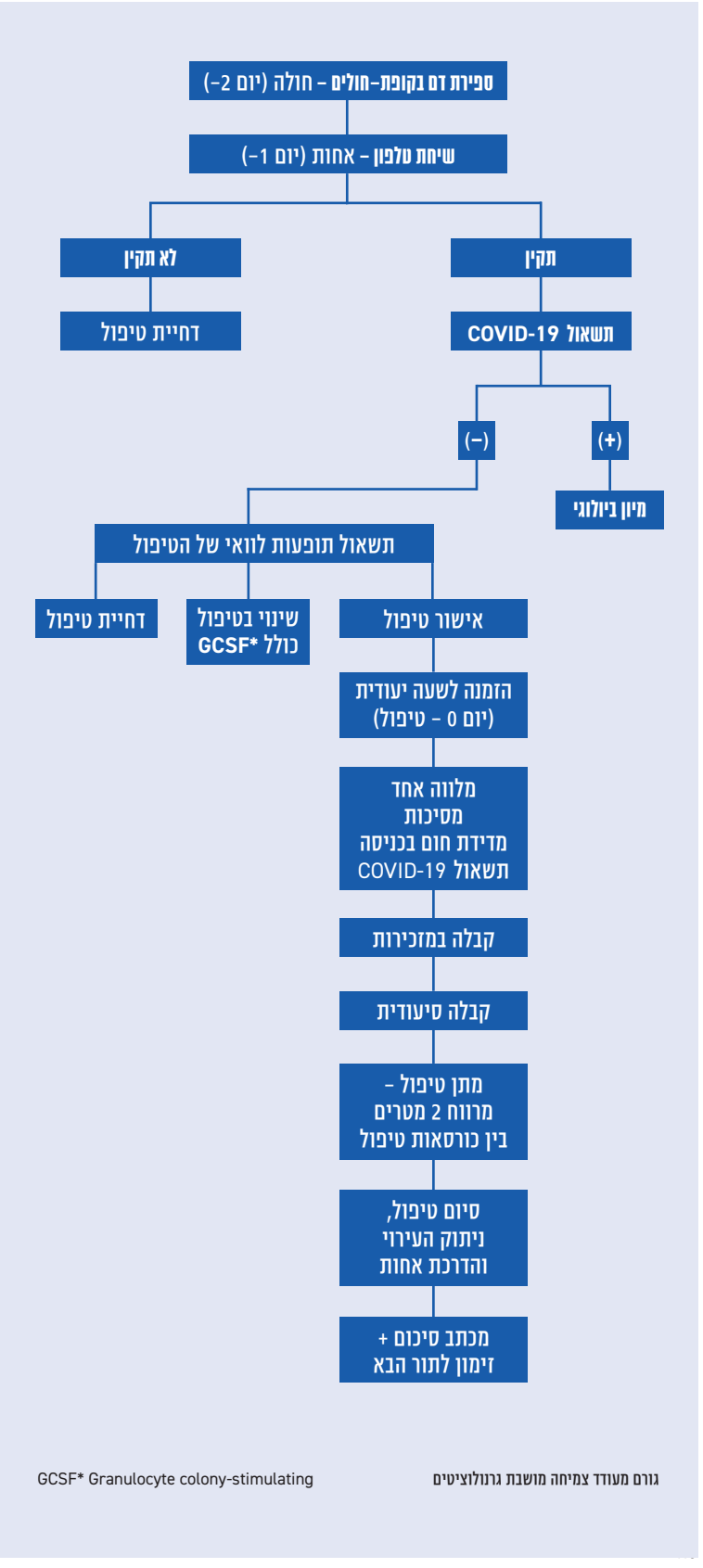
ניהול ומתן טיפולים אונקולוגיים בעידן מגפת הקורונה מאתגר בגלל הסיכון למוות מסרטן והצורך בטיפולים, לעומת תחלואה, סיבוכים ותמותה מהנגיף אשר גבוהים עוד יותר בחולים אונקולוגיים ומדוכאי חיסון [21,15].

- **על הצוות הרפואי להיערך לפעולות שנועדו למיגון ומניעת הדבקה בנגיף הקורונה.**
- **יש להתאים מתן או דחיית טיפול, לכל חולה סרטן באופן אישי, לפי מידת התועלת לעומת סיכון בתקופת מגפה.**
- **יש לתת טיפולים מדכאי מערכת החיסון לחולי סרטן במסגרת בידוד, פיקוח וניטור הדוק.**

תוצאות

המרכז הרפואי בני ציון הוא בית חולים עירוני עם 430 מיטות אשפוז. היחידה האונקולוגית הוקמה לפני ארבע

תרשים 1: רצף קבלת הטיפול של חולי הסרטן בתקופת covid-19



שנים ונותנת ייעוץ לכלל מחלקות בית החולים. היחידה כוללת מרפאה לחולים חדשים ולמעקבים וכן טיפול יום אונקולוגיה עם תשע עמדות טיפול. בתקופת החירום, בין התאריכים 23.03.2020 ועד ל־30.04.2020 נבדקו במרפאה 53 חולים חדשים. בטבלה 3 נסקרים המאפיינים הקליניים של החולים הללו מבחינת נתונים דמוגרפיים התפלגות הגידולים ודרכי הטיפול. בפרק זמן זה ניתנו ביחידה האונקולוגית לטיפול יום במרכז רפואי בני-ציון בסך הכול 325 טיפולים בעירוי לתוך הווריד. במהלך תקופה זו אושפזו רק שני חולים עקב הפרעות אלקטרוליטיות ואיזון כאבים. לא היה אף חולה חיובי ל־COVID-19.

דיון

חולים אונקולוגיים שאינם חולי קורונה:

המשכנו לתת טיפולים אונקולוגיים חיוניים באופן שגרתי בזמן מגפת הקורונה וזאת בהתאמה למידע בספרות אשר אינו תומך בשינוי או עיכוב טיפולים כימותרפיים או אימונותרפיים [13,12]. לפי ההנחיות של ASCO יש לקבל החלטות בכל מקרה לגופו, לפי שיקול קליני עם התייחסות למידת נחיצות הטיפול בשאת, הסיכון להישנות מחלה או להחמרת תסמינים אם תחול דחייה בטיפול, שינוי או הפסקת הטיפול [22,16], ביניהן מתן טיפול של גורמים המעודדים את גדילת שורת התאים הלבנים הגרנולוציטיים -

טבלה 3: מאפיינים קליניים של החולים שנבדקו ביחידה האונקולוגית במרכז הרפואי בני ציון

	ערך	אחוז
א. נתונים דמוגרפיים של החולים החדשים שהתקבלו		
מספר החולים	53	100
גברים	21	40
נשים	32	60
גיל חציוני (שנים)	65.6	
שלב המחלה:		
גרורתית (IV)	25	47
בלתי גרורתית	28	53
ב. התפלגות סוגי השאתות של החולים החדשים		
מערכת העיכול	25	47
סרטן שד	11	21
סרטן ראות	4	7.5
אחרים	13	24.5
ג. התפלגות הטיפולים בעירוי לתוך הווריד		
טיפול כימי בלבד	159	49
טיפול ביולוגי בלבד	122	37.5
שילוב טיפול כימי + חיסוני	44	13.5

(Granulocyte Colony – Stimulating Factor) GCSF לחולים, לצורך הפחתת הסיכוי לנויטרופניה. הנחיות NICE ממליצות לבצע שינויים בטיפול הרגיל כדי להפחית את הצורך להגיע ליחידה, ואלה כוללות: להשתדל לתת טיפול שמדכא פחות את מערכת החיסון כמו גם עידוד מעבר לטיפולים חילופיים פומיים או תת־עוריים במקום טיפול דרך הווריד; לאפשר טיפולים אימונותרפיים במרווחים גדולים יותר, לדוגמה מעבר לפרוטוקולים כל ארבעה עד שישה שבועות; ולהפעיל שירות רפואי טלפוני למטופלים. יש לדון עם החולה ובני משפחתו לגבי התועלת לעומת הסיכון בקשר לשינוי או הפסקת הטיפול [23,17].

