



RAMBAM
Health Care Campus

Friday, April 10, 2020

COVID-19

Rambam Health Care Campus Protocol Book

Ver. 1.0 10-Apr-2020



תוכן עניינים

Error! Bookmark not defined..... 2 גרסה , COVID-19 טיפול

7 אי ספיקה נשימתית

8 גמילה מהנשמה

9 תת לחץ דם במטופלים עם COVID-19

10 הנחיות טיפול צוות קרדיולוגיה במטופלי COVID-19

12 הפעלת מערכת הקרישה במטופלי COVID-19

14 שימוש ב TOCILIZUMAB לחולים המאובחנים כ COVID19:

צוות הכתיבה:

ד"ר עמי נויברגר -מרכז

צוות יחידת הזיהומים – פרוטוקול טיפול ב-COVID-19

ד"ר דני אפשטיין וד"ר אסף מילר – אי ספיקה נשימתית, גמילה מהנשמה ותת לחץ דם.

צוות המחלקה הקרדיולוגית.

צוות היחידה לקרישה בראשות פרופ' יונה נדיר – הפעלת מערכת הקרישה.

פרופ' צילה צוקרמן – טיפול ב-Tocilizumab .

ד"ר נתי הורוביץ וד"ר אסף מילר וד"ר אורן כספי- צוות הכנה COVID-19



פרוטוקול טיפול COVID-19, גרסה 3

כל הטיפולים התרופתיים הם על בסיס ניסיוני, ואף לא אחד הוכח במחקרים קליניים מסוג פאזה 2 או 3 נכון לרגע זה. ככל שהמידע יתווסף נעדכן את הפרוטוקול. מינוני תרופות לתפקוד כלייתי תקין.

1. חולים קלים שלא נזקקים לתמיכת חמצן

טיפול תומך בלבד או גיוס למחקר

2. חולים עם ירידת סטורציה, ללא כשל נשימתית.

- 5Tab. Hydroxychloroquine (Plaquinil) 400mgX2, 1 day followed by 200mgX2 – total days

Hydroxychloroquine עלול לגרום להארכת QT. ניתן לעשות הכנה בבית מרקחת על מנת לתת דרך זונדה.

3. חולים הנזקקים להנשמה

- 400mg/100mgX2, 10 days (for nasogastric (Kaletra) Tab. Lopinavir / Ritonavir administration administer solution)
- Tab. Hydroxychloroquine (Plaquinil) 400mgX2, 1 day followed by 200mgX2 – total 10 days

Lopinavir / Ritonavir: לפני התחלת טיפול יש לשלול HIV (אפשר אנמנסטית ואם יש צורך, בבדיקה). יש לברר אינטראקציות עם תרופות אחרות.

לציין כי עד כה תועד מיעוט co-infection עם וירוסים אחרים (>2%) ובהבדל משפעת, דלקת ראות חידקית תועדה במיעוט המיקרים. אין התוויה לטיפול אנטיביוטי לכל חולה קורונה עם אי ספיקה נשימתית, אלא על פי שיקול קליני. במידה ויותחל, הטיפול האמפירי המומלץ:

ceftriaxone 1-2gr X1/day IV

יש להמנע מתרופות מאריכות QT כגון azithromycin -I levofloxacin. אם נדרש כיסוי לאטיפיים, ניתן להשתמש ב- Doxycylin. קיים דיון לגבי בטיחות טיפול ב- ACE inhibitors ו- NSAIDS בחולים עם COVID-19. אין עדות לנזק של תרופות אלו, וישנו דיון לגבי יתרון אפשרי של ACE-I. המלצות הגופים המקצועיים שלא להפסיק טיפול קבוע ב- ACE-I בזמן המחלה.



טיפולים נוספים, הזמנה דרך האגף לשעת חירום על פי נוהל אישור ייבוא תכשירים לטיפול ב-19-COVID, זמין באתר רמבמנט [:\(http://rambamnet/ProfessionalStage/Infections/CoronaVirus\)](http://rambamnet/ProfessionalStage/Infections/CoronaVirus)

