

HRVATSKO GASTROENTEROLOŠKO DRUŠTVO

HEPATOLOŠKA SEKCIJA

PREDSJEDNIK: prof. dr. sc. Rajko Ostojić



KLINIČKE UPUTE O LIJEČENJU BOLESNIKA S KRONIČNIM BOLESTIMA JETRE I BOLESNIKA NAKON TRANPLANTACIJE JETRE TIJEKOM RAZDOBLJA EPIDEMIJE COVID-19

S obzirom na novonastalu situaciju i učestala pitanja liječnika i pacijenata o daljnjem liječenju bolesnika s kroničnim bolestima jetre i bolesnika nakon transplantacije jetre, ovdje iznosimo kliničke upute koje predstavljaju zajedničko mišljenje autora ovog teksta, a temeljene su na dostupnim literaturnim podacima i uputama Američkog udruženja za bolesti jetre (AASLD) te dostupnim preporukama Europskog udruženja za bolesti jetre. Ovaj dokument nema snagu kliničke smjernice, već je sastavljen kao informacija liječnicima koji skrbe o bolesnicima s kroničnim bolestima jetre te bolesnicima prije i nakon transplantacije jetre. Dokument nije obvezujući i nije mu namjera zamijeniti neovisno profesionalno mišljenje i kliničku procjenu.

1) OPĆE INFORMACIJE

Korona virusna bolest 2019 (Coronavirus disease 2019 - COVID 19) je bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom. Prema do sada dostupnim podacima najčešći simptomi COVID-19 jesu povišena tjelesna temperatura, umor, suhi kašalj, bol u mišićima i otežano disanje. Bolovi u abdomenu, proljev, mučnina i povraćanje se također mogu pojaviti, ali u značajno manjem broju slučajeva. Općenito, virusi iz porodice koronavirusa mogu uzrokovati gastrointestinalne i respiratorne tegobe.

Potrebno je uložiti svaki napor u sprečavanju širenja infekcije, uključujući i ograničavanje broja posjeta/pregleda bolesnika kojima to nije od vitalne važnosti, a osobito bolesnika kojima je potrebna konzultacija koju se može učiniti „na daljinu“ – telefonom, e-mailom ili slično, uz uvjet da se navedena konzultacija adekvatno zabilježi (A5 uputnica).

2) UTJECAJ SARS-Co-V2 NA JETRU

Incidencija jetrene ozljede, u smislu porasta aminotransferaza i blagog povišenja bilirubina, u bolesnika s COVID-19 je 14-53%, prema do sada objavljenim podacima. Jetrena ozljeda javlja se češće u težim oblicima COVID 19, obično je prolazna i ne zahtijeva specifično liječenje. Jetrena ozljeda može se pripisati direktnom citopatskom učinku virusa koji se veže na stanicu putem angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2), a koji je obilno prisutan na epitelnim stanicama u jetri i bilijarnom stablu. Drugi mogući razlog za porast jetrenih enzima i bilirubina je ozljeda uzrokovana lijekovima (DILI) korištenim u liječenju COVID 19.

Temeljem iskustva sa SARS-CoV infekcijom, bolesnici s kroničnim bolestima jetre, osobito hepatitisom B i C, mogli bi biti osjetljiviji i na SARS-CoV-2, ali za sada nema dovoljno podataka koji bi to definitivno potvrdili.

Za sada nedostaju podaci i o tome da li SARS-CoV-2 infekcija može dovesti do egzacerbacije kolestaze u bolesnika s bolestima tipa primarnog bilijarnog kolangitisa, primarnog sklerozirajućeg kolangitisa ili u bolesnika s cirozom jetre.

U bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, kao što su transplantirani bolesnici ili bolesnici s autoimunim hepatitisom, ne treba očekivati pojavu odbacivanja odnosno egzacerbacije bolesti u slučaju aktivne bolesti COVID 19, ali i tu mogućnost treba razmotriti u slučaju porasta aminotransferaza.

