

## **Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) dotyczące opieki hepatologicznej w dobie epidemii COVID-19**

**Autorzy:** Ewa Wunsch<sup>1</sup>, Marcin Krawczyk<sup>2,3</sup>, Tomasz Mach<sup>4</sup>, Maciej Jabłkowski<sup>5</sup>, Piotr Milkiewicz<sup>1,6</sup>, Marek Hartleb<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Samodzielna Pracownia Medycyny Translacyjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin

<sup>2</sup> Laboratorium Chorób Metabolicznych Wątroby, Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup> Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Germany.

<sup>4</sup> Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

<sup>5</sup> Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>6</sup> Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>7</sup> Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice

### **Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. Marek Hartleb

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

40-752 Katowice, ul. Medyków 14

telefon: 32 789 44 01; fax: 32 789 4402

e-mail: mhartleb@sum.edu.pl

## **1. WSTĘP**

Choroba koronawirusowa-19 (ang. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) wywołana przez wirus SARS-Cov-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) może manifestować się śródmiąższowym zapaleniem płuc, prowadzącym u części pacjentów w bardzo krótkim czasie do rozwoju ostrej niewydolności oddechowej, a w dłuższej perspektywie do przewlekłej niewydolności oddechowej spowodowanej zwłóknieniem płuc (1, 2). Podeszły wiek i poważne choroby współistniejące stanowią uznane czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji. Z uwagi na ogólnoustrojową ekspresję receptora błonowego ACE2 (ang. *angiotensin converting enzyme 2*) będącego wrotami wnikania wirusa do komórki, SARS-CoV-2 powoduje chorobę systemową z potencjalnym uszkodzeniem wielu narządów (3-6). Nadal tematem kontrowersyjnym pozostaje, w jakim zakresie choroba wątroby wpływa na ryzyko ciężkiego

przebiegu COVID-19, jednak pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby, w tym poddawani leczeniu immunosupresyjnemu np. z chorobami autoimmunologicznymi lub po transplantacji wątroby, stanowią grupę potencjalnie narażoną na niekorzystny przebieg zakażenia SARS-CoV-2 (7). W związku z tym pacjenci pozostający pod opieką hepatologiczną wymagają szczególnej uwagi. Niestety zachowanie odpowiedniego poziomu jakości i dostępności specjalistycznej opieki medycznej w dobie pandemii COVID-19 stanowi ogromne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. W odpowiedzi na wyjątkową sytuację epidemiologiczną opracowuje się nowatorskie rozwiązania organizacyjne i wytyczne postępowania dla sprawujących opiekę nad pacjentami. W tym dokumencie przedstawiamy rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) w zakresie opieki hepatologicznej w dobie epidemii COVID-19.

## **2. ORGANIZACJA OPIEKI AMBULATORYJNEJ**

W celu zmniejszenia ryzyka rozprzestrzeniania się SARS-Cov-2 dokonano szeregu zmian organizacyjnych dotyczących funkcjonowania ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), w tym poradni hepatologicznych i gastroenterologicznych. W zależności od przyjętego rozwiązania poradnie specjalistyczne zawiesiły lub ograniczyły wykonywanie wizyt planowych, bądź zdecydowały się na realizację porad specjalistycznych na odległość. Celem zmniejszenia ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 u pacjentów ze stabilną chorobą wątroby rekomenduje się porady specjalistyczne na odległość. Aktualnie zalecane są dwa rodzaje takich porad: konsultacja telefoniczna i telemedyczna. Szczególnie polecane są konsultacje telemedyczne realizowane za pomocą systemów teleinformatycznych, podczas których możliwe są: badanie podmiotowe, analiza przesyłanych elektronicznie aktualnych wyników badań i innych dokumentów medycznych, wydawanie zaleceń oraz wystawianie skierowań, recept i zaświadczeń w formie elektronicznej (np. e-recepta, e-zwolnienie). Zaleca się ograniczenie wizyt pacjenta w AOS do niezbędnych przypadków, gdy nieodzowne są badania dodatkowe lub drobne zabiegi terapeutyczne. W przypadku osobistych zgłoszeń pacjentów do AOS personel powinien stosować środki ochrony indywidualnej zakładając, że każdy zgłaszający się pacjent może być zakażony SARS-CoV-2. Pracownicy AOS powinni przestrzegać zaleceń dotyczących stosowania środków ochrony indywidualnej z uwzględnieniem warunków lokalowych i zakresu podejmowanych czynności (8), zgodnie ze szczegółowymi zasadami prewencji zakażenia dostępnymi na stronach Państwowego Zakładu Higieny ([www.pzh.gov.pl](http://www.pzh.gov.pl)).