- Remdesivir: אנטייורלי עם פעילות כנגד 19-COVID. נמצא בניסויים קליניים להתוויה זו בארה"ב, בסין ומחקר Solidarity. לא זמין כטיפול חמלה פרט לנשים בהריון ותינוקות. ניתן IV במינון של 200mg loading, followed next day by 100mgX1, 5-10 days
- Tocilizumab: נוגדן כנגד IL-6 שניתן בעקבות תצפיות של רמות IL-6 גבוהות בחולי קורונה עם החמרה נשימתית ומערכתית וקשר בין רמות גבוהות לתמותה.
- Favipiravir: תרופה אנטייורלית מעכבת פולימראז של RNA, נמצאת בשימוש בסין. יום ראשון 1800 מ"ג פעמים ביום, יום שני 800 מ"ג פעמים ביום ולאחר מכן 400 מ"ג פעמים ביום למשך סה"כ 14 יום. החולה המוזן בזונדה, יש להמיס את התרופה במים בטמפרטורה של 55 מעלות. התרופה אסורה לשימוש בנשים בהריון. ובגברים מומלץ להימנע מקיום יחסי מין עד לפחות שבוע מיום המתן האחרון.
- Recombinant interferon-β1b: בפרוטוקול מחקרי המינון הניתן הוא Recombinant interferon-β1b 0.25 mg subcutaneous every alternate day for 14
- (Rezolsta) darunavir/cobicistat 800/150
- Convalescent plasma או Hyperimmune globulin
- בחולים הזקוקים לתמיכה המודינמית דווח על יתרון אפשרי ל Angiotensin II (Giapreza), דרך עיכוב תחרותי של רצפטור ACE2 דרכו חוזר הווירוס לתאים. באוסטרליה נבחר כווצופרוסור קו ראשון לתמיכה המודינמית בחולי קורונה.

ביבליוגרפיה:

Chloroquine

Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.

Gao J. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047.



Gautret et al. (Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of

COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 (*Observational study at high risk of bias, showing association between hydroxychloroquine treatment and virological cure*)

Lopinavir/ritonavir

Young BE. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar 3. doi: 10.1001/jama.2020.3204.

Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282 (*trial showed no significant benefit for L-R, but favorable trends. Limitation that treatment was initiated a median of 2 weeks after symptom onset*).

Remdesivir:

Brown AJ et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res*. 2019 Sep;169:104541. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104541.

Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.

Agostini ML et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2). pii: e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18.



Sheahan TP et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-Co. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.

de Wit E et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Feb 13. pii: 201922083. doi: 10.1073/pnas.1922083117.

Tocilizumab:

Zhou F 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 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. (*Study showing association with IL6 levels and mortality in COVID-19*)

Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv* [Internet]. 2020 Mar 5 Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>. (*21 patients with severe COVID-19 were treated with Tocilizumab in addition to standard treatment that included lopinavir and methylprednisolone. Improvement in most described.*)

