

COVID-19: Versorgung von Patienten mit Lebererkrankungen

EASL-ESCMID Positionspapier nach sechs Monaten der Pandemie

Zusammenfassung

Während der Anfangszeit der Coronavirus-Pandemie 2019 (COVID-19) veröffentlichten EASL und ESCMID ein Positionspapier, das Ärzten, die an der Betreuung von Patienten mit chronischer Lebererkrankung beteiligt sind, als Leitfaden dienen soll. Während einige Gesundheitssysteme wieder zu einer normaleren Routine zurückkehren, wurden oder werden viele Länder und Gesundheitssysteme von der Pandemie überwältigt, was einen entscheidenden Einfluss auf die Versorgung dieser Patienten hat. Darüber hinaus sind viele Studien veröffentlicht worden, die sich darauf konzentrieren, wie COVID-19 die Leber beeinflussen kann und wie sich bereits bestehende Lebererkrankungen auf den klinischen Verlauf von COVID-19 auswirken. Während viele Aspekte nach wie vor nur unzureichend verstanden sind, hat sich zunehmend gezeigt, dass bei der Betreuung von Patienten mit COVID-19 bereits bestehende Lebererkrankungen und Leberschäden während des Krankheitsverlaufs berücksichtigt werden müssen. Dieser Bericht ist als Aktualisierung des vorherigen Positionspapiers gedacht. Er fasst die Evidenz für eine Auswirkung von Lebererkrankungen auf den Krankheitsverlauf von COVID-19 zusammen und gibt Empfehlungen für die Rückkehr zur Routineversorgung, wo immer dies möglich ist.

Leber-Vorerkrankungen als Risikofaktor für COVID-19

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen scheinen in den Patientengruppen mit Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) an sich nicht überrepräsentiert zu sein, sie machen weniger als 1% der gemeldeten Fälle aus^{1,2}. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass Patienten mit chronischer Lebererkrankung kein erhöhtes Risiko haben, an dem schweren akuten Respiratorischen Syndrom-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) zu erkranken. Das Infektionsrisiko und/oder das Risiko eines schweren Verlaufs von COVID-19 kann jedoch je nach Art der chronischen Lebererkrankung und dem Vorhandensein oder Fehlen einer fortgeschrittenen Fibrose oder Leberzirrhose abweichen. Wir fassen daher die aktuelle Evidenz zum Infektionsrisiko und zum Risiko eines schweren Verlaufs von COVID-19 bei Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen zusammen.

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Adipositas ist ein bedeutender Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19^{3,4} wobei eine schwerere Pneumonie, besonders bei adipösen Männern verstärkt auftritt³.

Während die genauen Mechanismen für diese Assoziation unklar bleiben, wurde festgestellt, dass Fettgewebe sowohl als virales Reservoir als auch als immunologischer Schnittpunkt für die Entzündungsreaktion fungiert⁵. In ähnlicher Weise werden andere Elemente des Metabolischen Syndroms wie Bluthochdruck und Diabetes häufig bei Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf beobachtet⁶. Da nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD oder durch metabolische Dysfunktion bedingte Fettlebererkrankung)⁷ und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) eng mit diesen metabolischen Komorbiditäten verbunden sind, ist der Nachweis, dass das Vorhandensein von NAFLD eine Prädisposition für einen schwereren Verlauf von COVID-19 darstellt, von klinischer Relevanz. Eine Analyse einer retrospektive Kohorte von 202 Patienten mit COVID-19 zeigte eine Assoziation zwischen NAFLD und dem fortschreitenden Krankheitsverlauf von COVID-19, definiert als verschlechterte Dyspnoe, Hypoxie oder radiologische Befunde während des Krankenhausaufenthalts⁸. Dieses zusätzliche Risiko wurde sogar bei jüngeren Patienten mit NAFLD⁹ und ohne Typ-2-Diabetes¹⁰ beobachtet und interessanterweise scheinen Patienten mit NAFLD auch eine längere Dauer der Virusausscheidung zu haben⁸. Bei Patienten mit NAFLD scheint die nicht-invasive Fibrosebestimmung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu korrelieren, eine schwere COVID-19-Erkrankung zu entwickeln, unabhängig von metabolischen Komorbiditäten¹¹. Andererseits scheinen genetische Polymorphismen, die an der Entwicklung und dem Fortschreiten von NASH beteiligt sind, jedoch nicht mit einer schweren Erkrankung assoziiert zu sein^{12,13}. Darüber hinaus ist die transkriptionelle Aktivität der für die SARS-CoV-2-Infektion relevanten Gene in Lebergeweben von Patienten mit NAFLD nicht erhöht¹⁴. Weitreichendere Analysen sind erforderlich, um festzustellen, ob NAFLD ein unabhängiger Risikofaktor für eine schlechtere Prognose bei COVID-19 ist oder ob die berichteten Effekte auf das Vorhandensein von anderen Störfaktoren zurückzuführen sind.

- Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bei Patienten nach Lebertransplantation.
- Rolle einer bereits bestehenden Immunaktivierung (z. B. bei Zirrhose oder NAFLD/Adipositas) bei der Verschlimmerung des klinischen Verlaufs von COVID-19.
- Identifizierung zentraler Knotenpunkte für die Verbreitung von SARS-CoV-2 im Gastrointestinaltrakt und im Fettgewebe.
- Beteiligung des Leberendothels an der Förderung der Verbreitung von SARS-CoV-2.
- Identifizierung der direkten und indirekten Auswirkungen von SARS-CoV-2 auf Hepatozyten/Cholangiozyten.
- COVID-19 als Auslöser für ACLF und Dekompensation bei Patienten mit Zirrhose.
- COVID-19-induzierte Thrombophilie als Mitverursacher einer fortschreitenden Lebererkrankung.

COVID-19 – Coronavirus-Erkrankung 2019; NAFLD – nichtalkoholische Fettlebererkrankung; SARS-CoV-2 – Schwere akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2.

Infokasten 1: Offene Fragen für leberbezogene Grundlagen- und translationale Forschung bezüglich COVID-19.

Chronische Virushepatitis

Im Gegensatz zur metabolischen Lebererkrankung gibt es kaum oder keine Hinweise darauf, dass das Vorhandensein einer chronischen Virushepatitis den COVID-19-Krankheitsverlauf beeinflusst. Ein internationales Register und eine multizentrische Kohortenstudie aus Italien haben Daten von Patienten mit Virushepatitis analysiert (23–37%). Trotz beider Studien, die Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad der Lebererkrankung und dem schlechten Ergebnis zeigen, bleibt jedoch unbekannt, ob das Vorliegen einer chronischen Virushepatitis die Prognose beeinflusst^{15,16}.

Autoimmun-Hepatitis

Im vorherigen Positionspapier rieten wir davon ab, die etablierte immunsuppressive Therapie bei Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung abzusetzen¹⁷ und ein Expertengremium für autoimmune Lebererkrankungen hat in der Folge ähnliche Empfehlungen ausgesprochen¹⁸. Zwar gibt es immer noch wenige Hinweise dafür, dass eine immunsuppressive Therapie per se Patienten für eine SARS-CoV-2-Infektion prädisponiert, doch einige Beobachtungsstudien haben einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Kortikosteroiden und einem schwereren COVID-19-Krankheitsverlauf angedeutet¹⁹⁻²³. Die möglichen Auswirkungen dieser Beobachtungen werden im Folgenden ausführlicher erörtert. Weitere Daten sind erforderlich,

um festzustellen, ob das spezifische Risiko von COVID-19-Erkrankungen bei Patienten mit Autoimmunhepatitis erhöht ist und wie die Steroide und/oder anderer immunsuppressive Medikamente den Ausgang beeinflussen (siehe Infokasten 1).