Jednocześnie należy podkreślić, że w celu prewencji wzrostu chorobowości i śmiertelności z przyczyn wątrobowych konieczne jest w dobie pandemii COVID-19 zachowanie ciągłości opieki specjalistycznej. Kluczowe znaczenie ma postępowanie zmierzające do zmniejszenia ryzyka dekompensacji funkcji wątroby, a wtórnie konieczności hospitalizacji. W tym celu nie należy zaniedbywać kontrolnych badań laboratoryjnych, które pacjent może realizować na zlecenie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) lub AOS, a wyniki przysyłać do specjalisty w formie elektronicznej celem uzyskania porady. Należy ponadto zapewnić pacjentowi dostęp do zapasu stosowanych leków, co można sprawnie przeprowadzić za pomocą e-recept. Celem utrzymania ciągłości i jakości opieki specjalistycznej po odbyciu konsultacji w AOS pacjent może być dalej prowadzony przez lekarza POZ w porozumieniu z lekarzem poradni specjalistycznej. W tym celu konieczny jest list konsultacyjny zawierający dalsze zalecenia obejmujące leczenie farmakologiczne czy dietetyczne oraz wykaz okresowo wykonywanych badań. Wskazana jest korespondencja mailowa pomiędzy lekarzami AOS i POZ, gdyż taki sposób porozumienia, wzorem innych krajów, może usprawnić ten model opieki.

### **3. ORGANIZACJA OPIEKI SZPITALNEJ**

13. marca 2020 roku decyzją Ministra Zdrowia przekształcono 21 placówek w całej Polsce w jednoimienne szpitale zakaźne. Szpitale te zostały zwolnione z pełnienia rutynowej opieki nad pacjentami (zawieszono wszystkie planowe procedury medyczne) i przeznaczone wyłącznie do opieki nad pacjentami z COVID-19 lub podejrzanymi o zakażenie SARS-CoV-2. Lista szpitali jednoimiennych jest dostępna na stronie internetowej Serwisu Rzeczypospolitej Polskiej ([www.gov.pl/web/koronawirus/lista-szpitali](http://www.gov.pl/web/koronawirus/lista-szpitali)). 8 kwietnia 2020 r. dyrektorzy szpitali w Polsce otrzymali zalecenie konsultanta krajowego ds. chorób zakaźnych, aby każda placówka była gotowa na przyjęcie pacjentów z COVID-19. Aktualnie w każdym szpitalu muszą być wyznaczone miejsca izolacji dla pacjentów z podejrzeniem SARS-CoV-2, nie tylko w obrębie oddziałów szpitalnych, ale także w oddziałach intensywnej terapii, szpitalnych oddziałach ratunkowych (SOR) i izbach przyjęć.

Powyzsze zmiany znacząco pogorszyły realizację opieki szpitalnej nad pacjentami z chorobami wątroby, ponieważ wiele oddziałów hepatologicznych mieści się w szpitalach, które zostały przekształcone na jednoimienne. Ponadto w pozostałych placówkach zostały ograniczone lub wstrzymane przyjęcia planowe, przyjmowani są wyłącznie pacjenci wymagający pilnej pomocy medycznej.

W razie pogorszenia stanu zdrowia pacjent z chorobą wątroby może zgłosić się do SOR/izby przyjęć, gdzie jest wykonywana niezbędna diagnostyka i pobierane wymazy w kierunku SARS-CoV-2. W SOR lub izbie przyjęć pacjent pozostaje na obserwacji do czasu uzyskania wyniku badania wirusologicznego, po czym w zależności od stanu chorego albo jest kierowany do odpowiedniego oddziału szpitalnego, albo z odpowiednimi zaleceniami jest wypisany z SOR do dalszego leczenia w warunkach domowych. W razie wystąpienia stanu zagrożenia życia, np. spowodowanego z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub niewyrównanej marskości wątroby pacjent po przyjęciu i zabezpieczeniu czynności życiowych ma wykonywane wymazy w kierunku SARS-CoV-2 (jeśli stan pacjenta na to pozwala) i jest przyjmowany do oddziału docelowego, gdzie, do czasu uzyskania wyniku wymazu, jest traktowany jako pacjent potencjalnie zarażony.

#### **4. PROCEDURY MEDYCZNE**

Chorzy z zaawansowaną chorobą wątroby z powodu zaburzeń odporności są traktowani jako osoby wysokiego ryzyka infekcyjnego, u których COVID-19 ze względu na niewydolność wątroby może przybrać postać choroby płuc zagrażającej życiu pacjenta. Z powyższych powodów chorzy z zaawansowaną chorobą wątroby powinni unikać rutynowych pobytów szpitalnych i wizyt w innych placówkach ochrony zdrowia. Jeśli konieczne jest wykonanie badania endoskopowego lub biopsji wątroby należy do minimum skrócić pobyt chorego w oddziale szpitalnym z kontynuacją opieki w trybie ambulatoryjnym.

##### ***Ultrasonografia i inne badania obrazowe***

W okresie pandemii COVID-19 diagnostyczne badania obrazowe u chorych z marskością wątroby powinny być wykonywane wyłącznie w przypadku podejrzenia chorób wymagających zmiany postępowania terapeutycznego np. zakrzepicy żyły wrotnej u pacjenta z szybko narastającym wodobrzuszem lub nawracającymi krwotokami z żyłaków przełyku.