חולים אונקולוגיים בעלי בדיקה חיובית ל־COVID–19: בתקופה המדווחת מהמרכז הרפואי בני ציון לא נדבק אף חולה אונקולוגי בנגיף הקורונה. בספרות קיים מידע מועט בלבד בנושא ואין הנחיות עולמיות מקובלות. בקשר למתן טיפולים אונקולוגיים, חשוב מאוד להפעיל שיקול דעת קליני בהתחשבות בנזק האפשרי מול התועלת, בכל מקרה לגופו [13,12,9], לפי הנחיות ASCO שהסתמך על איגודים רפואיים אחרים כגון שירות הבריאות הלאומי באנגליה (United Kingdom National Health Service) NHS, CDC **וגופים אחרים:** יש להשתדל לעכב טיפולים אונקולוגיים מדכאי חיסון בחולה חיובי לקורונה. ניתן לחדש טיפול עם חלוף התסמינים ושתי בדיקות עוקבות שליליות לקורונה במרווח של יותר מ־24 שעות. מומלץ לתת טיפול במקרים של סרטן מתקדם או כאשר התועלת גוברת על הנזק [22,16]. לפי הוראות המכון הלאומי לבריאות ומצוינות הטיפול באנגליה (National Institute for Health and Care Excellence) NICE: יש לתת טיפול מערכתי רק כאשר הטיפול חיוני מאוד. ההנחיה היא לדחות את הטיפול המערכתי עד לקבלת תוצאה שלילית אחת לפחות לנגיף [23,17].

מסקנות וסיכום

ברחבי העולם נצטברו נתונים לגבי מאות חולי סרטן אשר נדבקו בנגיף הקורונה. מאגרי מידע אלו יכולים להיות מקור סטטיסטי מהימן עבור רופאים אונקולוגיים ולסייע בידם להגיע למסקנות מושכלות לגבי תועלת מול סיכון עבור כל חולה מבחינת מתן טיפולים נוגדי שאתות. המלצות משרטטי קווי המדיניות הרפואית נועדו לצמצם את חשיפת החולים למערכת הבריאות, יחד עם המשך טיפולים הניתנים לחולי סרטן. בד בבד יש להקפיד על מעקב תכוף מרגע שחולה סרטן מאומת גם לנגיף הקורונה, תוך שמירה על כללי הבידוד.

מחבר מכותב: עבד אגבאריה
שדרות אליהו גולומב 47
חיפה, מיקוד 3339419
טלפון: 04–8359016
פקס: 1534–8359016
דוא"ל: abed.agbarya@b-zion.org.il

ביבליוגרפיה

1. *Guan W, Ni Z, Hu Y & al,* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Apr 30];382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51 [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Apr 30]. Available from: https://www. who. int/ docs/ default- source/coronaviruse/ situation- reports/20200311-sitrep-51-covid- 19.pdf.
3. *Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A* & al, Clinical Characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: Preliminary Report from a Large Tertiary Center. Isr Med Assoc J [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jul 23];22(5):271-4. Available from: https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/427/213657.pdf.
4. *Segal G, Mevorach D, Elis A* & al, Clinical Insights and Management Recommendations for COVID-19 Patients Hospitalized in Internal Medicine Departments: Recommendations by the Corona Department Heads in Israel. Isr Med Assoc J [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jul 23];22(5):275-7. Available from: https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/427/213718.pdf.
5. *Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K & al,* Real estimates of mortality following COVID-19 infection. Lancet Infect Dis [Internet] 2020 Mar. Available from: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30195-X/fulltext DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X.
6. *Yang X, Yu Y, Xu J & 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 [Internet] 2020 Feb [cited 2020 Apr 30];8(5):475-81. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext DOI:https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
7. Istituto Superiore di Sanita. Characteristics of COVID-19

patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 Apr 30]. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf.

8. *Dai M, Liu D, Liu M & al,* Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov [Internet] 2020 Apr [cited 2020 Apr 30]. Available from: https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2020/04/24/2159-8290.CD-20-0422 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

9. *Tian J, Yuan X, Xiao J & al,* Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 23];21(7):893-903. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30309-0/fulltext DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0consortium.

10. *Liang W, Guan W, Chen R & al,* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol [Internet] 2020 Feb [cited 2020 Apr 30];21:335-7. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30096-6/fulltext DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.

11. *Miyashita H, Mikami T, Chopra N* & al, Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City. Ann Oncol [Internet] 2020 Apr [cited 2020 Apr 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330541 DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.006.

12. *Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP & al,* Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jul 23];395(10241):1907-18. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31187-9/fulltext DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9.

13. *Lee LYW, Cazier JP, Starkey T & al,* COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jul 23];395(10241):1919-26. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31173-9/fulltext DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: https//www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html.

15. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 [Internet] [updated 2020 Mar 2; cited 2020 Apr 28] Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic.

16. *Curigliano G; Cardoso MJ, Poortman & al,* Recommendations for Triage, Prioritization and treatment of Breast Cancer Patients during the COVID-19 Pandemic. Breast [Internet] 2020 Apr. [cited 2020 Apr 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162626/ doi: 10.1016/j.breast.2020.04.006.

17. *Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, & al,* How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? Lancet [Internet] 2020 Mar [cited 2020 Apr 30];395:931-4. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30567-5/fulltext DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5.

18. Israel Ministry of Health Medical Directorate. COVID-19 guidelines update [Internet]. 2020 June 28 [cited 2020 Jul 23]. Available from: https://govextra.gov.il/media/21486/mr-277576120.pdf.

19. American Society of Clinical Oncology. COVID-19 Provider & Practice Information [Internet]. [updated 2020 Apr 30; cited 2020 Apr 30] Available from: https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/provider-practice-preparedness-covid-19.

20. Centers for Disease Control and Prevention. Disposition of Patients with COVD-19 [Internet]. [updated 2020 Apr 30; cited 2020 Apr 30] Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html.

21. *Weinkove R. McQuilten Z, Adler J & al,* Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. Med J Aust [Internet] 2020 Mar [cited 2020 Apr 30]. Available from: https://www.mja.com.au/journal/2020/212/10/managing-haematology-and-oncology-patients-during-covid-19-pandemic-interim.

22. American Society of Clinical Oncology. COVID-19 Patient Care Information. Patient Care: How should the care of cancer patients be modified by the COVID-19 pandemic? [Internet]. [updated 2020 May 8; cited 2020 May 8] Available from: https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19.

23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments, [Internet] 2020 Mar [updated 2020 Apr 27; cited 2020 Apr 30]. Available from: https://www. nice. org. uk/ guidance/ng161.

היערכות עולם האונקולוגיה לנגיף COVID-19

ברליז ויזנגרין[1]
עידו וולף[1,2]
[1]המערך האונקולוגי, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב
[2]הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

תקציר

החל ממרץ 2020, מתמודדות מדינת ישראל בכלל ומערכת הבריאות בפרט עם התפשטות נגיף ה־SARS-COV-2. בספטמבר 2020, כ־125,000 ישראלים נדבקו בנגיף ולמעלה מ־1,000 נפטרו מהמחלה אותה הוא גורם, COVID-19. בעת הופעת הנגיף, בתחילת חודש מרץ 2020 יושמו הנחיות בידוד חברתי עד כדי סגר מוחלט, וזאת כדי להאט את התפשטות הנגיף ולמנוע את קריסת מערכת הבריאות. בהתאם, בחודשים מרץ־אפריל 2020 הנחה משרד הבריאות את בתי החולים לצמצם מאוד את הפעילות האמבולטורית, אך הנחה שלא לצמצם את הפעילות הנוגעת ישירות למחלות ממאירות. עם זאת, רבים מהשינויים במערכת הבריאות ובהתנהגות האוכלוסייה השפיעו גם על חולי הסרטן.

מילות מפתח: קורונה; חולים אונקולוגיים; מגפה; טיפול רפואי במצב חירום.

key words: COVID-19; Oncology Patients; Epidemic, Clinical care during emergency.

ר' סקירתם (במדור אקטואליה) של רשא ח'ורי וחב' "טיפול בחולים אונקולוגיים בעידן נגיף הקורונה" בעמוד 861.

