

מחלת נגיף קורונה 2019 - COVID-19

דבר העורך

כעמיתים, כולנו חווים את המגיפה המוטרדת על ידי נגיף ה-COVID-19. גיליון 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 בהתמודדות 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" [10,11].

נציין מדד נוסף: Soluble CD163 (sCD163) - מדד בדם הניתן לבדיקה בערכה מסחרית ויכול להעיד על שפעול של מאקרופאגים [10,11]. 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]. הצעת לי טיפול: IVIG, כפי שעשינו ב-cAPS, שבה הופחת שיעור התמותה מ-15% ל-50% [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).