Należy zracjonalizować wykonywanie ultrasonograficznych badań przesiewowych w kierunku raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) zależnie od uwarunkowań lokalnych (sytuacja epidemiologiczna, lokalizacja pracowni USG, dostęp do metod leczenia w przypadku wykrycia HCC) i indywidualnej oceny ryzyka rozwoju HCC. Ta sama zasada dotyczy wykonywania rezonansu dróg żółciowych (MRCP) u chorych z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis*, PSC). Priorytet w badaniach ultrasonograficznych należy przyznać chorym z marskością zaawansowaną (klasa Child-Pugh B i C), na podłożu infekcji HBV,

hemochromatozy lub niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. *non-acholic fatty liver disease*, NAFLD) ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz pacjentom z rosnącym stężeniem surowiczym alfa-fetoproteiny. Z kolei u chorych z PSC badanie MRCP należy wykonać wyłącznie w razie podejrzenia raka dróg żółciowych, kamicy przewodowej lub ropnia wątroby, czyli w przypadku istotnego wzrostu aktywności fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny, wzrostu surowiczego stężenia CRP lub CA19-9 oraz w razie pojawienia się dyskomfortu/bólu w prawym nadbrzuszu lub stanów gorączkowych. Nie należy opóźniać wykonywania badań obrazowych u chorych kwalifikowanych do leczenia transplantacyjnego wątroby.

### ***Badania endoskopowe***

Podczas wykonywania badań endoskopowych u chorego zakażonego SARS-CoV-2 istnieje ryzyko transmisji wirusa drogą kropelkową. Poza tym obecność wirusa w stolcu może stwarzać ryzyko zakażenia podczas wykonywania kolonoskopii (9). Dlatego w pracowniach endoskopowych w okresie pandemii COVID-19 należy wdrażać szczególne środki ostrożności w zakresie procedur przeciwniektoryjnych. Wytyczne zasad postępowania w tych pracowniach zostały opracowane przez Sekcję Endoskopową PTG-E i konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii (10).

Z uwagi na to, że większość zakażeń SARS-CoV-2 przebiega bez- lub skąpoobjawowo, w okresie pandemii COVID-19 zaleca się odroczenie wszystkich planowych badań endoskopowych. U pacjentów z potwierdzonym COVID-19 wszystkie badania endoskopowe nie mające charakteru ratującego życie (np. krwotok z przewodu pokarmowego) powinny być odłożone do czasu wyzdrowienia.

Wykonanie przesiewowych badań endoskopowych w kierunku obecności dużych żylaków przełyku jest natomiast uzasadnione u chorych z dużym nadciśnieniem wrotnym (wodobrzusze, splenomegalia, wynik elastografii > 25 kPa lub liczba płytek krwi < 100 000/ $\mu$ l) oraz u chorych po przebytych krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wykonanie panendoskopii można też rozważyć u chorego z „aktywną” marskością wątroby np. z zakażeniem HCV przed leczeniem przeciwwirusowym, zakażeniem HBV lub marskością alkoholową bez zachowanej abstynencji.

Wykonywanie zabiegów endoskopowych w czasie pandemii COVID-19 odbywa się głównie ze wskazań pilnych, czyli w przypadkach krwawienia z przewodu pokarmowego, bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych czy objawowej kamicy przewodowej. Jeśli to tylko

możliwe, sugeruje się wykonywanie zabiegów endoskopowych w trybie ambulatoryjnym bez kontaktu chorego z oddziałem szpitalnym. Przed wykonaniem badania endoskopowego w trybie planowym wskazuje się na potrzebę dokładnego wywiadu w kierunku infekcji dróg oddechowych (kaszel, gorączka, duszność). Wszelkie wątpliwości powinny być rozstrzygane wykonaniem testu molekularnego na obecność SARS-CoV-2.

Należy rozważyć czasową rezygnację z zabiegów endoskopowych wykonywanych w ramach pierwotnej profilaktyki krwawienia z żylaków przełyku, zwłaszcza jeśli żylaki nie są olbrzymie (< 3 stopień wg skali OMED) i nie posiadają w pierwszym badaniu endoskopowym licznych znamion zagrażającego krwawienia. Należy odradzać zabiegi wstrzykiwania kleju tkankowego do żylaków wpustu i sklepienia żołądka, jeśli nie były one dotychczas źródłem krwotoku. Główny ciężar pierwotnej profilaktyki krwawień powinien spoczywać na leczeniu farmakologicznym (propranolol, karwedilol). Można rozważać odroczenie wykonywania zabiegów endoskopowych w ramach wtórnej profilaktyki krwawienia u chorych ze stabilną marskością wątroby, tolerujących wysokie dawki beta-blokerów oraz po przynajmniej jednej sesji opaskowania żylaków.

Nie należy ograniczać wykonania niezbędnych badań lub zabiegów endoskopowych bez wskazań pilnych, jeśli dotyczą one diagnostyki i leczenia onkologicznego, występowania objawów alarmowych (np. obecność krwi w stolcu, gorączka u chorego z PSC) oraz kontynuacji leczenia (np. usunięcie w zaplanowanym terminie samorozprężalnej protezy żółciowej lub przełykowej w chorobach nienowotworowych).

