

נגיף קורונה (COVID-19): סוגי דם, נוגדנים ופלסמה ממחלימים – סקירה עדכנית

תקציר

מסוף שנת 2019 הקהילה הרפואית בעולם מתמודדת עם מחלה הקרויה Corona Virus Disease (COVID-19) שנגרמת על ידי נגיף ה־SARS CoV-2. הנגיף עובר מאדם לאדם בעיקר באמצעות נתיז נשימתי, גורם לתסמינים שונים ומגוונים, ועיקר התחלואה הקשה והתמותה מופיעה בקרב אוכלוסיות בסיכון.

מחקרים בעולם הראו שקיים ייצוג יתר של בעלי סוג דם A בקרב חולי קורונה וסיכון מוגבר שלהם לסבול מאי ספיקה נשימתית לעומת אפקט מגן לבעלי סוג דם O. בין הטיפולים המקובלים למחלה נמנה גם מתן עירוויי פלסמה. בישראל הקים משרד הבריאות פרויקט לאומי של איסוף פלסמה בתהליכי פריזס ממחלימים בשירותי הדם של מד"א, ואישור הטיפולים, במסגרת ניסוי קליני או כטיפול חמלה, על ידי ועדת מומחים במשרד הבריאות והצט"מ. עד למועד כתיבת הסקירה טופלו בארץ כ־3,300 חולים, שקיבלו כ־6,600 מנות פלסמה (שתי מנות לכל חולה). ניתוח ראשוני של נתוני 49 מהם העלה שיפור ב־49% מהחולים, ונמצאה חשיבות לרמת הנוגדנים במנות שקיבלו.

מנות הפלסמה נתרמו על ידי 4,800 תורמים מתנדבים, שב־72.2% מהם נמצאו נוגדנים בבדיקות סרולוגיות, אך נצפתה ירידה של 16.5%/חודש ברמת הנוגדנים בתרומות פלסמה חוזרות. בניגוד למחקרים שפורסמו בעולם, בארץ לא נמצאה שכיחות יתר של סוג דם A בין התורמים המחלימים לעומת אוכלוסיית תורמי הדם.

למרות שיעור גבוה של מחוסנים באוכלוסיית ישראל, עדיין טיפול בפלסמה ממחלימים מהווה אמצעי זמין לחולי COVID-19 מאושפזים עם מחלה בינונית או קשה. הפלסמה משמשת גם כמקור לייצור גלובלין עשיר בנוגדנים לטיפול בחולי קורונה או להכנת תכשיר לחיסון סביל מונע לאוכלוסיות בסיכון שלא התחסנה בחיסון אקטיבי מסיבה כלשהי.

- ¹ מרינה איזק
- ² ורד יהלום
- ³ יסמין מאור
- ⁴ אורן צמחוני
- ⁵ דניאל כהן
- ⁶ יעקב חן
- ⁷ אילת שנער

- ¹ שירותי הדם של מד"א בישראל
- ² שירותי הדם ואפרזיס במרכז רפואי רבין
- ³ היחידה למחלות זיהומיות במרכז רפואי וולפסון, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב
- ⁴ המחלקה למחלות זיהומיות מרכז רפואי קפלן
- ⁵ בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- ⁶ חטיבת הרפואה במשרד הבריאות וחיל הרפואה, צה"ל, רמת גן
- ⁷ הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

מילות מפתח: קורונה; פלסמפריזיס; טיפול בעירוויי פלסמה; בבדיקות סרולוגיות; חיסון סביל.

key words: COVID-19; Convalescent plasma; Passive immunization; Serological tests.

הקדמה

החל מדצמבר 2019 מתמודדת הקהילה הרפואית בעולם במחלה שקרויה Corona Virus Disease (COVID-19) שנגרמת על ידי נגיף ה־SARS CoV-2 [1]. הנגיף עובר מאדם לאדם בעיקר באמצעות נתיז נשימתי [2,3]. תסמיני המחלה הראשוניים דומים לתסמיני שפעת, וכוללים חום, שיעול ובעיות בדרכי הנשימה שמופיעים לרוב תוך 0-14 ימים (ממוצע 5-6 ימים) ממועד החשיפה [4]. בקרב 1%-10% מהחולים המחלה עלולה להוביל לדלקת ריאות קשה, לתסמונת מצוקה נשימתית חדה, לאי ספיקה נשימתית, לאי ספיקת כליות ואף למוות [5].