Zirrhose

Patienten mit Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen und damit verbundene Komplikationen aufgrund einer Zirrhose-assoziierten Immundysfunktion, was besonders für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eine Rolle spielt. Eine aktuelle Fallserie aus China zeigt, dass von 21 konsekutiven Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose 5 die SARS-CoV-2-Infektion nicht überlebten und vor allem Patienten mit Child-Pugh-Stadium C eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, einen tödlichen Verlauf von COVID-19 zu erleiden^{24,25}. Eine andere Fallstudie aus Italien dokumentierte 50 Patienten mit Zirrhose und COVID-19; 26% dieser Patienten präsentierten sich mit einem MELD -Score ≤ 15 , dies bedeutet einen Anstieg von 13% im Vergleich zur letzten dokumentierten Visite vor der SARS-Cov-2-Infektion. Die 30-Tage-Sterberate lag bei 34%, wobei Lebererkrankung im Endstadium als Todesursache nur bei 5 Patienten beobachtet wurde (29%), wohingegen Atemversagen aufgrund COVID-19 bei 12 Patienten für den Tod verantwortlich war.¹⁵ Diese Daten stimmen mit den Beobachtungen eines internationalen Registers dahingehend überein, dass von 103 Patienten fast 40% starben, dabei bestand bei Patienten mit einer Zirrhose mit Child-Pugh Stadium C das höchste Risiko für einen tödlichen Verlauf von COVID-19 (63%, $n = 27$)¹⁶. Auch die Analyse von Krankenhausdaten in den USA zeigte eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate durch COVID-19 bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung als bei Patienten ohne Lebererkrankung, wobei das höchste Risiko bei Patienten mit Zirrhose besteht²⁶. Diese Daten enthielten jedoch keine zeitgleiche Vergleichsgruppe von Patienten mit Zirrhose, bei denen es ohne COVID-19 zu einer akuten Organstörung gekommen war. Kürzlich wurden in einer prospektiven multizentrischen Studie die Ergebnisse zwischen Patienten mit Zirrhose und COVID-19 ($n = 37$), Zirrhose allein ($n = 127$) und COVID-19 allein ($n = 108$) verglichen. Obwohl die Sterblichkeits- oder Verlegungsrate in ein Hospiz bei Patienten mit Zirrhose und COVID-19 höher waren als bei Patienten mit COVID-19 allein (30 % vs. 13 %, $p = 0,03$), gab es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu denen mit Zirrhose allein (30% vs. 20%; $p = 0,11$). Das Vorliegen eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) war in den

beiden Zirrhosegruppen (29,7% vs. 22,8%) ähnlich wie die Sterblichkeit bei Patienten mit ACLF (55% vs. 36%; $p = 0,25$), obwohl die Zahl der Fälle gering war²⁷. Zusammengefasst können wir derzeit nicht folgern, dass COVID-19 das Risiko für ACLF oder die Mortalität bei Patienten mit Zirrhose stärker erhöht als andere Ursachen der Dekompensation. Bei COVID-19-Patienten ist die Sterblichkeit bei Patienten mit Zirrhose jedoch deutlich höher als bei Patienten ohne Zirrhose.

Patienten nach Lebertransplantation

Der klinische Verlauf von COVID-19 bei immunsupprimierten Transplantatempfängern kann sich von dem nicht immunsupprimierter Patienten unterscheiden²⁸. Während hepatozelluläre Schädigungen, die durch erhöhte Serum-Aminotransferasen gekennzeichnet sind, relativ weniger häufig zu sein scheinen, sind akute Nierenschäden bei Transplantatempfängern mit COVID-19 häufiger, möglicherweise aufgrund der Verwendung von Calcineurin-Inhibitoren²⁸. Diese Ergebnisse müssen durch größere Fallstudien bestätigt werden, jedoch gehören ältere Patienten mit Komorbiditäten entsprechend den allgemeinen Risikofaktoren für schwere COVID-19-Verläufe zu den Patienten mit dem höchsten Risiko innerhalb der Gruppe der Transplantationspatienten^{28,29}. Erste Berichte aus Italien beschrieben niedrige Sterblichkeitsraten bei Transplantatempfängern ($< 5\%$)^{20,30}, spätere Analysen berichteten jedoch von Mortalitätsraten bei Empfängern von Leber- und anderen Organ-Transplantaten von etwa 25 %^{28,31–34}. Vor kurzem wurden die Ergebnisse einer prospektiven europäischen Studie an 19 Transplantationszentren veröffentlicht³⁵, darunter 57 Empfänger von Lebertransplantaten (LT) mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion. Die Fallsterblichkeitsraten - gesamt bzw. krankenhausesbezogen - betragen 12% bzw. 17%, was in etwa der erwarteten Sterblichkeitsrate bei Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion entspricht. Fünf der 7 Patienten, die starben, hatten eine zugrunde liegende Krebsvorgeschichte. Zusammengefasst stützen die derzeit verfügbaren Daten nicht die Auffassung, dass Transplantation oder spezifische immunsuppressive Therapien das Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs signifikant beeinflussen, dass aber diejenigen mit einer zugrunde liegenden Krebserkrankung möglicherweise besonderer Aufmerksamkeit bedürfen^{28,31,35}.