PREPORUKE:

- COVID 19 bolesnike s porastom aminotransferaza uputno je testirati na hepatitis B i C
- slikovne metode (ultrazvuk, CT, MR ...) činiti samo u slučaju temeljite sumnje na akutno abdominalno zbivanje (bilijarnu opstrukciju, kolangitis, vensku trombozu..), a zbog redukcije transporta bolesnika i potencijalnog širenja infekcije
- alterirani hepatogram ne bi smio biti razlog da se ne primjene svi potrebni lijekovi
- kod svih bolesnika COVID 19 trebalo bi redovito kontrolirati hepatogram

2) BOLESNICI SA STABILNOM KRONIČNOM BOLESTI JETRE

PREPORUKE:

- značajno smanjiti broj ambulantnih pregleda
- preglede/konzultacije učiniti na daljinu kad god je to moguće i opravdano
- ograničiti preglede samo na bolesnike s urgentnim stanjem :
 - o pojava ikterusa
 - o značajan porast aminotransferaza (> 5-10 x iznad gornje granice referentne vrijednosti)
 - o akutna dekompenzacija ciroze jetre/ACLF
- planirati vrijeme pregleda, smanjiti vrijeme provedeno u čekaonici, paziti na adekvatan razmak u slučaju da se u čekaonici nalazi više ljudi
- ograničiti broj osoba u pratnji
- nužno je provesti adekvatan epidemiološki probir, te ovisno o nalazu probira, postupiti po naputcima lokalne epidemiološke službe

3) BOLESNICI S HEPATOCELULARNIM KARCINOMOM

Nema dovoljno podataka o povećanom riziku za teški oblik COVID 19 u bolesnika s hepatocelularnim karcinomom.

PREPORUKE:

- novootkrivene bolesnike raspraviti timski (radiolog, onkolog, kirurg, hepatolog) uz prilog učinjenih slikovnih metoda te planirati modalitet liječenja, a odluku tima prezentirati bolesniku u „virtualnom“ pregledu
- liječenje (početak, kao i nastavak započetog liječenja bilo kojeg modaliteta) ne bi trebalo odgađati zbog pandemije
- nadzor i praćenje bolesnika s hepatocelularnim karcinomom, kao i bolesnika u probiru na hepatocelularni karcinom, ne bi se smjelo odgoditi do kraja pandemije (jer se on ne može točno predvidjeti).
- termini nadzornih pregleda se mogu odgoditi, ali ne za više od 1-2 mjeseca (dogovoreni period)

3) BOLESNICI S DEKOMPENZIRANOM CIROZOM JETRE I EVALUACIJA ZA TRANSPLANTACIJU

Podaci o bolesnicima s dekompenziranom cirozom jetre i SARS-CoV-2 infekcijom su nedostadni da bi se moglo zaključiti o utjecaju infekcije na bolesnike s dekompenzacijom i na bolesnike koju su na listi za transplantaciju jetre.

Gotovo svi transplantacijski programi, u ovom trenutku, odlučili su se za prihvaćanje samo SARS-CoV-2 RNA negativnih donora.

PREPORUKE:

- ograničiti broj dolazaka bolesnika na predtransplantacijsku obradu, osobito u smislu ambulantne obrade
- predtransplantacijsku obradu učiniti samo u bolesnika s hepatocelularnim karcinomom i bolesnika s visokim MELD-om, koji će imati jasnu dobit od brzog stavljanja na listu za transplantaciju
- ostalim bolesnicima osigurati mogućnost češćih „pregleda na daljinu“ uključujući i nutricionistička savjetovanja, kao i eventualnu psihološku/psihijatrijsku podršku