על פי רישומי משרד הבריאות, מדי שנה מאובחנים כ־30,000 מקרי סרטן חודרני ומדי חודש נרשמים כ־1,000 מקרי מוות המיוחסים למחלות ממאירות [2,1], כאשר בשנים האחרונות ניכרת מגמה מבורכת של ירידה בתחלואה ובתמותה ממחלות ממאירות בישראל. עם זאת, כל השפעה, ולו קלה יחסית, על האבחון והטיפול בסרטן עלולה להעלות באופן משמעותי את מספר המתים. כך, עלייה של 5% בלבד תתבטא בעליה שנתית של כ־600 מקרי מוות. עלייה שכזו עלולה להיגרם בגלל איחור באבחון או מניעת טיפול מחשש להידבקות ב־SARS-COV-2. יחד עם זאת, גם ל־COVID-19 עלולה להיות השפעה מרעה על חולי הסרטן, וזאת אם סיכויי ההדבקה של חולי סרטן גדולים יותר בהשוואה לשאר האוכלוסייה או אם המחלה פוגעת בהם באופן קשה יותר ועלולה להעלות את התמותה אצלם באופן גבוה יותר יחסית לשאר האוכלוסייה.

הידע שלנו בדבר הקשר בין COVID-19 לבין מחלת הסרטן חלקי ביותר. בעת התפרצות הגל הראשון בישראל לא היה עדיין מענה לשאלות אלו בספרות הרפואית, ומן הראוי לציין כי גם עתה התשובות לשאלות אלו חלקיות בלבד. חיפוש באתר PUBMED בעת כתיבת שורות אלו על פי מילות החיפוש COVID-19 ו־cancer, העלה 3,507 מאמרים, רבים מהם סקירות, קווים מנחים או מאמרים שפורסמו ללא ביקורת עמיתים. נראה כי רבים רצו לפרסם בתחום, גם אם לא עמדו לרשותם נתונים מבוססים. כך, בפרסום הראשון בספרות, דיווחו Liang וחב' [3] על 1% חולים אונקולוגים מתוך 1,590 חולים בנגיף (18 בסך הכול) בהשוואה ל־0.3% חולים אונקולוגים באוכלוסייה הכללית בסין, ועל שיעורי תמותה של 27% [3]. בהמשך פורסמו דיווחים על שיעורי הסיבוכים הגבוהים בחולי סרטן שנדבקו בנגיף עם HR של 5.34 לאשפוז בטיפול נמרץ, ועל עלייה של פי 2.5 בסיכון לתמותה בהשוואה לחולים בנגיף שאינם חולי סרטן [4].

במטה־אנליזה חשובה [5] המתארת מידע של חולים ספציפיים, תוארו מקרי תמותה וסיכויים ביותר מ־1,500 חולי סרטן, לעומת מעל 36,000 מטופלים ללא סרטן. נמצא כי שיעור התמותה או הסיבוכים הקשים גבוה יותר בקרב חולי סרטן, אך רק בשיעור של כ־1.5. שני מאמרי מפתח המתארים את הקשר בין סרטן ל־COVID-19 פורסמו לאחרונה בעיתון LANCET. כצפוי, נמצא קשר בין תמותה מ־COVID-19 לבין גיל החולים, מחלות רקע אחרות ומחלת סרטן פעילה (בניגוד למעקב לאחר החלמה). עם זאת, בשני המחקרים נמצא למרבה ההפתעה כי אין קשר בין קבלת טיפול פעיל, כימי או אחר, לבין עלייה בשיעורי התמותה או סיבוכי COVID-19 [7,6]. יחד עם זאת, אין הוכחה ברורה להשפעה של טיפולים אונקולוגיים מערכתיים על פוטנציאל ההדבקה או הסיבוכים [8].

מכל האמור לעיל, עולה הצורך באיזון עדין בין המשך טיפול אונקולוגי יעיל ורציף לבין היכולת להגן על חולי הסרטן מהדבקה ותחלואה בנגיף COVID-19.

עם התפרצות המגפה, פרסמו איגודים אונקולוגיים מובילים דוגמת האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה קלינית (ASCO) והחברה האירופאית לאונקולוגיה רפואית (ESMO), הנחיות להתנהלות הצוותים והחולים בתקופה זו [10,9]. האיגוד הישראלי לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה (ISCORT) פרסם אף הוא הנחיות, ובנוסף פורסמו דפי הסבר לחולים באתר האגודה למלחמה בסרטן. ההנחיות

דנו במיגון הצוותים והחולים, אופן ההיערכות הנדרש מהמרפאות האונקולוגיות, דרכים לצמצום מפגשים פרונטליים והגעה לבתי החולים ועוד.

הרופאים האונקולוגים וההמטולוגים נדרשו להפעיל שיקול קליני ולהעריך את רמת הסיכון הנובעת ממחלת הסרטן והטיפול בה, לעומת הסיכון לחשיפה לנגיף וסיבוכים מהנגיף. כך, מן העבר האחד ניתן לשקול דחיית מעקב שגרתי ארבע או חמש שנים לאחר החלמה מסרטן מעי גס מוקדם, אך נחוץ טיפול מיידי בסרטן ריאה מסוג תאים קטנים אשר זה עתה אובחן. לראשונה נתקלנו בשיקולים מורכבים הנוגעים לא רק לנתונים רפואיים דוגמת עומס מחלה גבוה, אתרי מחלה עם פוטנציאל לסיבוך או ביולוגיה של השאת, אלא גם בנתונים הנוגעים לנוכחות מחלות רקע, כגון יתר לחץ דם, אשר דווחו כבעלות השפעה על תמותה מ־COVID-19, ואף שיקולים שאינם רפואיים, כגון מגורים באזורים אנדמיים, חשיפה לילדים קטנים ועוד. לפיכך, הרופאים נדרשו לשקול לוותר על טיפול אם התועלת ממנו נמוכה יחסית, לשקול מתן טיפול במרווחים גבוהים ובכך לצמצם את מספר הביקורים, להעדיף טיפול פומי על פני טיפול לתוך הווריד (לדוגמה capecitabine במקום 5-FU) ומתן טיפול בקרינה במספר קטן של מקטעים (hypofractionation).

במאמר של **חורי** וחב' [11], נסקרה פעילותה של היחידה לאונקולוגיה בבית החולים "בני ציון" בחיפה בעת הגל הראשון. עבודות סקירה דומות חוברו על ידי אנשי צוות רפואי בדיסציפלינות נוספות כדוגמת גינקולוגיה [12]. בהתאם להנחיות משרד הבריאות, נמשכה הפעילות ביחידה ללא הפסקה, והיחידה לא נדרשה לסייע ליחידות אחרות בבית החולים. היערכות היחידה התבססה בעיקרה על הנחיות ארגון הבריאות העולמי והנחיות האיגוד האונקולוגי האמריקאי ASCO.

מיגון הצוות כלל התמגנות אישית בעזרת ציוד מיגון שכללו מסכה כירורגית, הגנה לעיניים, שימוש בכפפות עם הקפדה על החלפתן בין חולה לחולה ורחיצת ידיים במים וסבון בתדירות גבוהה. בנוסף, בוצע מעבר לעבודה בצוותי עבודה נפרדים לחלוטין (קפסולות) והעברת הדרכה והנחיות לצוות בדבר צמצום פוטנציאל החשיפה מחוץ לשעות העבודה לצורך הורדת הסיכון להדבקה. בנוסף, כלל ישיבות הצוות הועברו למתכונת דיגיטלית. התאמת התשתיות כללה יצירת מרחק פיזי בין החולים, הקפדה על היגיינה והערכות לקליטת חולה COVID-19 מאומת.

ההתייחסות לאוכלוסיית החולים כללה הקפדה על מיגון אישי ועל מיעוט מלווים בעת ההגעה ליחידה. כמו כן, צמצמו ביקורים בבית החולים על ידי בדיקת התאמת החולה לטיפול כימותרפי מבחינה קלינית ומעבדתית טרם הגעתו ליחידה באמצעות שיחת טלפון של אחות, ודחיית טיפולים בהתאם לצורך. בהתאם לחלוקת הצוות הרפואי לצוותי עבודה, חולקו גם החולים למועדי הגעה שונים לצורך צמצום החשיפה בין החולים עצמם ובין החולים לאנשי הצוות.

בתקופת הסגר התקבלו ביחידה 53 חולים חדשים, כולם במפגשים פיזיים, ניתנו 325 טיפולים לתוך הווריד, ובכל התקופה הנדונה לא אובחנה ביחידה הדבקה של חולה אונקולוגי ב־COVID-19.

ההתמודדות עם מגיפה דוגמת COVID-19 מעלה אתגרים רבים נוספים אשר לא כולם נידונו על ידי **חורי** וחב' [11]. לדוגמה, בחלק מבתי החולים המפגשים עברו למתכונת דיגיטלית [13]. למעבר זה אתגרים משלו, במיוחד בתחום האונקולוגיה בו נדרשת פעמים רבות העברת בשורה מרה בעת התקדמות המחלה, הצורך בהחלפת טיפול או מעבר לטיפול תומך בלבד [14].