Leberschädigung als Folge von COVID-19

Erhöhte Leberwerte unterschiedlichen Grades sind bei Patienten mit COVID-19 häufig anzutreffen; dies wurde in 19–76% der Fälle berichtet^{36–41}. Die meisten dieser Studien berichten über ein vorwiegend hepatozelluläres Muster der Leberschädigung mit erhöhten Serum-Aminotransferasen (selten $>5 \times$ oberhalb der Obergrenze des Normalwertes), obwohl auch von cholestatischen oder gemischten Mustern der Leberschädigung berichtet wurde. Wichtig ist, dass dies offenbar in ähnlichem Ausmaß bei Patienten mit und ohne vorbestehende Lebererkrankung auftritt²⁶ und auch bei schwangeren Frauen in Verbindung mit erhöhtem proinflammatorischen Zytokispiegel⁴². Inwieweit diese Leberschädigung auf die direkte Wirkung von SARS-CoV-2 und nicht auf ein sekundäres Phänomen zurückzuführen ist, das durch den COVID-19-Krankheitsverlauf verursacht wird, muss noch geklärt werden. Es wurde eine SARS-CoV-2-Infektion von Hepatozyten mit anschließender mitochondrialer Störung und Apoptose vermutet⁴¹, erfordert aber bestätigende Tests, insbesondere da die Einzelzell-RNA-Sequenzierung eine relativ geringe Expression der für die Virusaufnahme notwendigen Rezeptoren in den Hepatozyten gezeigt hat⁴³.

Ähnlich wurde die direkte Infektion von Cholangiozyten über das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) als möglicher Mechanismus für eine intrinsische Leberschädigung dargestellt⁴⁴, erfordert aber ebenso weitere Untersuchungen. Angesichts der tiefgreifenden multisystemischen Beteiligung von SARS-CoV-2, insbesondere bei den schweren und kritischen Formen der COVID-19 Erkrankung, werden Leberschäden wahrscheinlich multifaktoriell sein, mit Beteiligungen von systemischen Entzündungen, intrahepatischer Immunaktivierung, mikrovaskulärer Thrombose, Leberstauung, Störungen der Darm-Leber-Achse sowie Medikamententoxizität^{45–48}. Die prognostische Bedeutung erhöhter Leberwerte bei Patienten mit COVID-19 bleibt ungelöst⁴⁹. Einige Gruppen haben eine starke Korrelation mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, dem Organversagen und der Einweisung auf der Intensivstation gezeigt^{37,41,50}, während sich bei anderen keine signifikanten Assoziationen mit dem Verlauf zeigten^{39,40}.

Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit chronischer Lebererkrankung

Allgemeine Empfehlungen

Nach der ersten COVID-19-Welle war es dringend notwendig, die noch bevorstehende Welle von Lebererkrankungen vorherzusehen und sich darauf vorzubereiten. Diese wird durch zunehmende hepatische Dekompensationen, vermehrtes Ausscheiden aus Transplantationswartelisten und einen enormen Rückstand bei zurückgestellten Krankenhausbesuchen und Tests gekennzeichnet sein⁵¹. Ärzte und Institutionen sollten daher bei der Strukturierung ihrer Dienste zur Bewältigung dieser Herausforderungen proaktiv vorgehen und danach streben, die Standardversorgung für Patienten mit Lebererkrankungen wieder aufzunehmen, wo immer dies möglich ist. Gleichmaßen ist es wichtig, innovative Technologien und Methoden der Praxis, die während der Pandemie entwickelt wurden und die auch weiterhin für Patienten von Nutzen sein können (z. B. Einsatz von Telemedizin, Fernüberwachung), aufzugreifen⁵². Die Kombination von Standardbehandlungen mit neuen Ideen wird dazu beitragen, die längerfristigen Folgen der Pandemie abzuschwächen, darunter versäumte Diagnosen, unvollständiges Screening auf Hepatozelluläres Karzinom (HCC) und fortschreitende Lebererkrankungen. Angesichts der sich häufenden Hinweise darauf, dass der Schweregrad der Lebererkrankung bei COVID-19 mit schlechten Ergebnissen verbunden ist^{15,16}, könnte die Behandlung der zugrunde liegenden Lebererkrankung eine der wichtigsten Strategien zum Schutz der Patienten vor den negativen Auswirkungen einer zukünftigen SARS-CoV-2-Infektion darstellen. Dies wiederum wird die Belastung der Gesundheitssysteme weiter verringern und eine schnellere Rückkehr zum Goldstandard in der Hepatologie ermöglichen (Abb. 1). Die Epidemiologie von COVID-19 hat sich als unvorhersehbar erwiesen, aber die Krankheitslast wird sich wahrscheinlich noch einige Zeit lang innerhalb der Bevölkerungen episodisch ausdehnen. Die Herangehensweise an die Patientenversorgung muss daher personalisiert und flexibel sein, wobei die nationale Dynamik der SARS-CoV-2-Infektion, die lokale Ressourcenverfügbarkeit und die Art und Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung jedes Patienten sorgfältig abgewogen werden muss (Abb. 2). Schließlich wird es mit der Zeit wichtig sein, die Rekrutierung für klinische Studien wo immer möglich wieder aufzunehmen, damit die Forschung trotz beispielloser globaler Ereignisse voranschreitet.