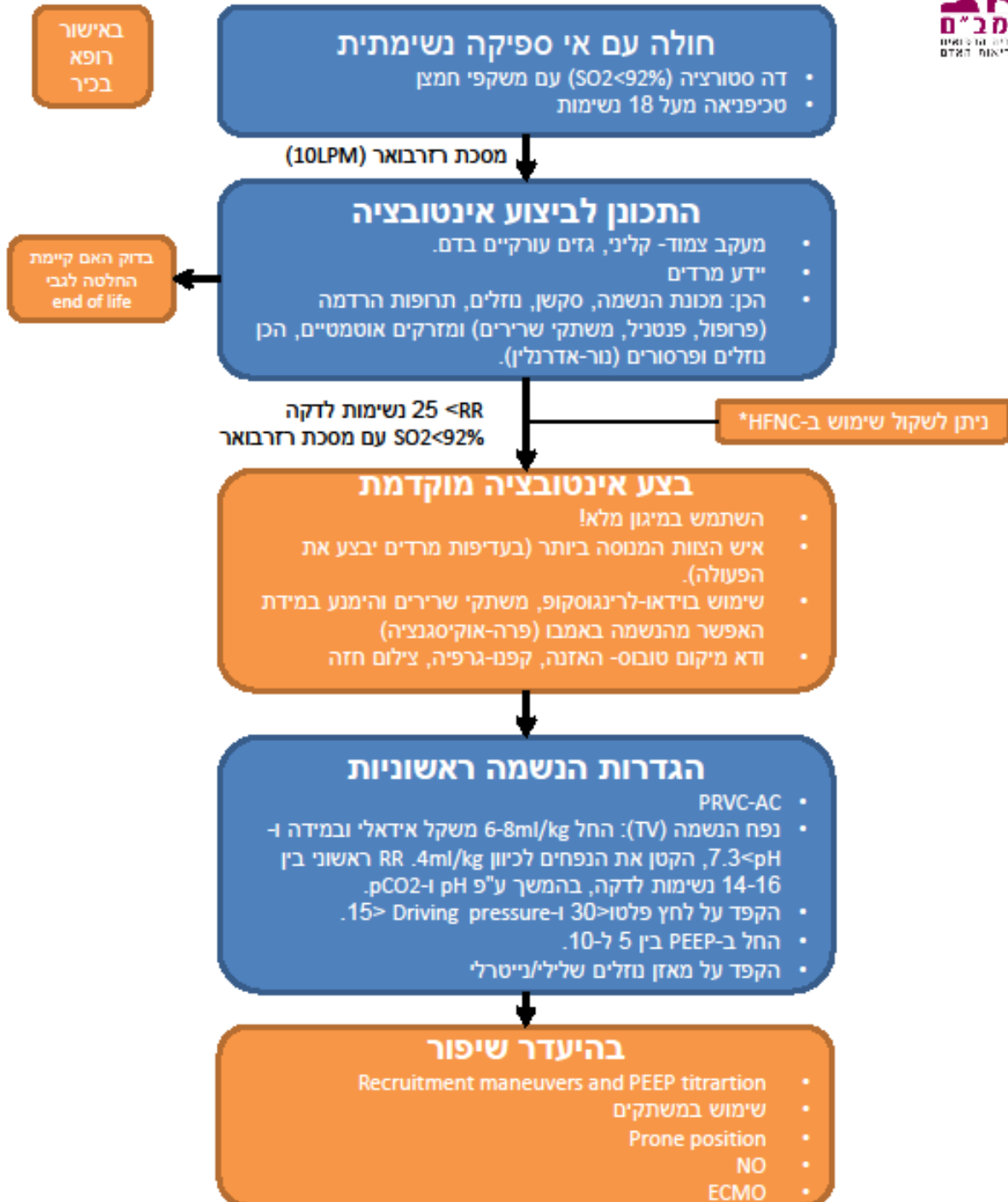
Angiotensin II

Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27;426(6965):450-4.



