

לחיות עם משבר מתמשך – תובנות מנגיף הקורונה (SARS-CoV2)

תקציר

במאמר זה, אנו מבקשים לתמצת את המידע הקיים ומדווחים על פרסומים שונים מתקופת התפרצות נגיף הקורונה בעולם (SARS-CoV2).

רועי ברנע¹

יוסי ווייס²

יהושע שמר³

¹מכון אסותא לחקר שירותי בריאות

²אוניברסיטת אריאל ומכון אסותא לחקר

שירותי בריאות

³אסותא מרכזים רפואיים, הפקולטה לרפואה

סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח: נגיף קורונה; מגפה.

key words: SARS-CoV2; Epidemy.

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

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

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 לעוורות 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 טיפית 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.

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 ומעורר 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 קוריא, 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

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 הנבדקים חווים מחלה קלה בלבד.

חסינות עדר

בהיעדר טיפול וחסון למחלה, קיימות עדויות שלפיהן חיסון עדר הוא המפתח להתמודדות עם המחלה. מיד עם התפרצות הנגיף בשטח, 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 אסטר-זנקה (בשילוב עם אוניברסיטת אוקספורד). שתי החברות סיימו בהצלחה את השלבים הראשון והשני בניסוי הקליני, והציגו נתונים שלפיהם החיסון בטוח וגם יעיל ביצירת נוגדנים [29,30]. החיסון של אוקספורד

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 בשטח. בשל היעדר תסמינים בקרב מעל למחצית מהנבדקים, 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 "חיסונית 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

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

מבוסס על נגיף אדנו מהונדס (hAd0x1 n Cov-19) 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%.

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,

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 Worldometer, אתר
11. מרכז המחקר והמידע, כנסת ישראל. מספר הנפטרים ומתוכם מספר הנפטרים מקורונה בישראל, אנגליה, גרמניה וארה"ב. <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;22(7):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 D, ב-59% רמה מספקת והיתר גבוהה. 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 הויטמין. השיעור החזוי של חולי קורונה היה 21% בקבוצה עם רמת ויטמין נמוכה לעומת 12% בקבוצה בעלת רמה מעל הסף שנקבע. החוקרים סוברים כי גיל 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 מעבב 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 בנסיוב של חולי הסרטן מושפעות על ידי הטיפול האימונותרפי ולא כתוצאה מצריכת קנאביס. 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