Teufelskreis der Lebererkrankung während der Covid-19-Pandemie

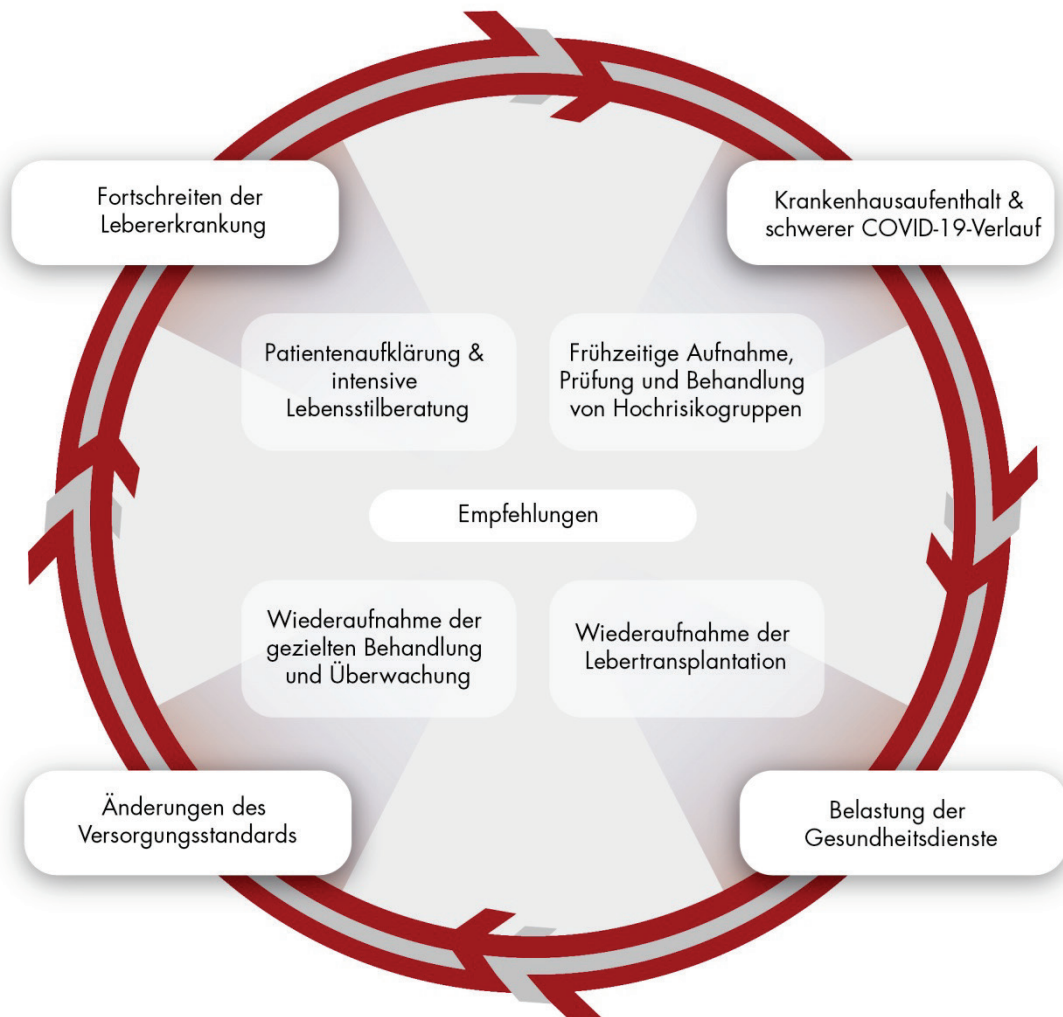


Abbildung 1: Das Fortschreiten der Lebererkrankung und die schlechten Ergebnisse einer schweren Infektion mit dem SARS-CoV-2 stehen in engem Zusammenhang. Es muss daher eine konzertierte Anstrengung unternommen werden, um die Standardversorgung wieder aufzunehmen und die Hepatologie/Transplantationsdienste wiederherzustellen, um die Ergebnisse der Patienten zu verbessern.