אי ספיקה נשימתית

גישה לאי ספיקה נשימתית- COVID19

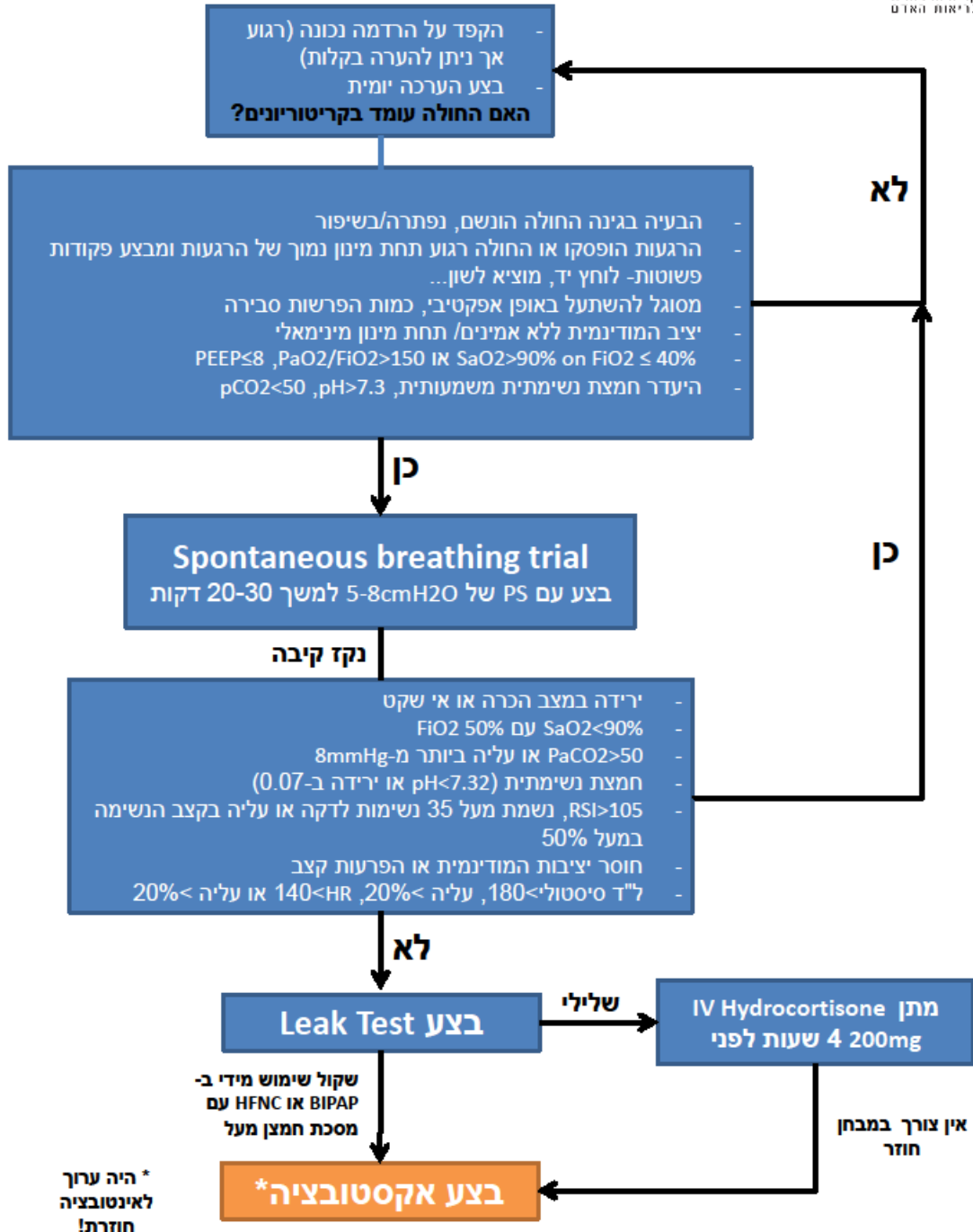


* שימוש ב-HFNC יעשה רק במחלקה יעודית/חדר לחץ שלילי, כאשר המטפל הנו במיגון מלא. יש לשים מסכת חמצן מעל הקנולה המלית בהיעדר שיפור/החמרה תוך שעות בודדות, יש לעבור להנשמה פולשנית!