Nie należy też opóźniać wykonywania badań endoskopowych u chorych kwalifikowanych w trybie przyspieszonym do leczenia transplantacyjnego wątroby. U pacjentów po transplantacji wątroby z jatrogennym zwężeniem przewodów żółciowych w obrębie zespolenia lub poza nim należy indywidualnie ocenić bilans korzyści i niebezpieczeństw wynikających z pilnego wykonania endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) z balonowym rozszerzaniem zwężenia i/lub implantacją protezy biorąc pod uwagę stopień zwężenia, dawki leków immunosupresyjnych i lokalną sytuację epidemiologiczną.

### ***Biopsja wątroby***

W związku z koniecznością hospitalizacji i ryzykiem potencjalnych powikłań wymagających leczenia inwazyjnego, należy każdorazowo rozważać możliwość pominięcia/odroczenia biopsji wątroby w postępowaniu diagnostycznym w trakcie trwania pandemii COVID-19. W ocenie stopnia włóknienia należy opierać się głównie na badaniach elastograficznych i testach opartych na łatwo dostępnych (np. FIB-4, NAFLD fibrosis score) lub wykonywanych

pozarutynowo (np. FibroTest, ELF) parametrach laboratoryjnych. Biopsję wątroby można odroczyć u chorych z podejrzeniem NASH oraz u chorych bez rozpoznania czynnika etiologicznego z miernie podwyższoną aktywnością aminotransferaz ( $ALT < 200$  IU/l). W przypadku podejrzenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby (ang. *autoimmune hepatitis*, AIH) dopuszcza się po wykluczeniu tła wirusowego rozpoznanie tej choroby na podstawie obrazu klinicznego i badań immunologicznych, jednak bez rekomendowanej według obowiązujących wytycznych biopsji wątroby. W takich sytuacjach można wdrożyć leczenie immunosupresyjne ambulatoryjnie według ogólnie przyjętych zasad. U chorych reagujących na leczenie potwierdzenie histopatologiczne AIH biopsję wykonać można w terminie odroczonym, zwykle w okresie nawrotu choroby po próbie zmniejszenia dawek stosowanych leków (11). U chorych zakażonych SARS-CoV-2 bioptat wątroby należy traktować jako materiał potencjalnie zakaźny, stąd biopsja jest zabiegiem stwarzającym ryzyko transmisji wirusa (12). Ponadto należy uwzględnić fakt, iż zakażenie tym wirusem może indukować zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej istotnie zmieniającej aktywność procesu zapalnego w wątrobie. U większości chorych zakażonych SARS-CoV-2 ze zmianą ogniskową w wątrobie podejrzaną o proces nowotworowy wskazuje się na potrzebę odroczenia biopsji celowanej do czasu eliminacji wirusa.

## **5. POSTĘPOWANIE U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA WĄTROBY**

Wprawdzie brak jest szczegółowych danych na temat wpływu wcześniej rozpoznanych chorób wątroby na przebieg COVID-19, to hipertransaminazemia, małopłytkowość i hipoalbuminemia są wymieniane wśród czynników obciążających rokowanie (13). Nie jest natomiast jasne, czy w badanych kohortach te nieprawidłowości wynikały ze współistniejącej przewlekłej choroby wątroby, czy raczej były skutkiem ciężkiego przebiegu zakażenia przez: albo przez bezpośredni wpływ wirusa na wątrobę albo jako wynik uogólnionej odpowiedzi zapalnej.

Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) zaliczyło przewlekłe choroby wątroby do potencjalnych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (7). Potwierdzeniem jest ostatnio opublikowane badanie obejmujące 2780 pacjentów z COVID-19, w tym 250 z wcześniej rozpoznaną przewlekłą chorobą wątroby, które wykazało, że ci ostatni są obarczeni wyższym ryzykiem hospitalizacji i zgonu w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 (14). Jednak na podstawie dotychczas zebranych danych trudno wskazać, jakie choroby wątroby stwarzają szczególne ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 (15). Nie raportowano do tej pory zgonu bezpośrednio

spowodowanego dekompensacją funkcji wątroby u pacjentów z COVID-19 i współistniejącą wcześniej chorobą wątroby (16).

### ***Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby***

Wydaje się, że pacjenci NAFLD mogą być obarczeni zwiększonym ryzykiem: ciężkiego przebiegu COVID-19, dłuższego czasu eliminacji wirusa, a także przetrwałej dysfunkcji wątroby (17). Wynika to najprawdopodobniej ze współistniejących u tych pacjentów składowych zespołu metabolicznego o udowodnionym związku z ciężkim przebiegiem COVID-19, a mianowicie otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2 (18, 19).

Ponadto pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi i stłuszczeniem wątroby mogą być bardziej narażeni na indukowane lekami uszkodzenie wątroby (20).