התמודדות עם COVID-19 היא אירוע רפואי מורכב עם השלכות קשות וארוכות טווח בישראל ומחוצה לה. אוכלוסיית החולים האונקולוגים היא אוכלוסייה מורכבת עם מאפיינים ייחודיים ורמת סיכון גבוהה. לנוכח זאת, יש חשיבות בהתאמת התשתית הרפואית לצורך צמצום ההדבקה באוכלוסייה ייחודית זו, אך במקביל יש לאפשר עד כמה שניתן טיפול רציף ואיכותי במחלת הסרטן המהווה את הגורם העיקרי לתמותה.

תיאור בבית החולים "בני ציון" בחיפה בעת הגל הראשון מראה, כי גם בתנאים של חוסר ידיעה ואף ללא תוספת ניכרת של משאבים או הנחיות לאומיות לטיפול בחולים האונקולוגיים, ניתן טיפול יעיל בסרטן בד בבד עם שמירה על בטיחות המטופלים ואנשי הצוות.

מחבר מכותב: עידו וולף
המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי תל אביב ויצמן 6,תל אביב
דוא"ל: idow@tlvmc.gov.il

ביבליוגרפיה

1. Israeli Cancer Registration, https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/ICR_2020.pdf
2. International Agency for Research on Cancer, WHO https://gco.iarc.fr/today/home
3. *Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H. and Li, S.*, 2020. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*, *21*(3), pp.335-337.
4. *Venkatesulu, B.P., Chandrasekar, V.T., Girdhar, P., Advani, P., Sharma, A., Elumalai, T., Hsieh, C., Elghazawy, H.I., Verma, V. and Krishnan, S.,* 2020. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv*.
5. *Giannakoulis, V.G., Papoutsi, E. and Siempos, I.I.*, 2020. Effect of Cancer on Clinical Outcomes

of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Global Oncology*, *6*, pp.799-808.

6. *Kuderer, N.M., Choueiri, T.K., Shah, D.P., Shyr, Y., Rubinstein, S.M., Rivera, D.R., Shete, S., Hsu, C.Y., Desai, A., de Lima Lopes Jr, G. and Grivas, P.*, 2020. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*.
7. *Lee, L.Y., Cazier, J.B., Starkey, T., Turnbull, C.D., Team, U.C.C.M.P., Kerr, R. and Middleton, G.*, 2020. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet*.
8. *Russell, B., Moss, C., George, G., Santaolalla, A., Cope, A., Papa, S. and Van Hemelrijck, M.*, 2020. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *ecancermedicalscience*, *14*.
9. ESMO. Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic. Accessed August 6, 2020. https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic
10. ASCO. COVID-19 Patient Care Information. Accessed August, 2020. https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19
11. Khoury R, Gorenberg M, Lazri S & al, Treatment of oncology patients during the corona virus era. Harefuah 2020, 159L pp 861-866.
12. *Meyer, R., Levin, G., Hendin, N., & Katorza, E.*, 2020. Impact of the COVID-19 Outbreak on Routine Obstetrical Management. The Israel Medical Association journal: IMAJ, 8(22), 417-422.
13. *Czerninski, R.*, 2020. COVID-19 Crisis and the Opportunities to Advance Telemedicine. The Israel Medical Association journal: IMAJ, *8*(22), 461-462.
14. *Wolf, I., Waissengrin, B. and Pelles, S.*, 2020. Breaking Bad News via Telemedicine: A New Challenge at Times of an Epidemic. The Oncologist, 25(6), p.e879.

כרוניקה

חוקר שנחשף לממריץ על שם פרוינד לקה בטווח רחב של מחלות אוטואימוניות

במאמר בכתב העת **IMAJ**, מנתחים וואטאד וחב' תאונה שבה חוקר נדקר במחט שהכילה ממריץ (אדז'ובנט) מלא על שם פרוינד (**CFA**). תוך הזרקת בעלי חיים בתמיסה שהכילה **CFA** וקולגן של עכבר, החוקר נדקר, וכ־0.15 מ"ל תמיסה חדרו לאצבעו. התקרית פרסמה אמנם בשנת 1975, אך הסיבוכים בעקבותיה נמשכו שנים רבות. התגובה לאחר מספר ימים לדקירה כללה נפיחות, חום, רעד וכאבים בחזה, ולאחר מספר שבועות המטופל אובחן כלוקה בדלקת מפרקים, ולאחר מספר שנים כלוקה בתסמונת סיוגרן, ובתסמונת נוגדת פוספוליפידים. המטופל חווה גם דיכאון, נפילות והתעלפויות, ובנוסף התפרצות מחודשת של נגיף אפשטיין־באר. בערוב ימיו לקה גם באי ספיקת לב ונזקק להשתלת קוצב.

אבחוני המחלות האוטואימוניות נסמכו על מציאת נוגדנים סגוליים האופיניים למחלות השונות. המחברים מייחסים את הופעת המחלות לתגובת מערכת החיסון לממריץ ע"ש פרוינד, תופעה ידועה בשם מחלת אדג'ובנט, והיא מתאימה גם לתסמונת המוכנה **ASJA** שידועה גם בכינוי "מחלת שינפלד", שתאר לראשונה את התסמונת. תסמונת זאת כוללת פרט לתגובה לממריצים גם תגובות לתרכיבים מסוימים, תסמונת הבניין החולה, תסמונת מלחמת המפרץ ועוד. מקרים דומים של הזרקה עצמית התרחשו בעבר ולא זכו לפרסום רשמי וניתוח מדעי. עם זאת, חשוב להדגיש, כי במחקרים ובחיסון של בעלי חיים, קיים סיכון לא רק ממקור של המיקרואורגניזם המוזרק (בעיקר אם הוא זן חי), אלא גם מהממריץ הכלול בתרכיב.

סיכון זה עלול להיות חמור יותר מלקות במחלה זיהומית, הניתנת לרוב לטיפול ומסתיימת בהחלמה, בעוד שהתגובה לממריץ עלולה לגרום לשלל מחלות אוטואימוניות הנמשכות שנים רבות בצד הטיפולים התרופתיים, שסיכויי ההחלמה המוחלטת מהן מוטלים בספק.

(IMAJ 2020;22:393)

איתן ישראלי

חינוך רפואי בימי משבר הקורונה – מחשבות ולקחים, משאבי הוראה קלינית מקוונת

שמואל רייס[1]
תם אקסלרוד[1]
[1]המרכז לחינוך רפואי, הפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ירושלים
[2]שירותי בריאות כללית, בית הספר לבריאות הציבור והפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ירושלים
[3]שירותי בריאות כללית, מחוז חיפה וגליל מערבי

תקציר

מגפת הקורונה היא דוגמה לאירוע בלתי צפוי המשבש את מהלך החיים התקין, ומשפיע רבות על ההכשרה הרפואית של רופאים וצוותים רפואיים. עם פרוץ המגפה, נפסקו הלימודים הקליניים בפקולטות לרפואה בכל הארץ, והלימודים הטרום-קליניים הועברו ללמידה מקוונת בדומה לשאר הלימודים באוניברסיטה. כיוון שמצב דומה מתרחש במרבית מדינות העולם המערבי, מתבקשת חשיבה סדורה על החלטות לגבי מעבר להוראה מקוונת, בעיקר קלינית – עקרונות, מטרות ויישום, תוך התייחסות למתח בין חובת הטיפול מול חובת שמירה על בריאות המטפל. במאמר זה נציג את הדילמות איתן מתמודדים מוסדות החינוך הרפואי השונים בעולם, ואת דרכי ההתמודדות והניסיון שהצטבר ממצבים דומים – כולל בישראל. נדון בעקרונות הטכנו־פדגוגיים העומדים בלב ההוראה המקוונת, נדגים מהניסיון בארץ ובעולם, נציע מסגרת לדיון מקיף וגיבוש נהלים למצבים המסכנים לומדים בחינוך רפואי, ולבסוף נספק רשימת משאבי הוראה מקוונת להוראה קלינית (רובה חינמית ותוכל לשמש את צוותי החינוך הרפואי).

מילות מפתח: חינוך רפואי; הפקולטה לרפואה; קורונה; הוראה מקוונת; למידה מקוונת.

key words: Medical education; Faculty of Medicine; COVID-19 pandemic; Online education; Online learning.