גמילה מהנשמה

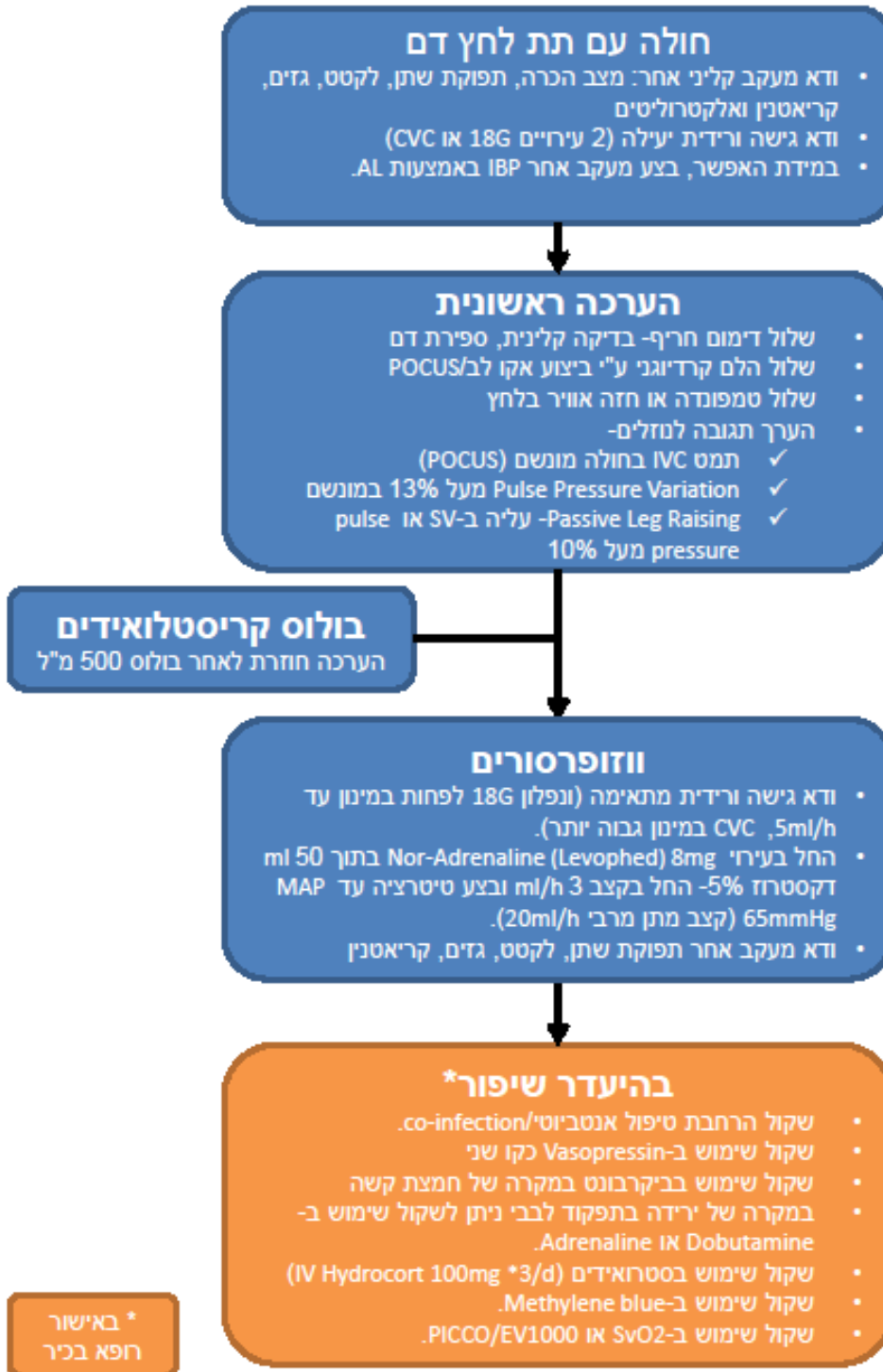
פרוטוקול גמילה מהנשמה - COVID19





תת לחץ דם במטופלים עם COVID-19

גישה לתת לחץ דם - COVID19





הנחיות טיפול צוות קרדיולוגיה במטופלי COVID-19

נכון ליום 30.03.2020

נכתב ע"י ד"ר אורן כספי, אושר ע"י פרופ' דורון אהרונסון ופרופ' ליאור גפשטיין

כללי:

בשלב זה המידע לגבי מעורבות לבבית בחולי COVID-19 הינו מוגבל וקיים קושי להסיק באופן וודאי לגבי שכיחות מעורבות קרדיאלית ומעורבות וסקולרית ראתית במטופלים אלו. בהחלט קיימים דיווחים מאומתים על הופעה של מיוקרדיטיס בשלבים מאוחרים של המחלה כחלק מ-Cytokine release syndrome (גלווה ל-ARDS) ודיווחים מועטים לגבי התייצגות חולי קורונה עם מיוקרדיטיס בטרם מחלה ראתית משמעותית. ישנם דיווחים על אירועים תרומבואמבוליים וכן על התפתחות ל"ד ראתי מוגבר בחולים הסובלים מ-ARDS באופן ממושך וכן ישנם דיווחים לגבי הופעה של תסחיפים ראתיים.

על כן, בשלב זה המלצותינו הינן כלליות וכוללות :

1. הגברת המודעות הקלינית להופעת מיוקרדיטיס כהתייצגות ראשונית ובשלבם מתקדמים כחלק מסיבוכי המחלה.
2. מבחינה טיפולית ממליצים להמשיך טיפול ב-ACEi ו-Angiotensin Receptor Blockers בחולים המקבלים תרופות אלו, אלא אם כן מתפתח חוסר יציבות המודינמית.
3. במטופלים אשר מקבלים טיפול ב-Chloroquine או Hydroxy-chloroquine אנו ממליצים על ניטור אק"ג למדידת משך מקטע QTc וכן על שימוש במאגר Crediblemeds.org במתן טיפולים נוספים במטופלים אלו. תכיפות ניטור ה-QTc תלויה בערך הבסיס, קיום מחלה קרדיאלית נוספת, תרופות נוספות אשר משפיעות על QTc.
4. יש לשים לב להופעת הפרעות קצב על חדריות וחדריות השכיחים בחולים אלו.