### ***Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby***

Nie ma danych wskazujących, czy przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby mogą mieć wpływ na ryzyko związane z infekcją SARS-Cov-2. Rekomenduje się kontynuowanie u chorych dotychczas stosowanego leczenia przeciwwirusowego. Leki biologiczne stosowane w ciężkim COVID-19 jak tocilizumab lub baricitinib potencjalnie mogą prowadzić do reaktywacji zakażenia HBV, dlatego należy pod tym kątem monitorować tę grupę pacjentów (16).

### ***Alkoholowa choroba wątroby***

Nie ma badań dedykowanych pacjentom z alkoholową chorobą wątroby (ang. *alcoholic liver disease*, ALD), jednak *Da i wsp.* wskazują, że ta grupa chorych może być szczególnie narażona na negatywne skutki zdrowotne pandemii SARS-CoV-2. Wśród przyczyn wymienia się nie tylko ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 z powodu upośledzonej funkcji wątroby i układu immunologicznego oraz wielochorobowości w ALD, ale również ryzyko nasilenia problemów zdrowotnych spowodowanych chorobą alkoholową. Pacjenci mogą być narażeni na trudności w utrzymaniu abstynencji wobec problemów psychologicznych związanych z izolacją czy lękiem przed utratą pracy oraz opóźnieniem w realizacji planowych wizyt w ośrodkach hepatologicznych i leczenia uzależnień (21).

### ***Choroby autoimmunologiczne i cholestatyczne wątroby***

Zwykle do schorzeń z tej grupy zaliczamy 4 przewlekłe choroby wątroby: AIH, pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC), PSC i cholangiopatię IgG4. Tak jak w przypadku szeregu innych schorzeń brak jest aktualnie solidnych danych na temat ryzyka infekcji SARS-CoV-2 oraz jej konsekwencji u pacjentów z tymi chorobami. Problem dotyczy w głównej mierze pacjentów z AIH i cholangiopatią IgG4, ponieważ to oni



są najczęściej leczeni preparatami immunosupresyjnymi włącznie z glikokortykosteroidami. Wstępne opracowania z Bergamo w Lombardii, a zatem z części Włoch najbardziej dotkniętej przez epidemię SARS-CoV-2 sugerują, że u pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne nie obserwuje się zwiększonego ryzyka zachorowania (22). Niektóre doniesienia sugerują wręcz, że immunosupresja może mieć działanie protekcyjne, zapobiegające lub zmniejszające ryzyko uszkodzenia płuc w przebiegu COVID-19 (2, 22), chociaż niektórzy postulują, że immunosupresja może spowodować tzw. zjawisko *viral shedding* (23, 24). Immunosupresja nie była czynnikiem ryzyka powikłań płucnych podczas epidemii SARS i MERS (25, 26). Niemniej jednak, dokument opracowany przez panel ekspertów AASLD, powołując się na CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extraprecautions/groups-at-higher-risk.html>.) uznaje pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne (np. z AIH lub po przeszczepieniu wątroby) za osoby o zwiększonym ryzyku powikłań COVID-19 (27). Chorzy ci, według autorów tego dokumentu powinni mieć priorytet w testowaniu w kierunku SARS-CoV-2. Kwestia ta zatem pozostaje kontrowersyjna. Ostatnio opublikowane krótkie opracowanie dotyczące postępowania z tymi pacjentami przygotowane z perspektywy Włoch i Niemiec zamieszczone jest w doniesieniu Lleo *i wsp.* (11). Warto pamiętać, że pochodzi ono z krajów, w których nie ma dedykowanych szpitali jednoimiennych, a osoby zakażone SARS-CoV-2 są leczone w szpitalach prowadzących równocześnie rutynowe leczenie innych pacjentów. W wyżej wymienionej publikacji zaleca się utrzymanie aktualnej dawki leków immunosupresyjnych. Każda redukcja dawki wiąże się bowiem ze zwiększonym ryzykiem zaostrzenia choroby wątroby, co pociąga za sobą konieczność wdrożenia leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów, a zatem zwiększenia ryzyka infekcji. W przypadku objawów zakażenia SARS-Cov-2 należy rozważyć redukcję immunosupresji, w szczególności dotyczy to pacjentów z limfopenią przyjmujących leki z grupy antymetabolitów (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna).

### ***Dokonana marskość wątroby***

Pacjenci z dokonaną marskością wątroby należą do grupy zwiększonego ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu COVID-19 (14). Z tego powodu należy z jednej strony dążyć do zmniejszenia prawdopodobieństwa zakażenia SARS-CoV-2 u tych pacjentów przez ograniczenie przez nich kontaktów społecznych, z drugiej dołożyć wszelkich starań do zapewnienia ciągłości opieki hepatologicznej z wykorzystaniem systemów telemedycyny. W przypadku wskazań należy wdrożyć profilaktykę spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej i encefalopatii wątrobowej (12).