הערה: ניתן לעיין בנספח אחד של המאמר (רשימת משאבי הוראה מקוונת להוראה קלינית) באתר אונליין של 'הרפואה'.

הקדמה

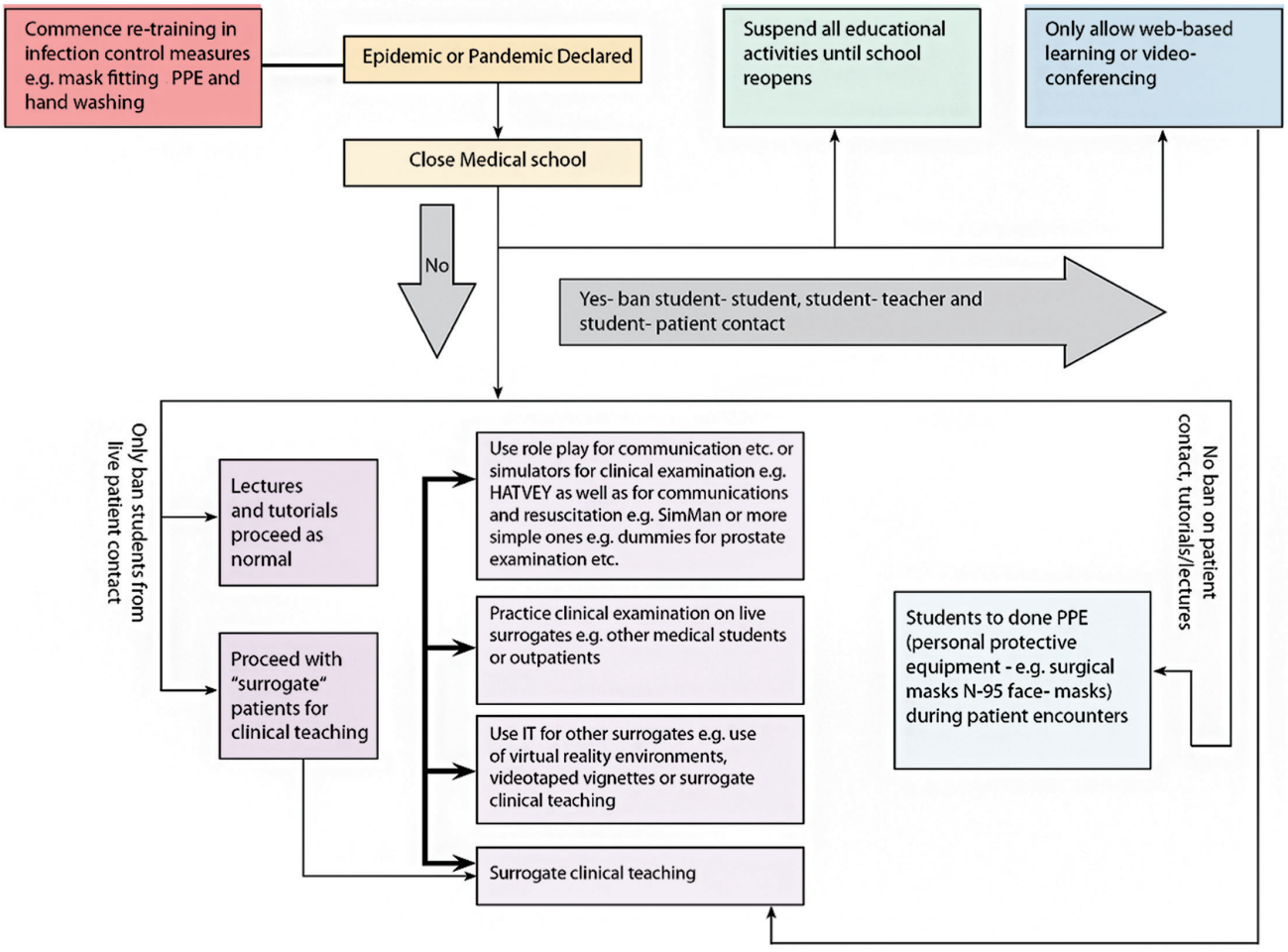
בישראל , כמו במדינות רבות אחרות, אירועים בלתי צפויים משבשים את מהלך החיים התקין וגורמים לעצירת ההתנהלות הרגילה. אירועים שכאלה והפנדמיה הנוכחית עלולים לקטוע את מהלך הלימודים במוסדות ההשכלה הגבוהה, כולל בפקולטות לרפואה, ואת לימודי מקצועות הבריאות האחרים [1–8]. בנוסף יש להם השפעה דרמטית על ההכשרה בהתמחויות ברפואה [10,9]. כך הוחלט על ידי פורום הדיקנים ברפואה בישראל עם פרוץ המגפה, להרחיק את כל הסטודנטים שבסבבים הקליניים ממגע עם מטופלים. את הלימודים הפרה- קליניים כמו שאר הלימודים באוניברסיטה הוחלט להעביר ללמידה מקוונת [11]. צעדים דומים נקטו מרבית מדינות העולם המערבי [12]. במאמר הנוכחי נציג את ניסיונם של מוסדות ומדינות שעמדו בדילמות הנגזרות ממצבים אלו, את ההתלבטויות והפתרונות שמצאו, כולל נהלים אשר גובשו בתחום, ונסכם אותו במטרה לגבש עקרונות מנחים באשר להתמודדות במקומותינו. בנוסף, נתייחס בהרחבה יחסית לחלופות הוראה קלינית בלי מטופלים "חיים".

משברים מסכני סטודנטים למקצועות הבריאות בעבר ובהווה

העולם ידע ב־50 השנים האחרונות (וכמובן גם קודם לכן) מצבים מגוונים שבהם נוצר איום על בריאות התלמידים במקצועות הבריאות. אלו כללו מגפות (לדוגמה סארס, איידס, שפעת העופות והחזירים, אבולה) [5–8]; אסונות טבע [4]; מלחמות ומעשי איבה וטרור [1–4]. בספרות הרפואית נרשם מקום מרכזי למגפת הסארס, אשר גם גבתה קורבנות לא מעטים בקרב אנשי מקצועות הבריאות וחייבה מספר מוקדי מצוינות בחינוך רפואי לקבל החלטות לגבי מיקום הלומדים (הם הורחקו מהקשר עם מטופלים) בהונג קונג, בסינגפור ובטורונטו [5–8]. בישראל התקיים דיון על השפעת מלחמה ומעשי איבה על חינוך רפואי וכך גם בביירות שבלבנון ובבוסניה [1–4].

לא נתקלנו בנהלים בישראל אשר מגדירים את ההתנהלות במצבים המצוינים למעלה ולפי מידע לא פורמלי בכל אירוע התמודד המוסד המעורב, לרוב באיחור מסוים, בדרכו הייחודית. במלחמת לבנון השנייה, לדוגמה, ירדתי עם סטודנטים למקלט בבניין הפקולטה בחיפה,

Fig. 1. Decision tree for utilising different teaching methods during a pandemic or epidemic. [8]
Reproduced with permission



תרשים 1: התרשים עוסק במגפה ומציג שלוש חלופות: סגירת פקולטה לרפואה, הוראה וירטואלית בלבד, והוראה רגילה ללא חשיפה למטפלים חיים. הוא מציע שורה של חלופות להוראה הקלינית. בשונה מהמצב בשנת 2009, ניתן היום להעביר את ההוראה הפרונטלית להוראה מקוונת כפי שנעשה בכל מערך החינוך בישראל במשבר הנוכחי.

באחד מימיה הראשונים של המלחמה, ורק לאחר שנפלו טילים בחניית הפקולטה הופסקו הלימודים - כשבוע לאחר פרוץ המלחמה. ההתנהלות בבאר שבע, לדוגמה, גלשה גם לעיתונות היומית בחילופי האשמות בין הנהלת הפקולטה לרפואה והסטודנטים. כאשר אלה מאשימים את האחרים בפגם ערכי (הסטודנטים לא התייצבו לסבבים קליניים) והאחרים מחזירים בהאשמה של חוסר אספקת בטיחות הולמת וחוסר אמפתיה [13].