פרוטוקול ביצוע אקו לב בחולי COVID-19

(נכתב יחד עם ד"ר קהת ופרופ' אגמון)

יש לבצע אקו לב בחולי COVID-19 רק אם התקיימו כל התנאים הבאים:

1. הממצאים בבדיקת האקו יביאו לשינוי מהותי ומיידי בטיפול בחולה, שינוי שלא ניתן לבצע על סמך הערכה קלינית לבדה.
2. ממצאים קליניים ואובייקטיביים המרמזים על אפשרות של כשל לבבי (לדוגמא):
 - 2.1. קרדיומגליה בצילום חזה
 - 2.2. שינויים באק"ג לעומת אק"ג בסיסי המחשידים למיוקרדיטיס ונוכחות טרופונין מוגבר.
 - 2.3. נוזל פריקרדיאלי בכמות בינונית ומעלה ב-CT או ב-POCUS.
 - 2.4. הפרעות קצב חדריות
 - 2.5. תמונה קלינית של אי ספיקת לב ללא נוכחות ARDS.
 - 2.6. חוסר יציבות המודינמי אשר לא מוסבר ע"י התמונה הזיהומית של המטופל.

ההחלטה על ביצוע בדיקת אקו לב חייבת להתבצע רק בתיאום בין רופא מומחה במחלקה המטפלת לקרדיולוג מומחה.

הנחיות כלליות

1. בדיקת אקו לב אינה מוצדקת למטרה אבחנתית בלבד, כאשר למידע המתקבל אין השלכה ממשית על הטיפול בחולה.



2. עליה בטרופונין ו/או BNP אינה ממצא ספציפי ואינה מהווה אינדיקציה לביצוע בדיקת אקו לב, אם התנאי בסעיף 1 אינו מתמלא.
3. ההחלטה על ביצוע בדיקת אקו לב חייבת להתבצע רק בתיאום בין רופא מומחה במחלקה המטפלת לקרדיולוג מומחה.
4. היבטים טכניים של בדיקת האקו:
 - 4.1. ככל הניתן, רק בדיקות TTE תבוצענה בחולי קורונה, לאור סיכון רב בפזור הנגיף בבדיקת TEE.
 - 4.2. בדיקת TEE תבוצע אך ורק באישור של פרופ' אגמון.
 - 4.3. בדיקת ה-TTE תהיה קצרה מאד ומכוונת מטרה לשאלה הקלינית.



הפעלת מערכת הקרישה במטופלי COVID-19

הפעלת מערכת הקרישה בזיהום עם COVID-19

הפעלת מערכת הקרישה בזיהום זה תתבטא כמו בזיהומים אחרים בעליה ב D-dimer , הארכת PT , טרומבוציטופניה וירידה בפיברינוגן. ככל שהשינוי במדדים אלו גדול יותר, הסיכון לתמותה גבוה יותר.

המדד שבקורולציה הטובה ביותר לפרוגנוזה הוא רמת ה D-dimer.

במאמר שפורסם לאחרונה (1) על חולים עם מחלה קשה (הגדרה: מעל 30 נשימות לדקה, סטורציה באויר חדר פחות מ 93% , $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) מתן פרופילקסיס של קלקסן או הפריין הוריד בכ 40% את התמותה. האפקט היה יותר משמעותי ככל שה D-dimer של המטופל היה גבוה יותר (בקבלה או אם החמיר ואז הוחל טיפול נגד קרישה).

SIC (sepsis induced coagulopathy) - מדד המנבא תמותה וכולל פרמטרים של הפעלת מערכת הקרישה.

Table 1. SIC scoring system

Item	Score	Range
Platelet count ($\times 10^9/L$)	1	100-150
	2	<100
PT -INR	1	1.2-1.4
	2	>1.4
SOFA score	1	1
	2	≥ 2
Total score for SIC	≥ 4	

INR, International Normalized Ratio; SOFA, sequential organ failure assessment.