### ***Rak wątrobowo-komórkowy***

Rekomenduje się utrzymanie dotychczasowego schematu postępowania, łącznie z onkologicznym leczeniem systemowym oraz kwalifikacją do transplantacji. Jeśli to możliwe ambulatoryjne wizyty kontrolne należy zaplanować w systemie telemedycznym (12).

### ***Postępowanie w razie dekompensacji przewlekłej choroby wątroby***

Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby, u których dochodzi do dekompensacji czynności marskiej wątroby w postaci nasilonej encefalopatii, opornego na leczenie farmakologiczne w domowych warunkach wodobrzusza, z krwotokiem z żyłaków przelyku/żołądka wymagają hospitalizacji w trybie pilnym w celu zastosowania adekwatnego leczenia. Dotyczy to również pacjentów z PSC i objawami bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych, którzy wymagają wdrożenia szybkiej terapii antybiotykiem i interwencji endoskopowej. W takich przypadkach zaleca się standardowe leczenie, z ograniczeniem w miarę możliwości liczby procedur inwazyjnych. Zgodnie z ustawowymi zasadami organizacyjnymi pracy ośrodków medycznych, chorzy ci w czasie pandemii są przyjmowani do szpitali nie przyjmujących pacjentów z potwierdzonym COVID-19. Organizatorzy opieki zdrowotnej powinni dołożyć starań, by po wypisie ze szpitala utrzymać ciągłość opieki nad tymi chorymi z wykorzystaniem systemów telemedycznych.

### ***Przeszczepienie wątroby***

Zalecenia dotyczące przeszczepień narządowych sformułowane zostały w dokumencie „Stanowisko Poltransplantu dotyczące wykorzystania narządów, tkanek i komórek innych niż komórki krwiotwórcze do przeszczepienia w związku z zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2 (2020.03.22.)”, który dostępny jest na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego pod adresem [https://p-t-t.org/index.php/lekarze/aktualnosci/coronavirus\\_zalecenia](https://p-t-t.org/index.php/lekarze/aktualnosci/coronavirus_zalecenia).

Dokument ten reguluje kwestie związane w wykonywaniem transplantacji wątroby w czasie pandemii SARS-CoV-2. Między innymi wyłącza on szpitale jednoimienne z pobierania narządów i tkanek oraz zaleca wykonanie testu RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 oraz tomografii komputerowej (HRCT) płuc u wszystkich dawców. Dopuszcza się pobranie i przeszczepienie narządu od dawcy zmarłego o nieznanym statusie w zakresie SARS-CoV-2, pod warunkiem ujemnego wywiadu epidemiologicznego i klinicznego oraz przy braku typowych zmian w TK płuc. Dokument zaleca wykonanie badania RT-PCR u biorcy, ale zakłada, że w wielu przypadkach wynik nie będzie dostępny przed przeszczepieniem i nie stanowi to przeciwwskazania do wykonania zabiegu.

### ***Pacjenci po przeszczepieniu wątroby***

Ogólne zalecenia bazują na podejściu zdroworozsądkowym dotyczącym funkcjonowania w okresie pandemii SARS-Cov-2 i dotyczą częstego i dokładnego mycia rąk, unikania większych zgromadzeń, kontaktów z osobami manifestującymi objawy zakażenia czy rezygnacji z dalszych podróży. Należy zredukować do niezbędnego minimum liczbę konsultacji w Poradni Transplantacyjnej. Nie należy zmniejszać dawek lub odstawić leków immunosupresyjnych u pacjentów o nieznanym statusie w zakresie SARS-CoV-2 (27). U pacjentów z potwierdzoną infekcją COVID-19 zaleca się podjęcie działań dotyczących terapii. U tych, którzy przyjmują duże dawki glikokortykosteroidów należy zmniejszyć dawkowanie, ale w taki sposób, żeby nie wywołać niewydolności nadnerczy. U pacjentów z takimi objawami jak: gorączka, pogarszająca się czynność płuc oraz limfopenia można rozważyć zmniejszenie dawki (ale nie całkowite odstawienie) azatiopryny, mykofenolatu mofetylu czy inhibitorów kalcyneuryny (27). Nie należy również zaniechać wdrażania terapii immunosupresyjnej w przypadku leczenia epizodów ostrego odrzucania narządu.

## **6. MANIFESTACJE WĄTROBOWE COVID-19**

Wpływ SARS-CoV-2 na funkcje wątroby został przedstawiony po raz pierwszy w analizie chorych z Wuhan, która wykazała nieprawidłowe wyniki badań oceniających funkcję wątroby u 43% pacjentów z 99 przypadków COVID-19 (28). W innych dużych grupach pacjentów z COVID-19 wykazywano uszkodzenie wątroby podczas hospitalizacji (u 21,5% badanych), w szczególności w ciągu pierwszych dwóch tygodni po przyjęciu (29), a nawet ostrą niewydolność wątroby (u 15,4% pacjentów) (30). Zaburzenia czynności wątroby występują co najmniej u jednej trzeciej zakażonych SARS-CoV-2 leczonych na oddziale intensywnej terapii: u tych chorych odnotowywano szereg nieprawidłowości (m.in. podwyższoną aktywność AST lub ALT, GGT, LDH, kinazy kreatynowej oraz podwyższone stężenie bilirubiny i wydłużony czas protrombinowy) (1, 28, 31). Chorzy z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby wydają się mieć większe ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19, co wiąże się z dłuższym pobytem w szpitalu (29). Ponadto, cięższa postać kliniczna COVID-19 jest czynnikiem predysponującym do uszkodzenia wątroby.