הדיון בספרות בהתנהלות במצבים אלו

הדיון בספרות מתחיל לרוב בבדיקת ההתנהלות האתית במצבים אלו ובמתח שבין חובת הטיפול לחובת השמירה על בריאות המטפל ומשפחתו [5-14], נמשך בדיווח על התנהלות מוסדות שונים באירועים המדוברים, מציף לקחים, נהלים ואף תרשימי זרימה להתנהלות עתידית במצבי משבר, ולבסוף מעלה מחשבות, רעיונות ותוכניות רלוונטיות כולל כיצד ניתן למנף את המשבר [5-8].

לקחים מאירועי אסון בעבר

- **קבלת החלטות:** לפי הבנתנו (בהיעדר נתונים ברורים) אין במדינת ישראל או במי מהאוניברסיטאות ובתי הספר למקצועות הבריאות נוהל סדור של התמודדות במצבים המוזכרים. את ההחלטה הנוכחית קיבל פורום הדיקנים ביזמתו ב־15.3.20. האם זו הדרך המיטבית? לדוגמה, ייתכן שכדאי לגבש מדיניות בעתות שבהן הלימודים מתנהלים כסדרם וליישמה בהתאמה לאירוע הספציפי כחלופה סדורה יותר (תרשים 1). תרשים 1 גובש בסינגפור לאחר מגפת סארס ופורסם בשנת 2009 [8]. התרשים עוסק במגפה ומציג שלוש חלופות: סגירת פקולטה לרפואה, הוראה וירטואלית בלבד, והוראה רגילה עם וללא חשיפה למטפלים חיים. הוא מציע שורה של חלופות להוראה הקלינית. בשונה מהמצב בשנת 2009, ניתן היום להעביר את ההוראה

הפרונטלית להוראה מקוונת כפי שנעשה בכל מערך החינוך בישראל במשבר הנוכחי.

- **אתיקה:** חובת הטיפול מול חובת שמירת הבריאות האישית והמשפחתית. דוגמה לכך היא נייר עמדה של לשכת האתיקה של הר"י. למעשה, נייר העמדה אינו נוקט עמדה חד משמעית ומשאיר למצפונו של כל מטפל ולומד מעורב פוטנציאלי את ההחלטה כיצד ינהג [16]. השיקול האתי העיקרי שעמד לפני מקבלי ההחלטות במשבר הנוכחי ומשברי העבר היה מניעת הדבקה של צוות ומטופלים והידבקות של לומדים ומשפחותיהם, כאשר הלומדים אינם עובדים חיוניים של מערכת הבריאות [5-14]. מנייר העמדה והדיווחים השונים עולה חשיבות גיבוש נוהל ככל שאפשר מחד גיסא, וקיום דיון חינוכי ומעשי מתמיד בסוגיה מאידך גיסא. זהו מצב קלסי של קונפליקט בין ערכים שמורכב מאוד לפתור בנוהל חד משמעי.
- **החינוך הרפואי בעולם בפנדמיה הנוכחית:** במרבית המוסדות בעולם המערבי הופסקו הלימודים הקליניים

■ בימי משבר, נדרשת חשיבה סדורה על החלטות לגבי מעבר להוראה מקוונת, בעיקר קלינית. מוצעת מסגרת לדיון מקיף וגיבוש נהלים למצבים המסכנים את הלומדים חינוך רפואי.

■ רצוי לעבור משלב העברת הרצאות מצולמות בלבד בעת משבר המחייב שינוי מיידי , לשלב שבו ממצים חשיבה טכנו-פדגוגית של הוראה מקוונת למקסום יתרונותיה ומזעור חסרונותיה..

■ מוצעת רשימת משאבי הוראה מקוונת להוראה קלינית (רובה חינמית) אשר יכולה לשמש את צוותי החינוך הרפואי

ובוצעה הסטה נרחבת ללמידה מקוונת [17-23]. הוצעו חלופות מגוונות וגם דווחו יוזמות מקומיות ולאומיות כולל של הלומדים עצמם [5-24]. דוגמאות לכך הן התארגנות של הסטודנטים בהרווארד כיצד לתרום (וגם להמשיך בלמידה) בעת הזאת [24], יצירת סבבים של השתתפות סטודנטים ברפואה מרחוק [26] (שהפכה שכיחה יותר בכל העולם וגם בישראל) וקיצור הכשרה כדי לספק כוח אדם רפואי לנוכח המחסור [27]. בישראל, לדוגמה, נמשכת הנוכחות של סטודנטים לסיעוד בשנה הרביעית שלהם בסביבות הקליניות (כדי לא לשבש את בחינות הגמר וההסמכה שלהם) .

- **המשבר כהזדמנות למידה:** בלבנון סברו המרואיינים כי היה מדובר בהזדמנות למידה חיובית [2]. בבלקן מדווח גם כן על "חוויה חיובית" ללומדים [4]. אני סבור שהדיווחים הללו מוגזמים. אף על פי כן, אנו חווים כבר בעצמנו כיצד המשבר הנוכחי הסיט את הלמידה מפרונטלית למקוונת, שינוי שניסינו לבצע מספר שנים בהצלחה חלקית ועכשיו התרחש בבת אחת. כבר בעת כתיבת שורות אלו כבר ברור שההוראה בכל מערכות החינוך הפורמלי עברה שינוי קיצוני שדומה שאין ממנו חזרה. המוסדות השונים נערכים להמשך המצב הנוכחי גם בשנת הלימודים תשפ"א. היכולת לשמר ולו במקצת מרחב חשיבה ליום שאחרי יכולה להתגלות כבעלת ערך מוסף משמעותי [28]. בין המרכיבים שנדרש לשקול כשינוי במערכות ההוראה שלנו כבר ניתן להבחין בהוראה ותרגול מיומנויות למשברים כמו המשבר הנוכחי (כולל ייעוץ למקבלי החלטות והסברה במדיה); בטיפול רפואי מרחוק - כולל אשפוז בית (חשיפה והוראה); בחידושים באבחון וטיפול (האם נדרש כפי שכבר נעשו צעדים ראשונים שכל סטודנט בשנים הקליניות יוכשר להיות חבר צוות הנשמה)?; הוראה קלינית מרחוק וכדומה.
- **מה ניתן ללמוד מניסיונם של אחרים בסוגיות אלו?** Rose מסכם את הלקחים לחינוך רפואי ממשבר הקורונה כך [20]: השתמש בעקרונות מדע השינוי כדי לנבא את ההסתגלות להוראה מקוונת; קיימות הנחיות לתכנון למידה (instructional design) לכל שיטות ההוראה המקוונות; יישום הוראה מקוונת הוא בחלקו פיתוח וחלקו שימוש בתכניות קיימות תוך התאמתן לסביבה המקוונת; הוראה היברידית שכוללת למידה עצמית א־סינכרונית עם דיון קבוצתי מקוון יכולה להיות מיושמת במהירות; יש לעודד יצירת תוכן במשותף על ידי מורים ותלמידים; תן דוגמה להסתגלות מורי מקצועות הבריאות לגישות החינוכיות החדשות; תכנן לקיימות אחרי הפנדמיה. במלים אחרות: המעבר להרצאות מצולמות ומקוונות הוא שלב ראשון שהתאים למשבריות ולצורך לתת מענה מיידי להסטת ההוראה הפרונטלית למקוונת - אך שלב זה בלבד אינו ממצה את היתרונות הגלומים בהוראה מקוונת, ואינו מתמודד עם חסרונותיה. להוראה מקוונת יש פדגוגיה ייחודית המכונה טכנו־פדגוגיה, אשר שימוש נכון בה עשוי למנף את ההוראה המקוונת להשגת מטרות שההוראה הפרונטלית המסורתית לא הצליחה להשיג. אם נגזר עלינו ללמד בסביבה הדיגיטלית, מן הראוי למנף אותה במלואה ולייצר סביבת למידה שלמה המכילה את מגוון היכולות לערב הלומדים בתהליך של למידה פעילה, תוך סינכרון הרצאות (קצרות) עם שאלונים, משימות, קבוצות קטנות, פורומים לדיונים והנגשת חומרי עזר מקוונים (סרטונים, אנימציה וכיו"ב). הוראה מקוונת מעניקה בנוסף הזדמנות להשתמש בהערכה ככלי לקידום הלמידה, כגון משימות עם מרכיב של הערכת עמיתים (peer-assessment). דוגמה מוכרת לטכנו-פדגוגיה היא הקורסים הנרחבים הפתוחים והמקוונים (MOOC-massive Open On-Line course) כמו באתר Coursera [29] או קמפוס הישראלי [30].
- **משאבי הוראה מקוונת ללמידה קלינית:** גם כאן ניתן לצטט את Rose: אלו מתפתחים ללא הרף תוך כדי המשבר וכוללים איחוד הוראה דידקטית לבלוקים מקוונים עד לחזרה ללמידה במחלקות, פיתוח ושימוש במקרים וירטואליים קיימים, שינוי לוח השנה כך שמחלקות שאינן מושפעות באותה מידה מהפנדמיה יקבלו סטודנטים ואלו שמושפעות ידחו את הסבבים בהן, עירוב סטודנטים בסביבת