נכון למועד כתיבת סיכום זה (תחילת מרץ 2021) דווח בעולם על יותר מ־118 מיליון שנדבקו בנגיף, ועל 2,644,877 אנשים שנפטרו מהמחלה. מרבית החולים, בעולם וגם בישראל, סבלו ממחלות רקע שונות [6,7].

נגיף קורונה וסוגי דם

התיאורים הראשוניים של ייצוג יתר של סוג דם A בחולי קורונה [8], כמו גם דיווחים על מחלה קשה יותר בקרב חולים שסוג דמם אינו O, קיבלו חיזוק מעבודה שפורסמה לאחרונה ב־NEJM [9] שכללה 1,610 מטופלים משבעה בתי חולים מאיטליה ומספרד תוך השוואה לקבוצת בקרה.

הקודמות. בישראל נעשה שימוש בפלסמה ממחלימים כטיפול באבעבועות רוח [15], ולטובת הפקת גאמא-גלובולין לטיפול בקדחת הנילוס המערבי [16] לכך יש להוסיף דיווחים על טיפולים ב-CCP בסין [17-20] ודיווח מארה"ב ב-18.6.2020 על בטיחות הטיפול בעירוי פלסמה בקרב 5,000 חולי קורונה מאושפזים [21].

בחודשים האחרונים פורסמו תוצאות של מחקרים אקראיים, חלקם הראו יעילות מתן פלסמה ממחלימים כאשר מנות CCP שעורו היו עשירות בנוגדנים כנגד נגיף קורונה וניתנו מוקדם במהלך המחלה.

מהשפעה חיובית של CCP על התחלואה והתמונה ניתן להסביר על-ידי דיכוי המוקדם של הווירמיה על ידי הנוגדנים לנגיף, אך ייתכן שבנוסף מתקיימת הפעלת מנגנונים של רעלניות (ציטוטוקסיות) תאית תלוית-נוגדנים (antibody-dependent cellular cytotoxicity), שפעול המשלים ופגוציטוזה, התקשרות נוגדנים שאינם מנטרלים לפתוגן ושינוי מנגנוני התגובה הדלקתית משנית לנוגדנים [22].

הפרויקט הלאומי לאיסוף פלסמה ממחלימים וטיפול בחולי קורונה

פרוטוקול הטיפול: במקביל לאישור ה-FDA לאיסוף פלסמה ממחלימים למטרת טיפול בחולים ביום 24.3.2020 [23], הקים משרד הבריאות ועדת היגוי וצוות מומחים שאחראים לבניית מאגר לאומי של מנות פלסמה שיוותרו ממחלימים על ידי שירותי הדם של מד"א ולקביעת הפרוטוקול מחקרי (הפרוטוקול המחקרי לטיפול בחולי קורונה <https://www.health.gov.il/hozer/>) (mr-179101620).

הקריטריונים למתן פלסמה לחולים כוללים:

- הוכחה למחלה פעילה על ידי בדיקת PCR חיובית ל-SARS-CoV-2;
- חולה עם מחלה בינונית או קשה עם לפחות אחד מקריטריונים הנוספים: ריווי באוויר חדר פחות מ-94%, תסנינים ריאתיים דו צדדים חדשים התופסים לפחות 50% משדות הריאה, או הנשמה.
- כמו כן, הסכמה לטיפול והוראה רפואית של רופא מומחה בגיליון החולה, לאחר שווידא התאמה למדדים שנקבעו. הטיפול ניתן בעירוי של שתי מנות CCP, כל אחת כ-200 מ"ל, בהפרש של 24 שעות בין מנה למנה. נקבע כי רופאים המעוניינים לתת טיפול בפלסמה למטופלים שבאחריותם יעבירו בקשה לצוות המומחים במשרד הבריאות, ולאחר קבלת אישורם יספקו שירותי הדם של מד"א את מנות הפלסמה הנדרשות, על פי דרישה שתגיע מבנק הדם של בית החולים שבו ניתן הטיפול.
- בנוסף הוחלט, כי מיד עם אגירת כמות מספקת של מנות CCP, יועד חלקן לייצור תכשיר גאמא-גלובולין עשיר בנוגדנים היפראימוני (CIG-Corona Immune Globulin) במעבדות חברת קמהדע עמה חתם משרד