Wrotami wnikania SARS-CoV-2 do organizmu człowieka jest białko receptorowe ACE2. Ekspresja ACE2 została stwierdzona również w wątrobie, głównie w cholangiocytach, w mniejszym stopniu w hepatocytach (6). Stwarza to możliwość bezpośredniego uszkodzenia tkanki wątroby w przebiegu COVID-19, chociaż poważne nieprawidłowości histologiczne są

rzadkie (32). Z drugiej strony obserwowane pogorszenie funkcji wątroby może być również efektem złożonych reakcji ogólnoustrojowych wywoływanych przez zakażenie wirusowe, obejmujących zapalenie i uwalnianie cytokin, silną odpowiedź immunologiczną, zaburzenia w układzie krzepnięcia, niedokrwienie i niedotlenienie wątroby czy posocznicy (3). Ponadto uszkodzenie wątroby może być wynikiem przyjmowania leków stosowanych w leczeniu SARS-CoV-2: potencjalnie hepatotoksycznych leków przeciwwirusowych, jak również antybiotyków stosowanych w zapobieganiu lub leczeniu nadkażenia bakteryjnego, leków przeciwgorączkowych lub glikokortykosteroidów (33). U chorych przyjętych do szpitala w Shenzhen w Chinach leczenie lopinawirem/rytonawirem zwiększało prawdopodobieństwo uszkodzenia wątroby (29). Obserwacja ta jest zgodna z wynikami retrospektywnego badania, które wykazało, że nieprawidłowe wyniki testów funkcji wątroby były częstsze wśród osób otrzymujących lopinawir/rytonawir (33).

## **WNIOSKI KOŃCOWE**

Podstawowym problemem pacjentów w okresie epidemii COVID-19 jest utrudniony dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej. Istnieją uzasadnione obawy, że w wypadku długotrwałego ograniczenia realizacji planowych badań i zabiegów wzrośnie liczba powikłań możliwych do uniknięcia w przypadku udzielenia pomocy medycznej we właściwym czasie (34). Dlatego w najbliższych tygodniach, pomimo prawdopodobnie nadal utrzymującego się zagrożenia epidemiologicznego, będzie konieczne przywrócenie pełnego funkcjonowania systemu ochrony zdrowia zarówno w zakresie medycyny interwencyjnej, jak również wykonywania zabiegów planowych i diagnostyki profilaktycznej. W związku z tym jest niezbędne opracowanie długoterminowej strategii organizacji systemu ochrony zdrowia w stanie utrzymującego się zagrożenia epidemiologicznego oraz wdrożenie ogólnych wytycznych dla postępowania z pacjentami w zakresie opieki ambulatoryjnej i leczenia szpitalnego, w tym opieki hepatologicznej, poza pionem medycyny związanym z ograniczeniem epidemii COVID-19.

<b>Podsumowanie najważniejszych rekomendacji</b>
<b>Ambulatoryjna opieka hepatologiczna</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ograniczenie osobistych wizyt pacjenta do niezbędnych przypadków;</li><li>• Realizacja planowych wizyt na zasadzie konsultacji telemedycznych;</li><li>• Współpraca z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie kontynuacji leczenia specjalistycznego i realizacji kontrolnych badań laboratoryjnych.</li></ul>

### **Lecznictwo szpitalne**

- Ograniczenie przyjęć do przypadków ze wskazań pilnych i nagłych;
- Skrócenie czasu hospitalizacji do niezbędnego minimum;
- Przy przyjęciu ocena pod kątem ryzyka zakażenia, a w razie wątpliwości wykonanie testów w kierunku SARS-Cov-2.