Spezielle Empfehlungen

NAFLD

- Die Patienten sollten auf mögliche negative metabolische und hepatische Folgen der sozialen Isolation aufmerksam gemacht werden, einschließlich einer bewegungsarmen Lebensweise und dem erhöhten Konsum von Fertiggerichten.
- Die Verhinderung des Fortschreitens von Lebererkrankungen durch intensive Lebensstil-Interventionen, einschließlich Ernährungsberatung, Beratung zur Gewichtsabnahme und Diabetes-Management, kann dazu beitragen, die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs mit zukünftiger SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern.
- Die Behandlung arteriellen Bluthochdrucks sollte in Übereinstimmung mit den bestehenden Leitlinien fortgesetzt werden. Es gibt derzeit keinen Beweis dafür, dass ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-Hemmer der Angiotensin-Rezeptorblocker das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion oder das Risiko schwerer Komplikationen oder Tod durch COVID-19 erhöhen⁵³.
- Eine frühzeitige stationäre Aufnahme sollte für alle Patienten mit NAFLD in Betracht gezogen werden, die sich mit SARS-CoV-2 infizieren.

Virushepatitis

- Setzen Sie die Behandlung von chronischem HCV und chronischem HBV fort, wenn Sie bereits in Behandlung sind.
- Setzen Sie bei Patienten, die eine antivirale Therapie erhalten, Telemedizin/lokale Labortests für Folgebesuche ein, verschicken Sie Folgerezepte per Post bzw. lassen verschreibungspflichtige Medikamente liefern, einschließlich direkt wirkender antiviraler Medikamente, um die HCV-Behandlung abzuschließen, falls diese eingeleitet wurde. Allerdings sollten Patienten mit schlechter Therapieadhärenz/Compliance für Behandlungsprotokolle in Betracht gezogen werden, bei denen die Medikamenteneinnahme kontrolliert werden kann.
- Bei Patienten ohne COVID-19 sollte die Behandlung von HCV und HBV gemäß den allgemeinen Leitlinien eingeleitet werden^{54,55}.
- Angesichts des unbekanntes Einflusses von Interferon alfa auf systemische Entzündungen im Zusammenhang mit COVID-19 sollten bei der Einleitung der Behandlung von Patienten mit HBV während der COVID-19-Pandemie alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten mit COVID-19 ist der Beginn der Behandlung von HBV und HCV in der Regel nicht unmittelbar zu empfehlen und sollte bis zur Genesung von COVID-19 verschoben werden.
- Bei Patienten mit COVID-19, bei denen Hinweise auf eine hohe Krankheitsaktivität (Flare) oder ein klinischer Verdacht auf eine schwere akute HBV-Infektion vorliegen, sollte die Entscheidung zur Einleitung einer antiviralen Therapie von Fall zu Fall in Absprache mit einem Spezialisten getroffen werden.

- Bei Patienten mit chronischer, okkult oder abgeklungener HBV und COVID-19, die Kortikosteroide, Tocilizumab oder andere Immunsuppressiva erhalten, sollte die Anwendung einer antiviralen Therapie in Betracht gezogen werden, um einen Flare oder eine Reaktivierung zu verhindern.
- Verfolgen Sie weiterhin das Ziel der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die Virushepatitis bis 2030 zu eliminieren, indem Sie versuchen, die Behandlungskaskade an die neue Coronavirus-Situation anzupassen und nehmen Sie Modifikationen für die sichere Bereitstellung von Dienstleistungen entsprechend den örtlichen Anforderungen vor.