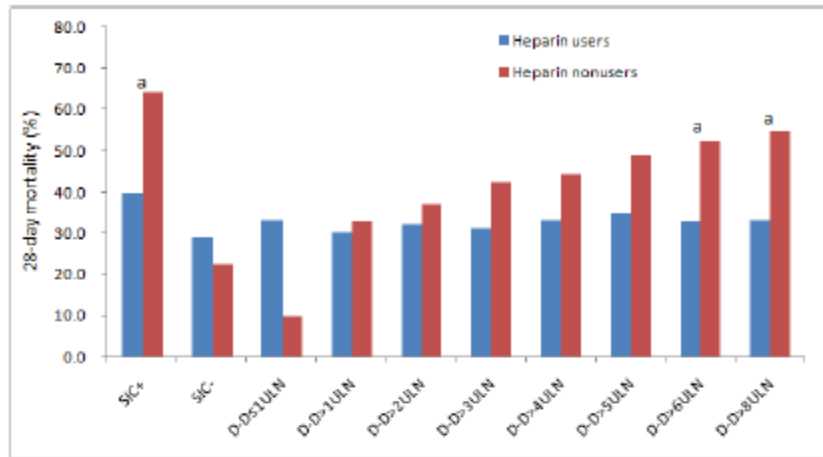


Figure 2. A paired bar chart showing the mortality between heparin users and nonusers in stratified patients. SIC+, SIC score ≥ 4 ; SIC-, SIC score < 4 ; D-D, D-dimer; ULN, upper limit of normal (0.5ug/mL); a, $P < 0.05$ between heparin users (n=99) and nonusers (n=348).

המלצות המבוססות על המלצות החברה העולמית לקרישת הדם (2):

1. לקחת בקבלה לכל חולי הקורונה המאושפזים PT, PTT, פיברינוגן, ספירה.
2. בחולים הקשים מעקב בדיקות אלו פעם ביום. אם זקוקים לתמיכה עם מוצרי דם, מעקב הבדיקות 2-3 ביום.
3. בחולים קשים עם די-דימר מעל 2, שאין מניעה, לתת טיפול מניעתי עם קלקסן או הפרין 5000 יחידות 2-3 פעמים ביום.
4. בחולים שלא מוגדרים כקשים עם די-דימר מעל 3 ואין מניעה, לתת טיפול בקלקסן או הפרין מניעתי.
5. מומלץ לבצע הערכה של אומדן פדואה ולתת קלקסן או הפרין בהתאם להמלצות האומדן. הערכה חוזרת כל 48 שעות.

1. Ning Tang et al, Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. JTH, 3.2020.
2. Jecko Thachil et al, ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. JTH, 3.2020.

בברכה,

יחידת הקרישה – רמב"ם



שימוש ב TOCILIZUMAB לחולים המאובחנים כ COVID19:

חולים עם זיהום ב covid 19 עשויים לפתח **cytokine release syndrome (CRS)** היכול להוביל להופעת דלקת ריאות אינטרסטיציאלית, נזק ריאתי נרחב, ARDS ואי יציבות המודינמית. בעבודה שסקרה 452 חולים עם זיהום פעיל הדגימו עליה בציטוקינים אינפלמטוריים כולל IL-1, IL-6, TNF α וירידה בתאי CD4 ותא T רגולטוריים בחולים עם מחלה קשה יותר בהשוואה לחולים קלים יותר קלינית (1). במחקר רטרוספקטיבי נוסף שכלל 150 חולים עם אבחנה של זיהום פעיל ב covid19 נצפתה עליה בפריטין (בממוצע בחולים שלא שרדו 1297.6 ng/ml לעומת 614.0 ng/ml בחולים ששרדו $p < 0.001$) וכן הבדל משמעותי ברמת IL-6 ($p < 0.0001$) (2).

Tocilizumab (ACTEMRA) הוא נוגדן מונוקלונלי הומני המעכב IL-6 הן בצורתו המסיסה והן זה הקשור לממברנת התא. לאחרונה דיווחים על סדרות קטנות של חולים בסין שקיבלו את הטיפול. בעבודה אחת שכללה 21 חולים בלבד שיפור קליני שהתבטא בירידת החם, ירידה בדרישה לחמצן, רזולוציה של GGO ב CT ריאות וירידה ב CRP (3). בעקבות הדיווחים הנ"ל והרציונל בטיפול החלו מספר מחקרי פזה II בסין ואיטליה. ה FDA אישר בהליך מהיר מחקר רב מרכזי בארה"ב, רנדומלי, כפול סמיות למתן tocilizumab המחקר מתוכנן לכלול 330 חולים ולהתחיל ב אפריל 2020. קריטריוני ההכללה כוללים:

1. חולים עם עדות לזיהום פעיל ב covid 19 עפי בדיקת PCR חיובית מדגימת אספירט נזלי או משטח לע, או הפרשות אחרות וכן עדות רנטגנית (צילום חזה ואו CT) לדלקת ריאות
2. ירידה בריווי חמצן ($sPO2 < 93\%$)

בהעדר מחקר פעיל ולנוכח חומרת המצב מתן טיפול לא מאושר זה יכול להסתמך על האינדיקציות ב CRS המשני ל CAR T. מצורפת טבלה לדרגת ה CRS (4).

GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Temperature $\geq 38^\circ C$ and No Hypotension and No hypoxia	Temperature $\geq 38^\circ C$ and Hypotension Not requiring vasopressors And/or Hypoxia requiring low-flow nasal cannula at $\leq 6L/minute$ or blow-by	Temperature $\geq 38^\circ C$ and Hypotension requiring vasopressor And/or Hypoxia requiring high-flow nasal cannula $>6L/minute$, facemask, nonrebreather mask, or Venturi mask	Temperature $\geq 38^\circ C$ and Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin) And/or Hypoxia requiring positive pressure (eg, CPAP, BIPAP, intubation and mechanical ventilation)

הטיפול ב TOCILIZUMAB ניתן בדרגה ≤ 2 .



אופן מתן הטיפול:

1. טיפול זה חייב אישור רופא זיהומולוג בכיר (ד"ר עמי נויברגר). אין להציע טיפול זה לחולה שלא סביר שישרווד 24 שעות. ד"ר קורניק הוציא 29 מוסדי לטיפול זה.
2. יש לדאוג לזמינות מספר אמפולות ביחידת הקורונה לשימוש מידי בהתאם למספר החולים הקשים.
3. הטיפול בגיל > משנתיים ואו משקל > 30 ק"ג: 12 מג לק"ג במתן תוך ורידי
4. הטיפול בחולים מעל גיל שנתיים ואו משקל < 30 ק"ג: 8 מג לק"ג (מקסימום של 800 מג למנה) במתן תוך ורידי.
5. ניתן לחזור על מנה אחת נוספת בלבד באותו מינון בהפרש של 12 שעות באם יש החמרה במצב החולה או חוסר הטבה.

6. אופן הכנת התרופה:

תמיסה מתאימה לעירוי: NS או NS 0.45%
למטופלים במשקל < 30 ק"ג יש להשתמש בנפח תמיסה של 100 מל
למטופלים במשקל > 30 ק"ג יש להשתמש בנפח תמיסה של 50 מל

תהליך ההכנה:

1. התרופה אמורה להיות צלולה, ללא צבע – עד צהוב דהוי, וללא משקעים
2. חשב מינון ונפח tocilizumab שצריך לשאוב (ריכוז ב vial : 20 mg/mL)
3. שאב נפח זה לנפח שצריך מהתרופה מתמיסת העירוי והשלך אותו
4. שאב נפח דרוש מהתרופה מתוך ה vial(s) ותוסיף לתמיסת העירוי באיטיות
5. על מנת לערבב את התמיסות, הפוך את השקית בעדינות על מנת למנוע יצירת foaming

שמירת התרופה

- במידה והשתמשת ב NS, התמיסה המוכנה יציבה ל 24 שעות במקרר או טמפרטורת חדר
- במידה והשתמשת ב NS 0.45%, התמיסה המוכנה יציבה ל 24 שעות במקרר, ו 4 שעות בטמפרטורת חדר
- במידה והתרופה לא ניתנת מיידית יש להגן עליה מאור.
- ה vials של התרופה לא מכילים חומרים משמרים, יש להשמיד כמות עודפת של התרופה בעת ההכנה

מתן התרופה

- במידה ונשמרה במקרר, יש לתת לתמיסה להגיע לטמפרטורת חדר לפני התחלת העירוי
- אין לתת bolus או push
- לתת עירוי תוך ורידי במהלך 60 דקות במשאבה



קונטרה-אינדיקציה לטיפול :

1. זיהום פעיל בטוברקולוזיס (על פי אנמנזה).
2. עדות לזיהום פעיל חיידקי, פטרייתי וירלי(פרט ל covid 19 , על פי אנמנזה ובדיקה גופנית)
3. ALT או AST < 10 X מהנורמה
4. נשים הרות (על פי אנמנזה)
5. רגישות ידועה לתרופה
6. ANC > 1000 (קונטרה אינדיקציה יחסית . לדיון עם המטולוג)
7. PLATELET > 50.000 (קונטרה אינדיקציה יחסית . לדיון עם המטולוג)

בביליוגרפיה

1. Qin C. China clin infect disease. 2020
2. Huang C. Lancet 2020 : 395: 497-506
3. Xu X ea. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Pre Print.
Available online: <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>. Accessed 15 Mar 2020.
4. Ibrahim Yakoub-Agha Hematologica 2018 Volume 105(2):297-316