הטלה-רפואה הפורחת בעת הפנדמיה, מתן קרדיטים להתנסויות שהסטודנטים מתנדבים אליהן בעת הפנדמיה והחלטה מה הן יכולות להחליף בסילבוס עצמו. למשל, בקורס מבוא לבריאות הציבור (רפואה שנה ג' באוניברסיטה העברית) ניתן קרדיט אקדמי לסטודנטיות שיזמו שירות הבאת תרופות למטופלים בסיכון בשלב מוקדם של המגפה, לפני שיוזמות דומות מצד קופות החולים ובתי המרקחת יושמו (https://campaign.huji.ac.il/pillivery): היוזמה היא מקורית של הסטודנטיות, וצוות הקורס עזר לפתח יחד איתן תוספת ראיון חצי מובנה עם המטופלים להם סופקו התרופות כדי ללמוד על פערים ואי שוויון בבריאות (נושא מרכזי בקורס) ועל האתגרים של אוכלוסיות בסיכון בימי הקורונה. המשימה סחפה אחריה סטודנטים רבים נוספים מהכיתה, וכל אחד הגיש עבודה מסכמת ודו"ח רפלקטיבי, ובתמורה קיבל פטור מהמבחן הסופי בקורס (מהווה מחצית מהציון הסופי בקורס). דוגמה זו מביאה לידי ביטוי שני מרכיבים חשובים: א. שילוב הלומדים בתהליך הלמידה תוך התנסות אישית; ב. פיזור הציון הסופי על פני מספר משימות לאורך הקורס (בחנים, לומדות, מבחן או משימה מחליפת מבחן); כך שמתאפשרת גמישות וגיוון באמצעי ההוראה וההערכה (ר' רשימה של משאבי הוראה מקוונת להוראה קלינית שריכזנו בנספח 1 – מתפרסם באתר אונליין).

הצעת מסגרת לדיון מקיף וגיבוש נוהל למצבים מסכני לומדים בחינוך רפואי

1. ההחלטה לגבי מידת החשיפה של לומדים לסיכון, מן הראוי שתתבסס על הערכת מצב לגבי האיזון בין התרומה לבריאות מטופלים, התרומה החינוכית וחומרת הסיכון. חשוב לגבש קריטריונים ברורים ככל האפשר ושקופים לגבי באיזו עצימות של סיכון מבצעים שינוי בתוכנית הלימודים ומתי מחזירים אותה בהדרגה או באחת לשגרה.
2. בכל החלטה על חשיפה לסיכון ובכל שלב התפתחותי, יש לנקוט בכל הצעדים המתבקשים להגנה על הלומדים.
3. אם הוחלט להרחיק סטודנטים בשנים הקליניות מחשיפה לסיכון, יש לבצע הערכת מצב לגבי חלופות לתרומה בעלת ערך מוסף לבריאות מטופלים ורווחתם, יחד עם משמעות להכשרה (ובעיקר למיומנויות הבסיס: מודעות לבריאות הציבור, תקשורת, זולתנות, אתיקה ומוסר וכיו"ב). לדוגמה: לקיחת דגימות בעידן הקורונה, איוש עמדות בדיקה בתנועת אזרחים מוגבלת (שדות תעופה, כניסה למתחמים ציבוריים שבה מתשאלים אזרחים או לוקחים מהם חום, צוות קשר עם קשישים בבידוד), איוש עמדות תמיכה ברפואה מרחוק, סיוע לקשר עם מטופלים שהתערבויות בהם נדחות בגלל תיעדוף בתוך המערכת וכיו"ב. לפי תחום החלופה יש להבטיח מיגון ותמורה (אקדמית ושכר) מקובלת.
4. יש למקסם את ההוראה מרחוק ובתמיכה טכנולוגית כדלקמן:
   - הרצאות והעברת מידע יועברו לתווך המקוון.
   - הוראה בקבוצות קטנות: ניתנת לביצוע בתמיכה טכנולוגית.
   - הוראה מלווה בתרגול בקבוצות קטנות או יחידנית, לדוגמה, הוראת תקשורת, הוראת פרוצדורות. ניתנת לביצוע חלקי בתמיכה טכנולוגית ובסימולציה.
5. **בחינות – בחינות בכתב:** תתבצענה באופן מקוון. תתבצע הסטה מושכלת של הערכה לתוך ההוראה המקוונת ותגבור הערכה פורמטיבית אינטגרטיבית להוראה. זה גם הזמן להסיט בחינות בדידות לבחינות אינטגרטיביות. בחינות תפקוד (OSCE) - יש לבחון ולנסות חלופות טכנולוגיות שמוצעות כיום ברשת [22]. ניתן גם לאפשר הכרה בפעילות (ואולי דיווח אקדמי ורפלקטיבי עליהן מסעיף 4) כחלופות בחינה.
6. **יש לכלול בתכנית הלימודים בזמן רגיל למידה על מצבי הסיכון האפשריים:** כולל תרגול והכנה לשינויים שהם עלולים להשית על הלמידה.
7. **רצוי לשמור מרחב מנטלי פנוי ככל האפשר לחשיבה על היום שאחרי החשיפה לסיכון וההשלכות של השינויים והחידושים הפוטנציאליים שהמשבר מציף:** לדוגמה, במשבר הנוכחי: טיפול מרחוק (בקהילה ובמערכת האשפוזית) כחלופה לטיפול פנים אל פנים; חידושי אבחון וטיפול; אשפוז וטיפול בית; למידה והערכה מרחוק ולמידה והערכה קלינית מרחוק ולבסוף ההשלכות על חמלה, אמפתיה וטיפול בסוף החיים של המשבר.
8. **הסטודנטים מוזמנים ללוות את ההתרחשות הלימודית הגלובלית בזמן אמת:** כיצד הקהילה הרפואית הבינלאומית זיהתה מחלה חדשה לפני כשנה, למדה את אפיוניה וממשיכה ללמוד אותם גלובלית ומקומית בזמן אמת ובמהירות שיא, תוך בעיקר למידה דיגיטלית וכיצד היא מיישמת את הידע הנרכש בתנועה לפרקטיקה בבתי חולים ובקהילה ולמדיניות בריאות ציבור לאומית וגלובלית

לסיכום

לפנינו פריסה רחבה של מידע, משאבים, סוגיות וחלופות בהתמודדות איתן. אנו מקווים שמאמר זה יוכל לשמש כבסיס לדיון ומשאב באשר לנוהל אפשרי לבתי הספר לעובדי בריאות (ואולי גם מעבר לה), כמשאב לחלופות הוראה בעת אי יכולת לחזור למוסדות ההוראה והטיפול, וכבסיס לחשיבה נוספת על התנהלותנו בטווח הקצר, הבינוני והארוך.