- laboratorijske kontrole ograničiti na nužne

- bolesnici koji se u hitnoj službi prezentiraju s prvom dekompenzacijom ciroze jetre:
 - o učiniti procjenu stadija jetrene bolesti uključujući KS, INR, fibrinogen, urea, kreatinin, Na, K, bilirubin, AST, ALT, GGT, AP (ukoliko klinička slika zahtijeva i amonijak) i UZV abdomena, isključiti akutno infektivno zbiljanje (RTG pluća, sediment urina, CRP, prokalcitonin) te ukoliko su bolesnici na terapiji diuretikom ili laktulozom ekstenzivnije evaluirati status hidracije (po potrebi odrediti natrij u jednokratnom urinu)
 - o Kod bolesnika s od ranije poznatom cirozom jetre kod kojih se kao jedina komplikacija dekompenzirane ciroze utvrdi ascites preporučamo titraciju doze diuretika, terapijsku/dijagnostičku paracentezu prema indikaciji i nastavak liječenja u kućnim uvjetima
 - o Kod bolesnika s cirozom jetre koji su se prezentirali drugim komplikacijama osim ascitesa (uključujući sumnju na trombozu portalnog sustava, HCC, encefalopatiju, tešku hiponatremiju, krvarenje iz probavnog sustava) preporuča se hospitalizacija, odnosno konzultacija gastroenterologa ako ista nije moguća

- kod bolesnika koji se u hitnoj službi prezentiraju recidivnom dekompenzacijom ciroze jetre potreban je individualni pristup uz naglasak potrebe detektiranja i korekcije precipitirajućeg čimbenika

SVAKA ODLUKA O TRANSPLANTACIJI ILI ODGODI TRANSPLANTACIJE, ZA VRIJEME TRAJANJA EPIDEMIJE, MORALA BI BITI DONESENA UZ KONZULTACIJU ETIČKOG POVJERENSTVA

- uzeti u obzir potrebu za krevetom u intenzivnoj jedinici
- uzeti u obzir potrebu za krvnim pripravcima
- uzeti u obzir potrebu za respiratorom
- bolesnike na listi obavijestiti o mogućem prolongiranom čekanju, a zbog epidemiološke situacije
- bolesnike prije transplantacije upoznati s potencijalnim komplikacijama zbog moguće infekcije
- pitanje testiranja donora
- pitanje testiranja primatelja prije transplantacije

4) BOLESNICI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Prema dostupnim podacima imunosupresija nakon transplantacije nije bila rizični faktor smrtnosti uz infekciju SARS i MERS. Za sada nema dovoljno podataka koji bi dokazali da imunosuprimirani bolesnici imaju veći rizik za razvoj SARS-COV-2 infekcije. Podaci međutim ukazuju da imunosupresija može produžiti prisutnost virusa u sluznici transplantiranih bolesnika s COVID-19.

PREPORUKE:

- dozu imunosupresiva nije potrebno reducirati u asimptomatskih bolesnika nakon transplantacije
- nužno je naglasiti strogo provođenje i inače potrebnih higijenskih mjera
- reducirati broj kontrolnih pregleda, i maksimalno provoditi „preglede na daljinu“ kad god je to moguće
- savjetovati izbjegavanje putovanja i socijalnih kontakata
- savjetovati “ rad od kuće“ za trajanja epidemije

5) BOLESNICI NA IMUNOSUPRESIVNOJ TERAPIJI

Efekt imunosupresije na COVID 19 za sada je nepoznat.

SZO ne preporuča korištenje kortikosteroida za liječenje COVID 19, osim ako nisu potrebni kao terapija drugog stanja.

Redukcija ili ukidanje imunosupresivne terapije može uzrokovati egzacerbaciju autoimune bolesti jetre ili precipitirati akutno odbacivanje presatka.

PREPORUKE:

- bez COVID 19:
 - o nastaviti uzimati imunosupresivnu terapiju bez korekcije doze
- uz COVID 19:
 - o razmotriti redukciju doze kortikosteroida, ali uz oprez zbog mogućnosti razvoja adrenalne insuficijencije (izbjegavati naglo ukidanje lijeka)
 - o razmotriti redukciju doze mikofenolata ili azatioprina osobito u slučaju povišene temperature, limfopenije ili pogoršanja pneumonije uz COVID 19
 - o razmotriti redukciju (ali ne ukidanje) kalcijneurinskog inhibitora osobito u slučaju povišene temperature, limfopenije ili pogoršanja pneumonije uz COVID 19
 - o u slučaju eventualne potrebe uvođenja kortikosteroida u terapiju (npr. alkoholni hepatitis) razmotriti potencijalnu dobrobit u odnosu na potencijane rizike