במחקר נמצא מתאם עם רצף המצוי בגן ל-ABO (9q34.2) וסיכון מוגבר (OR 1.45; 95% CI) לבעלי סוג דם A לסבול מאי ספיקה נשימתית לעומת השפעה מגנה לבעלי סוג דם O. גורמים ביולוגיים שיכולים להסביר קשר זה כוללים הפרעה של הנוגדנים anti-A לקישור של הנגיף לקולטן ACE, נטרול של הנגיף על ידי נוגדנים מנטרלים (ידוע שרמת הנוגדנים anti-A גבוהה יותר בבעלי סוג דם O), הבדלים ברמות וייצוב מולטימרים של Von Willebrand Factor (vWF) וסיבות ביולוגיות נוספות שטרם אופיינו.

נגיף קורונה בישראל

נכון למועד כתיבת הסקירה (תחילת מרץ 2021), זוהו בישראל 812,823 בני אדם כחיוביים לנגיף בבדיקות RT-PCR שמבוצעות על דגימות שנלקחו מהאף ומהלוע של הנבדקים, מהם 5,955 נפטרו. מאפייני מעבדה מזהים אצל חלק ניכר מהחולים הם ירידה בלימפוציטים, עלייה ב-C-reactive protein (CRP) ו-creatinine (CPK) phosphokinase ועלייה בפריטין [10-12]. בנוסף לטיפול התומך הסטנדרטי והמתקדם שמוענק לחולים הבינוניים וקשים, במחלקות קורונה שנפתחו לצורך כך במספר בתי חולים בארץ, נעשה שימוש במספר רב של תרופות [13], כולן על בסיס ניסויי, כגון תכשירים נוגדי נגיפים שונים (כגון Remdesivir, Lopinavir/ritonavir), תרופות כנגד מלריה (Hydroxychloroquin), בשילוב עם Azythromycin, תכשירים כנגד ציטוקינים כגון סטרואידים ואנטי-IL-6 (Tocilizumab) [13].

■ רב הנסתר על הגלוי בהבנת המחלה הנגרמת מנגיף קורונה מבחינת דרכי ההדבקה וזיהוי המטופלים המפתחים מחלה קשה.

■ הטיפול במתן עירוי פלסמה ממחלימים שמכילה נוגדנים כנגד הנגיף אפשרי, זמין ונראה יעיל אם כי המחקרים הראו שתוצאות טובות הושגו רק בחולים שקבלו פלסמה עשירה בנוגדנים ובשלבם מוקדמים של המחלה.

■ לייצור תכשיר גאמא-גלובולין ממנות הפלסמה ממחלימים יש חשיבות רבה כהכנת אמצעי טיפולי ולשימוש כ"חיסון פסיבי מונע" לאוכלוסיות בסיכון. חיסונים אקטיביים שיפרו באופן משמעותי את התחלואה של המחוסנים אך לפנינו דרך ארוכה למיגור המגפה, לכן בינתיים יש צורך בחיסון פסיבי.

השימוש במנות פלסמה שנאספו ממי שהחלימו ממחלת הקורונה, המכונות בספרות לחולי קורונה מתבסס על העברת נוגדנים כנגד הנגיף שנוצרו בגופם של המחלימים, ולקוח מניסיון עבר רב-שנים של טיפול באמצעי זה במספר מחלות כגון שפעת, H1N1 [14] אבולה, והתפרצויות ה-SARS וה-MERS

מנטרלים על ידי חוקרים מהמכון הביולוגי בנס ציונה.