### **Procedury medyczne**

- Preferowana realizacja procedur w warunkach ambulatoryjnych po uprzedniej ocenie ryzyka zakażenia SARS-CoV-2;
- Ograniczenie planowych procedur hepatologicznych do przypadków priorytetowych:
  - badania ultrasonograficzne w skryningu raka wątrobowokomórkowego u chorych z wysokiego ryzyka (zaawansowana marskość w klasie Child-Pugh B i C, na podłożu infekcji HBV, hemochromatozy lub niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby ze współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz u pacjentów z rosnącym stężeniem surowiczym alfa-fetoproteiny);
  - rezonans dróg żółciowych u chorych z PSC w razie podejrzenia raka dróg żółciowych, kamicy przewodowej lub ropnia wątroby;
  - gastroduodenoskopia diagnostyczna w skryningu żylaków przełyku u chorych z dużym nadciśnieniem wrotnym (wodobrzusze, splenomegalia, wynik elastografii > 25 kPa lub liczba płytek krwi < 100 000/ $\mu$ l) oraz u chorych po przebytych krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego;
  - zabiegi endoskopowe ze wskazań pilnych (krwawienia z przewodu pokarmowego, bakteryjne zapalenie dróg żółciowych, objawowa kamica przewodowa) i w ramach kontynuacji leczenia (np. usunięcie w zaplanowanym terminie samorozprężalnej protezy żółciowej);
  - badania i zabiegi w zakresie diagnostyki i leczenia onkologicznego oraz kwalifikacji do transplantacji wątroby.
- Preferowana pierwotna profilaktyka farmakologiczna krwawień z żylaków przełyku i żołądka u pacjentów z grupy małego ryzyka oraz wtórna profilaktyka farmakologiczna u pacjentów dobrze tolerujących wysokie dawki beta-blokerów;
- Biopsję wątroby można odroczyć u chorych z podejrzeniem NASH i etiologicznie niejasną, miernie podwyższoną aktywnością aminotransferaz (ALT < 200 IU/l) oraz

w przypadku podejrzenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby, gdy rozpoznanie jest możliwe na podstawie obrazu klinicznego i badań immunologicznych.

### **Przewlekłe choroby wątroby**

- Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby, szczególnie z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby z towarzyszącymi składowymi zespołami metabolicznymi, niewyrównaną marskością wątroby oraz poddani leczeniu immunosupresyjnemu, zwłaszcza z udziałem glikokortykosteroidów, należą do grupy ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19;
- Rekomenduje się kontynuowanie dotychczas stosowanego leczenia przeciwwirusowego u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C;
- Rekomenduje się kontynuowanie dotychczasowego leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby.

### **Transplantacja wątroby**

- W przypadku transplantacji wątroby zaleca się wykonanie testu RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 i tomografii komputerowej (HRCT) płuc u wszystkich dawców;
- Zaleca się wykonanie badania w kierunku SARS-CoV-2 u biorcy, ale brak wyniku badania przed przeszczepieniem nie stanowi przeciwwskazania do wykonania zabiegu;
- U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, którzy przyjmują duże dawki glikokortykosteroidów, należy ostrożnie zmniejszyć dawkowanie.

### **Zakażenie SARS-Cov-2 a choroba wątroby**

- W przypadku objawów zakażenia SARS-Cov-2 należy rozważyć redukcję immunosupresji, w szczególności u pacjentów z limfopenią przyjmujących leki z grupy antymetabolitów (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna);
- Leki biologiczne stosowane w ciężkim COVID-19 jak tocilizumab lub baricitinib mogą prowadzić do reaktywacji zakażenia HBV, dlatego należy ściśle monitorować stan czynnościowy wątroby w tej grupie pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
3. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8:13-17.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hh Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034.
5. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology* 2020.
6. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015;347:1260419.
7. Prevention CfDCa. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness. In; 2020.
8. Taryfikacji AOTMi. Zalecenia w COVID-19 - Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2. In. Wersja 1.1 - 25.04.2020 r. ed. Warszawa; 2020.
9. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:434-435.
10. Marek T, Reguła J, Kamiński M, Rydzewska G. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii dotyczące wykonywania endoskopii przewodu pokarmowego w związku z epidemią COVID-19 (z dnia 16.03.2020). *Gastroenterologia Kliniczna* 2020;12:1-6.
11. Lleo A, Invernizzi P, Lohse AW, Aghemo A, Carbone M. Highlights for management of patients with Autoimmune Liver Disease during COVID-19 pandemic. *J Hepatol* 2020.
12. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020;2:100113.
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
14. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Among Patients with Pre-Existing Liver Disease in United States: A Multi-Center Research Network Study. *Gastroenterology* 2020.
15. Lippi G, de Oliveira MHS, Henry BM. Chronic liver disease is not associated with severity or mortality in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020.
16. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* 2020.
17. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020.
18. Hussain A, Vasas P, El-Hasani S. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020;108:154256.
19. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020:154244.
20. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, Pierard D, Vanhaecke T, Rogiers V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol* 2020.

21. Da BL, Im GY, Schiano TD. COVID-19 Hangover: A Rising Tide of Alcohol Use Disorder and Alcohol-Associated Liver Disease. *Hepatology* 2020.
22. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl* 2020.
23. Qin J, Wang H, Qin X, Zhang P, Zhu L, Cai J, Yuan Y, et al. Perioperative Presentation of COVID-19 Disease in a Liver Transplant Recipient. *Hepatology* 2020.
24. <https://www.myast.org/sites/default/files/COVID19%20FAQ%20Tx%20Centers%2003.20.2020-FINAL.pdf>. In.
25. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, Parashar UD. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:68-74.
26. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e217-e227.
27. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, Pratt DS, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020.
28. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu 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.
29. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020.
30. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020.
31. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
32. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-422.
33. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Zhang Y, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
34. <https://www.medexpress.pl/rekomendacje-rady-ekspertow-przy-rzeczniku-praw-pacjenta/77694>. In.