מחבר מכותב: שמואל רייס
מנהל אקדמי, המרכז לחינוך רפואי, הפקולטה לרפואה,
האוניברסיטה העברית בירושלים
טלפון: 02-6758117
פקס: 02-6758118
דוא"ל: shmuelre@ekmd.huji.ac.il

ביבליוגרפיה

1. *Abramovitch H*. Making war a part of medical education. Isr Med Assoc J. 2013 Mar;15(3):174-5. PubMed PMID: 23662382.
2. *Batley NJ, Makhoul J, Latif SA*. War as a positive medical educational experience. Med Educ. 2008 Dec;42(12):1166-71. doi: 10.1111/j.1365-2923.2008.03228.x. PubMed PMID: 19120946.
3. *Madsen AM, Pope R, Samuels A, Margolis CZ*. Foreign students' experience during a time of war. Isr Med Assoc J. 2013 Mar;15(3):143-7. PubMed PMID: 23662375.
4. *Mclean M, Jha V, Sandars J*. Professionalism under fire: Conflict, war and epidemics. Med Teach. 2015;37(9):831-6. doi: 10.3109/0142159X.2015.1044951. Epub 2015 Jun 1.
5 *Ho MS*. I think I got "That Disease": an interview with a medical student who had recovered from SARS in Guangzhou, China. Public Health. 2006 Jan;120(1):6-7. Epub 2005 Nov 17. PubMed PMID: 16297944.
6. *Wong TW, Lee CK, Tam W*, & al, Cluster of SARS among medical students exposed to single patient, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):269-276. doi:10.3201/eid1002.030452
7. *Liang ZC, Ooi SBS, Wang W*. Pandemics and Their Impact on Medical Training:Lessons From Singapore. Acad Med. 2020 Apr 17. doi: 10.1097/ACM.0000000000003441. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32304387.
8 .*Lim EC, Oh VM, Koh DR, Seet RC*. The challenges of "continuing medical education" in a pandemic era. Ann Acad Med Singapore. 2009 Aug;38(8):724-6. PubMed PMID: 19736579.
9. *Tomlinson SB, Hendricks BK, Cohen-Gadol AA*. Editorial. Innovations in neurosurgical education during the COVID-19 pandemic: is it time to reexamine our neurosurgical training models? J Neurosurg. 2020 Apr 17:1-2. doi: 10.3171/2020.4.JNS201012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32302991; PubMedCentral PMCID: PMC7164321.
10. *Kogan M, Klein SE, Hannon CP, Nolte MT*. Orthopaedic Education During the COVID-19 Pandemic. J Am Acad Orthop Surg. 2020 Apr 8. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00292. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32282439.
11 https://news.walla.co.il/item/3346027accessed June 23 2020
12. https://www.aamc.org/news-insights/press-releases/important-guidance-medical-students-clinical-rotations-during-coronavirus-covid-19-outbreak accessed June 21 2020
13. https://www.ynet.co.il/articles/0,7340,L-4309728,00.html accessed June 23 2020
15. *Dwyer J, Tsai D F-C*. Developing the duty to treat: HIV, SARS, and the next epidemic .J. Med. Ethics 2008;34;7-10 . doi:10.1136/jme.2006.018978
16. *Milikovsky DZ, Ben Yona R, Akselrod D, Glick SM, Jotkowitz A*. Willingness to treat infectious diseases: what do students think?. *J Med Ethics*. 2013;39(1):22-26. doi:10.1136/medethics-2012-100509
17. IMA ethics. www.ima.org.il
18. *Pather N, Blyth P, Chapman JA, Dayal MR, Flack NAMS, Fogg QA, Green RA, Hulme AK, Johnson IP, Meyer AJ, Morley JW, Shortland PJ, Štrkalj G, Štrkalj M, Valter K, Webb AL, Woodley SJ, Lazarus MD*. Forced Disruption of Anatomy Education in Australia and New Zealand: An Acute Response to the Covid-19 Pandemic. Anat Sci Educ. 2020 Apr 18. doi: 10.1002/ase.1968. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32306555.
19: *Almarzooq Z, Lopes M, Kochar A*. Virtual Learning during the COVID-19 Pandemic: A Disruptive Technology in Graduate Medical Education. J Am Coll Cardiol. 2020 Apr 9. pii: S0735-1097(20)34917-2. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.015. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32304797; PubMed Central PMCID: PMC7159871.
20. *Rose S*. Medical Student Education in the Time of COVID-19. JAMA. 2020 Mar 31. doi: 10.1001/jama.2020.5227. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32232420.
21. *Ahmed H, Allaf M, Elghazaly H*. COVID-19 and medical education. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30226-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30226-7.[Epub ahead of print] Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Mar 27;:. PubMed PMID: 32213335.
22. *Sandars J, Correia R, Dankbaar M, de Jong P, Goh P, Hege I, Masters K, Oh S, Patel R, Premkumar K, Webb A, Pusic M,* Twelve tips for rapidly migrating to online learning during the COVID-19 pandemic MedEdPublish https://doi.org/10.15694/mep.2020.000082.1
23. *Mian and Khan* .Medical education during pandemics: a UK perspective .BMC Medicine (2020) 18:100 https://doi.org/10.1186/s12916-020-01577-y
24. *Soled D, Goel S, Barry D, Erfani P, Joseph N, Kochis M, Uppal N, Velasquez D, Vora K, Scott KW*. Medical Student Mobilization During A Crisis: Lessons From A COVID-19 Medical Student Response Team. Acad Med. 2020 Apr 8. doi: 10.1097/ACM.0000000000003401. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32282373.
25. *Theoret C, Ming X*. Our Education, Our Concerns: Medical Student Education Impact due to COVID-19. Med Educ. 2020 Apr 20. doi: 10.1111/medu.14181. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32310318
26. *Rasmussen S, Sperling P,*

Poulsen MS, Emmersen J, Andersen S. Medical students for health-care staff shortages during the COVID-19 pandemic. Lancet. 2020 Apr pii: S0140-6736(20)30923-5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30923-5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32334649.

27. *Hall AK, Nousiainen MT, Campisi P*, & al, Training disrupted: Practical tips for supporting competency-based medical education during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 25]. *Med Teach*. 2020;1-6. doi:10.1080/014215 9X.2020.1766669

28. *Kachra R, Brown A*, The new normal: Medical education during and beyond the COVID-19 pandemic .Published ahead of issue: Canadian Medical Education Journal May 15, 2020 CMEJ 2020 Available at http://www.cmej.ca

29. https://www.coursera.org/?ranMID=40328&ranEAID=TnL5HPStwNw&ranSiteID=TnL5HPStwNw-IxQTlR4mlmGkbkBJkBoPPQ&siteID=TnL5HPStwNwIxQTlR4mlmGkbkBJkBoPPQ&utm_content=10&utm_medium=partners&utm_source=linkshare&utm_campaign=TnL5HPStwNw accessed July 8 2020.

30. https://campus.gov.il/ accessed July 8 2020.

כרוניקה

בטיחות ואימונגניות של תרכיב נגד קורונה תוצרת חברת אסטרה זנקה

חברת אסטרה זנקה דיווחה על תוצאות ניסוי בשלב 2/3 בתרכיב שפתחה נגד נגיף הקורונה החדש. התרכיב מבוסס על נגיף אדנו של שימפנזה ומכיל אנטיגן של חלבון ספייק של נגיף הקורונה. כתרכיב הבקרה שימש תרכיב מאושר נגד 4 זנים של חיידק המנינגוקוקס (MenACWY).

המתנדבים בניסוי השתייכו לשלוש קבוצות גיל, 18–55, 56–69 ומעל גיל 70. הזרקת התרכיב נעשתה לשריר בכמות של 6.5 – 2.2 – 1010 חלקיקי נגיף, במינון אחד או מינון שני לאחר 28 יום. תופעות שליליות נצפו מעט יותר בקבוצת תרכיב הקורונה מאשר בקבוצת תרכיב הבקרה, והתבטאו בעיקר בכאב במקום ההזרקה, בחום נמוך, בכאבי ראש ושרירים. התופעות הללו התבטאו יותר בקבוצות הגיל הצעיר מאשר בבני מעל 65 שנה. בקרב הקבוצות שקבלו שתי מנות תרכיב, תגובת נוגדנים מטיפוס IgG נגד חלבון ספייק הייתה דומה בקרב שלוש קבוצות הגיל ונרשמו ערכים של 20713, 16170 ו- 17561 AU/ml בהתאמה לפי גיל עולה.

תגובת נוגדנים מנטרלים אף היא הייתה דומה בשלש הקבוצות, כאשר הערכים החציוניים ביום 42 לאחר המנה התקנית, היו 193, 144 ו-161 לפי גיל עולה. בקרב מקבלי זריקה שניה, לאחר 14 יום 99% הגיבו ביצירת נוגדנם מנטרלים. תגובת תאי T אובחנה ביום 14 לאחר זריקה אחת, בערכים של 1187, 797, ו-977 תאים יוצרי מושבה (SFC) למיליון תאים מונונוקלארים בדם היקפי.

מסקנת החוקרים מתוך ממצאי הניסוי היא, שתרכיב החברה המכונה ChAdOx1 nCoV-19 , נסבל טוב יותר בקרב מבוגרים מאד לעומת מבוגרים צעירים, ובעל אימונגניות דומה בכל טווח הגילים לאחר זריקת דחף.

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32466-1/fulltext

איתן ישראלי