תוצאות

התרמות פלסמה: עד מועד כתיבת הסקירה בוצעו 6 כ־6,600 תהליכי אפרזיס במכשירי MCS + (המונטיקס, ארה"ב) על יותר מ־4,800 מחלימים מתנדבים. 1,008 מהם תרמו פעמיים או יותר, בהפרש של 17 ימים במוצע בין התרומה הראשונה לשנייה, ובהפרש של 31 ימים בין התרומות הבאות. שיעור של 82% מהתורמים הם גברים, והגיל הממוצע הוא 32.6 (17-71) שנים. שיעור של כ־96% מהם דיווחו על מהלך של מחלה קלה או שהיו אי תסמיניים ורק 4% הגדירו את חומרת מחלתם כ"בינונית".

רמות הנוגדנים: ב־72.2% מהתרומות נמצאה עדות לנוכחות נוגדנים מסוג IgG כנגד חלבון Nucleocapsid של הנגיף קורונה, וב־27.8% רמת הנוגדנים הייתה מתחת לסף הבדיקה (CO). נמצאה התאמה טובה בין שתי השיטות ששימשו לבדיקת הנוגדנים מסוג IgG: שיטת ELISA (EUROIMMUN) ושיטת Chemiluminescent Assay של חברת ABBOTT (Kappa =0.65).

בהשוואה שבוצעה אחרי המרות לוגריתמיות, נמצאה התאמה טובה מאוד בין תוצאות אליזה לנוגדני IgG בערכת EUROIMMUN לבין מבחן נוגדני מנטרלים (Pearson r=0.85, p<0.001) בתרומות שעליהן בוצעה הבדיקה. נצפתה ירידה של 16.5%/חודש ברמת הנוגדנים מול רמת הסף בין התרומה הראשונה לתרומה הבאה. בין 4,800 תורמים מחלימים שתרמו פלסמה במהלך 11 חודשים האחרונים, 3792 תרמו מפעם אחת, 655 תרמו פעמיים ו־353 תרמו 3 פעמים או יותר.

סוגי דם: התפלגות סוגי דם של התורמים מחלימים הייתה דומה מאוד להתפלגות סוגי דם באוכלוסיית תורמי דם בארץ (טבלה 1) בניגוד למה שתואר בקרב חולים מסין, איטליה וספרד [8,9].

הטיפול בחולים: נכון למועד כתיבת הסקירה סופקו כ־6,600 מנות פלסמה לכ־3,300 חולים בארץ בתשע־עשר בתי חולים, שכולם, למעט שניים, עושים זאת כחלק מהפרויקט הלאומי, במסגרת מחקר קליני שאושר על ידי ועדות האתיקה בבתי החולים השונים ובמשרד הבריאות (0083-20-WOMC). כשליש מהם קיבלו את עירווי הפלסמה כטיפול חמלה. למרות שהפרוטוקול חייב מתן שתי מנות פלסמה לכל חולה, בהפרש של 24 שעות ביניהן, כ־30 חולים קיבלו רק מנה אחת ועשרים וחמישה חולים קיבלו ארבע מנות כל אחד. מניתוח התוצאות בקרב 49 החולים הראשונים [24] עולה, כי ב־49% מהם נצפה שיפור על פי מדדי המחקר, כגון שיפור במצב הקליני, גמילה מהנשמה או התאוששות מהמחלה כולל שחרור ממוסד הרפואי, וכן נמצא שיש חשיבות לרמת הנוגדנים במנות הפלסמה שקיבלו (שמתקבלת כאמור לא כערך כמותי מדיד אלא כערך מעל ה־CO).

לסיכום

שנה לאחר הכרזה של ארגון הבריאות העולמי על

טבלה 1: השוואה בין שכיחות סוגי דם באוכלוסיית תורמי דם בישראל ובאוכלוסיית תורמי פלסמה מחלימים מקורונה

סוג דם	O	A	B	AB
*תורמי דם בארץ, %	35	38	19	8
*תורמי פלסמה – מחלימים, %	34	39	18	9