5) BOLESNICI S HEPATITIS B I C INFEKCIJOM

PREPORUKE:

- liječenje HBV infekcije blokatorima nukleotida/nukleozida se ne prekida
- liječenje HCV infekcije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima se ne prekida
- početak liječenja HBC i HCV infekcije uputno je odgoditi, u bolesnika s kompenziranom stanjem, kako bi se smanjio broj dolazaka radi potrebnih laboratorijskih kontrola
- odgoda ne bi trebala trajati više od 1-2 mjeseca, ali potrebna je individualna procjena s obzirom na rizike aktualne epidemiološke situacije
- u slučaju dekompenzacije i/ili akutnog zatajenja jetre uslijed akutne hepatitisa B infekcije, bolesnika se hospitalizira te se terapija započinje u bolničkim uvjetima

6) ISTRAŽIVANJA

Iz poruke EASL-a:

„EASL encourages healthcare professionals to share the COVID-Hep registry among its networks. COVID-Hep is a new registry that has been launched at the University of Oxford, UK to collect data on patients, with liver disease at any stage or liver transplants, that have developed laboratory-confirmed COVID-19.

This universal, collaborative registry project intends to record how pre-existing liver disease or liver transplantation affects the course of COVID-19. It is intended to provide valuable insights to those caring for these patients. It will also record how patient factors such as age, sex, comorbidity, and medication may influence disease course and outcomes.

The project is being run by a hepatology team at the Translational Gastroenterology Unit (TGU), part of Oxford University Hospitals and the Medical Sciences Division of the University of Oxford.

Those providing healthcare to patients whose details are recorded are encouraged to submit their cases.”

PREPORUKA:

- svaki podatak podijeljen u istraživačkoj zajednici sigurno će doprinijeti bržem i boljem razumijevanju bolesti i mogućnosti suzbijanja epidemije

Literatura:

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
2. Chopra V, Toner E, Waldhorn R, Washer L. How should U.S. hospitals prepare for coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Ann Intern Med* 2020 Mar 11. doi: 10.7326/M20-0907. [Epub ahead of print]
3. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA* 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jama.2020.4031. [Epub ahead of print]
4. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020 Mar 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9. [Epub ahead of print]
5. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020 Feb 27. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30282-1/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30282-1/pdf). Accessed March 2020. [Epub ahead of print]
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513.
7. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *medRxiv* 2020. doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>
8. 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;395:497-506.
9. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020 Mar 14. doi: 10.1111/liv.14435. [Epub ahead of print]
10. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Mar 4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1. [Epub ahead of print]
11. Liu W, Tao ZW, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020 [Epub ahead of print]
12. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020 Mar 3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. [Epub ahead of print]
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 18. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Epub ahead of print]
14. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020 [Epub ahead of print].
15. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-337.
16. Wang W, Xu Y, Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020 [Epub ahead of print].

17. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQs for organ donation and transplantation. Updated 20 Mar 2020. <https://www.myast.org/sites/default/files/COVID19%20FAQ%20Tx%20Centers%2003.20.2020-FINAL.pdf>.
18. D'Antiga, L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transpl 2020 [Epub ahead of print].
19. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020. doi: 10.1101/2020.02.25.20025643. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.25.20025643v1.full.pdf>
20. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
21. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, 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. [Epub ahead of print]

Autori:

Radna skupina hepatološke sekcije Hrvatskog gastroenterološkog društva (HGD)

- **Prof.dr.sc. Rajko Ostojić**
- **Dr.sc. Ivana Knežević Štromar**
- **Prof.dr.sc. Tajana Filipec Kanižaj**
- **Prof.dr. sc. Ivica Grgurević**
- **Dr. Marina Premužić**
- **Dr. sc. Matea Majerović**