*מאגרי מידע ממוחשבים של שירותי דם מגן דוד אדום 2018-2020

הבריאות הסכם שכולל גם ביצוע מחקר קליני להוכחת יעילות התכשיר. המדדים לקבלת המחלימים כתורמי הפלסמה מתבססים על הנחיות משרד הבריאות לקביעת מעמד של "מחלים" (הוראת מנהל לפי סעיף 20 [1] לפקודת בריאות העם 1940 - הגדרת מחלים <https://www.health.gov.il/Subjects/disease/corona/Documents/bz-259818720.pdf>) (בחלוף 14 יום מבדיקת המטוש השלילית האחרונה או מקבלת מכתב שחרור מרופא המטפל, המחלימים יכולים לתרום פלסמה (או לתרום דם מלא בחלוף 28 יום מההחלמה). בנוסף, התורמים חייבים לעמוד בכל שאר דרישות ההתאמה לתרומת דם או פלסמה - על פי נוהל משרד הבריאות (נהלים להפעלת בנקי דם ומתן עירוי דם חוזר משהב"ר 69/2002).

עם קבלת אישור מהמחלימים מועברים פרטיהם ממשרד הבריאות לשירותי הדם של מד"א. לאחר השלמת תשאול רפואי ובכפוף לזמינות מכשירי הפרזיס, הם מוזמנים לתרום פלסמה במרכז שירותי הדם ברמת גן, ובחדרי התרומות הדם בתחנות מד"א בירושלים, טבריה ובחיפה.

איסוף מנות הפלסמה נעשה בשיטת האפרזיס - המאפשרת איסוף של פלסמה בלבד, והחזרת שאר מרכיבי הדם לתורם במהלך התרומה. באופן כזה ניתן לאסוף עד 600 מ"ל מכל תרומה, ולהכין ממנה עד שלוש מנות פלסמה. מאחר שאלו הן תרומות פלסמה בעלת ערך מיוחד, הוחלט שניתן יהיה לחזור עליהן אחת לשבועיים. איסוף מנות CCP מהמחלימים החל בתחילת חודש אפריל 2020, חודש לאחר תחילת גל ההדבקה הראשון הגדול בישראל. כדי להקטין את הסיכון לסיבוך של אי ספיקה נשימתית קשה הקשורה לעירוי (Transfusion Associated Respiratory Lung Injury-TRALI), זומנו לתרום גברים או נשים שלא היו בהיריון.

הבדיקות הסרולוגיות לקביעת נוכחות נוגדנים כנגד נגיף קורונה מבוצעות בשיטת אליזה (ELISA). בחודש אפריל 2020 בוצעו הבדיקות בשיטה מאושרת CE FDA ו־EUA (EUROIMMUN, גרמניה) על ידי פרופ' דניאל כהן וצוותו מבית הספר לבריאות הציבור באוניברסיטת תל אביב ומתחילת חודש מאי 2020 הן מבוצעות בשירותי הדם של מד"א, בשיטה Chemiluminescent immunoassay מאושרת על ידי EUA ו־FDA (Abbott, USA). בשתי הערכות התוצאות ניתנות כתשובה איכותית וחצי כמותית, שבה רמת הנוגדנים הנבדקת מחושבת ביחס לרמת הסף של הבדיקה - cut off (CO). בנוסף, עשרים ותשעה התורמים הראשונים נבדקו גם לפעילות נוגדנים

במספר שיטות. ברוב הדגימות פלסמה נבדקו רק נוגדנים לחלבון Nucleocapsid של הנגיף, בחלקם נבדקו נוגדנים לחלבון Spike של הנגיף ובדיקת כייל הנוגדנים המנטרלים, נבדקה רק ב־29 תורמים מהלימים. מעניינת התצפית שרמת הנוגדנים כנגד Nucleocapsid יורדת במחלימים לאחר מספר שבועות, כפי שפורסם קודם [25]. בשלב זה, מערכת הבריאות בישראל ממשיכה לבנות מאגר ארצי גדול של מנות CCP. ולייצור תכשיר הגאמא-גלובולין ממנות CCP נודעת חשיבות רבה, הן כהכנת אמצעי טיפולי למצבים שצוינו לעיל, אך גם בשל האפשרות להשתמש בתכשיר כ"חיסון פסיבי מונע" לאוכלוסיות שנמצאות בסיכון, כפי שהיה מקובל בעבר נגד דלקת כבד נגיפית מסוג A, לפני פיתוח החיסון האקטיבי [26], וחיסונים פסיביים נוספים שקיימים בשוק. החיסונים הקיימים כיום הראו יעילות רבה ושיפרו באופן משמעותי את מצב התחלואה של המתחסנים אך עדיין דרך ארוכה לפנינו למיגור המגפה, לכן עדיין יש מקום לשימוש ב־CCP.

שלמי תודות: לרופאים ולצוותים המטפלים בחולי קורונה, למנהלי בנקי הדם בבתי החולים, לד"ר בועז לב, לד"ר ורד עזרא ולד"ר עפרה אקסלרוד (משרהב"ר), לד"ר ניר פארן ולד"ר תומר ישראלי (המכון הביולוגי בנס ציונה), לד"ר יבגני סטויאנוב ולצוות מתרימי/ות ומוקדני/ות הפריזיס בשירותי הדם של מד"א.

מחברת מכותבת: מרינה איצק

שירותי הדם של מד"א, רמת גן, 500621

טלפון: 03-5300400

פקס: 03-5300500

דוא"ל: marinai@mda.org.il

COVID-19 כמגפה עולמית, ויותר מ־118 מיליון נדבקים בעולם, ותוך מבצע החיסונים וגילוי וריאנטים חדשים של הנגיף, עדיין רב הנסתר על הגלוי בהבנת המחלה ודרכי התמודדות עם התחלואה והסיבוכים.

בארץ מאפייני המחלה, מהלכה וסיבוכיה היו דומים לאלו שדווחו ברחבי העולם. מעניין שבישראל לא נמצא ייצוג יתר של בעלי סוג דם A בקרב חולי קורונה ולא דווח על סיכון מוגבר לתחלואה קשה יותר לעומת בעלי סוג דם O.

ישום מהיר של פרויקט איסוף פלסמה ממחלימים בארץ אפשר מתן עירוי CCP עשיר בנוגדנים ל־3,300 חולי קורונה תוך פחות משנה. כאשר טיפולים ספציפיים עדיין נמצאים בתהליכי פיתוח ומחקר, חיסון פסיבי לא איבד מחשיבותו.

ברחבי העולם נערכים עשרות ניסויים קליניים של טיפול בפלסמה ממחלימים מנגיף קורונה בחולים במצב בינוני או קשה. ממרבית הפרסומים עולה שהתועלת שעשויה להתקבל כתוצאה מטיפול זה עולה על הסיכון בו, אך יש להמתין לתוצאות מחקרים שיעברו בקרת עמיתים ו/או מחקרים מבוקרים. מהניסיון בארץ וממספר העבודות שכבר פורסמו, מסתמן שחשוב לתת את הטיפול לחולים בינוניים וקשים בשלב מוקדם של המחלה, לפני פרוץ "סערת הציטוקינים" וקריסת המערכות. כמו כן מחקרים הראו שירידה בתמותה הייתה משמעותית יותר בקרב חולים שטופלו בפלסמה עשירה בנוגדנים. לאור העובדה הזאת בשירותי הדם של מד"א, בוצעו בדיקות רמת נוגדנים בכל המנות פלסמה שהותרמו ומתחילת אוקטובר 2020 רק מנות עשירות בנוגדנים הועברו לבתי חולים לטיפול בחולים. שיעור יחסית גבוה של המנות פלסמה ללא נוגדנים (27.8%) ניתן להסביר בעובדה, שרוב החולים סבלו ממחלה קלה מאוד או כלל לא פיתחו תסמינים של המחלה. כידוע, מחלה קשה יותר גורמת להיווצרות של נוגדנים ברמה גבוה יותר.

במהלך הפרויקט בוצעו בדיקות נוגדנים בפלסמה

ביבליוגרפיה

<p>1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B & al, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. <i>Nature</i>. 2020;579[7798]:270-273.</p> <p>2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L & al, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. <i>Lancet</i>. 2020 15;395[10223]:497-506.</p> <p>3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X & al, A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. <i>N Engl J Med</i>.</p>	<p>2020;382[8]:727-733.</p> <p>4. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H & al, Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. <i>Fam Med Community Health</i>. 2020; 8[2]:e000406.</p> <p>5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH & al, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. <i>N Engl J Med</i>. 2020; 30;382[18]:1708-1720.</p> <p>6. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the</p>	<p>risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. <i>Aging</i> [Albany NY]. 2020 8;12[7]:6049-6057.</p> <p>7. Barnea R, Weiss Y, Shemer J. [Living with an ongoing crisis - insights from the coronavirus - SARS-CoV]. <i>Harefuah</i>. 2020 Sep;159(9):630-635. Hebrew. PMID: 32955802.</p> <p>8. Gérard C, Maggipinto G, Minon JM. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. <i>Br J Haematol</i>. 2020; 26 ;10.1111/bjh.16884.</p>
---	---	--

9. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure The Severe Covid-19 GWAS Group. *N Engl J Med.* 2020; 17;NEJMoa2020283.
10. *Elhadad D, Bronstein Y, Yana M, Baris H & al*, 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. *Isr Med Assoc J.* 2020 Oct;22(10):539-545.
11. *Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, & al*, Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J.* 2020 Aug;8(22):429-434. *Ruscitti P, Giacomelli R.* Ferritin and Severe COVID-19, from Clinical Observations to Pathogenic Implications and Therapeutic Perspectives. *Isr Med Assoc J.* 2020 Aug;8(22):450-452.
12. *Segal G, Mevorach D, Elis A, Dicker D & 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: IMAJ* .2020;22(5):275-277.
13. *Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM.* COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020 Jun; 215:108448.
14. *Stoll HF.* Value of convalescent blood and serum in treatment of influenza pneumonia. *JAMA.* 1919;73:478-83.
15. *Duchon JM, Levin MJ, Gershon AA.* Safety and Varicella Outcomes in In Utero-Exposed Newborns and Preterm Infants Treated With Varicella Zoster Immune Globulin [VARIZIG]: A Subgroup Analysis of an Expanded-Access Program. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Sep 17;9(4):449-453.
16. *Shimoni Z, Niven M.J, Pitlick S, Bulvik S.* Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7[4]: 759.
17. *Seghatchian J, Lanza F,* Convalescent plasma, an apheresis research project targeting and motivating the fully recovered COVID 19 patients: A rousing message of clinical benefit to both donors and recipients alike. *Transfus Apher Sci.* 2020; 22;102792.
18. *Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y & al,* Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 27;323[16]:1582-9.
19. *Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F & al,* Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020 15;10.1002/jmv.25882.
20. *Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W & al,* Treatment with Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest.* 2020 31;158(1):e9-e13.
21. *Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J & al,* Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest.* 2020;Aug 10.
22. *Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y & al,* Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102554.
23. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs <https://www.fda.gov/media/136798>.
24. *Maor Y, Cohen D, Paran N, Israely T & al,* Compassionate use of convalescent plasma for treatment of moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients and association with IgG antibody levels in donated plasma. *EclinicalMedicine.* 2020 Sep;26:100525.
25. *Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S & al,* Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 Infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>.
26. *Winokur PL, Stapleton JT,* Immunoglobulin prophylaxis for hepatitis A. *Clin Infect Dis.* 1992 14(2):580-6. Review.

כרוניקה

נוגדנים בחלב אם לאחר חיסון נגד קורונה



היו השולטים בתגובה החיסונית. החוקרים מציעים כי חלב אם המכיל נוגדנים אלה, יכול לספק הגנה בפני הדבקת התינוקות בנגיף קורונה.

(medRxiv 2021.02.23.21252328; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.23.21252328>).

איתן ישראלי

בייורד וחב' בדקו מהו סוג הנוגדנים המופיעים בחלב אם לאחר חיסון נגד נגיף הקורונה החדש, וכמה זמן לאחר החיסון הם מופיעים. שש נשים מניקות מאזור פורטלנד באורגון, שתכננו לקבל חיסוני בייזר או מודרנה נבדקו, לפני ואחרי החיסון עד 14 יום לאחר החיסון השני. הממצאים הצביעו על רמות גבוהות משמעותית של נוגדני IGG ו-IGA בחלב האם שהופיעו החל מהיום השביעי לאחר מנת החיסון הראשונה, כאשר נוגדני IGG