Alkoholbedingte Lebererkrankung

- Chronischer Alkoholkonsum kann die Anfälligkeit einer Person für ein akutes Atemnotsyndrom als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion erhöhen⁵⁶.
- Soziale Isolation kann zu neuem oder erhöhtem Alkoholkonsum führen⁵⁷; eine Zunahme alkoholbedingter Einweisungen einschließlich neuer hepatischer Dekompensationen ist während und nach Zeiten physischer und sozialer Distanzierung zu erwarten.
- Ärzte und Institutionen sollten daher präventive Strategien umsetzen, wie z. B. ambulante Betreuung und telefonische Alkoholberatung und Entwöhnungsdienste.
- Die Behandlung mit Kortikosteroiden hat sich für hospitalisierte Patienten mit COVID-19, die respiratorische Unterstützung benötigen, als vielversprechend erwiesen⁵⁸, es bestehen weiterhin Bedenken, dass Patienten, die bereits höhere Dosen von Kortikosteroiden einnehmen, anfälliger für schwere COVID-19-Verläufe sein könnten^{19,59}. Diese Bedenken müssen bei der Einführung von Kortikosteroiden zur Behandlung von Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis berücksichtigt werden.
- Ärzte sollten sich der Fehlinformationen bewusst sein, die online über die schützende Wirkung von Alkohol gegen SARS-CoV-2 zirkulieren und zu früheren Fällen von absichtlichem übermäßigem Konsum führen.

Autoimmune Lebererkrankung

- Bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen raten wir derzeit davon ab, die immunsuppressive Therapie zu reduzieren, um eine SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern. Eine Reduktion sollte nur unter besonderen Umständen (z. B. medikamenteninduzierte Lymphopenie oder bakterielle bzw. Pilz-Superinfektion bei schwerem COVID-19-Verlauf) nach Rücksprache mit einem Spezialisten in Betracht gezogen werden.
- Die Behandlung mit Kortikosteroiden hat sich für Krankenhauspatienten mit COVID-19, die respiratorische Unterstützung benötigen, als vielversprechend erwiesen⁵⁸, es bestehen weiterhin Bedenken, dass Patienten, die bereits höhere Dosen von Kortikosteroiden einnehmen, anfälliger für SARS-CoV-2-Infektionen und schwere COVID-19-Verläufe sein könnten^{19,59}. Wir empfehlen daher, Budesonid als Mittel

der ersten Wahl in Betracht zu ziehen, um bei Patienten ohne Zirrhose, die an Autoimmunhepatitis erkrankt sind, eine Remission herbeizuführen⁶¹.

- Bei Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt werden und COVID-19 entwickeln, sollte die Kortikosteroid-Dosierung ausreichend sein, um eine Niereninsuffizienz zu verhindern. Die zusätzliche Verabreichung von Dexamethason oder die Umstellung auf Dexamethason sollte nur bei Patienten mit COVID-19 in Betracht gezogen werden, die einen Krankenhausaufenthalt und Atemunterstützung benötigen⁵⁸.
- Die Datenlage ist nach wie vor unzureichend, um spezifische Empfehlungen für Patienten mit primär biliärer Cholangitis, primär sklerosierender Cholangitis oder IgG4-assoziiierter Erkrankung auszusprechen.
- Alle Patienten sollten gegen Streptococcus pneumoniae und Grippe geimpft werden.

Zirrhose

- Patienten mit Zirrhose sind besonders anfällig sowohl für die Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion als auch für die negativen Auswirkungen einer verzögerten oder veränderten Standardbehandlung während der COVID-19-Pandemie.
- Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die bestmögliche Versorgung von Zirrhose-Patienten gemäß aktueller Leitlinien wieder aufzunehmen, wo immer dies möglich ist.
- Patienten mit Zirrhose, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, haben ein hohes Risiko für eine neue oder sich verschlechternde Leberdekomensation, schwere COVID-19-Verläufe und Tod^{15,16}.
- Alle Patienten mit neuer oder sich verschlechternder hepatischer Dekompensation oder ACLF sollten auch ohne respiratorische Symptome vorrangig auf SARS-CoV-2 getestet werden¹⁶.
- Bei Zirrhose-Patienten, die aus anderen Gründen als COVID-19 eingewiesen werden, sollten besondere Anstrengungen unternommen werden, diese Patienten auf einer ausgewiesenen Nicht-COVID-19-Station zu behandeln, um das Risiko einer nosokomialen SARS-CoV-2-Infektion zu verringern.
- Die Leitlinien zur Prophylaxe der Spontanen Bakteriellen Peritonitis, der gastrointestinalen Blutung und der Hepatischen Enzephalopathie sollten genau befolgt werden, um eine Dekompensation zu verhindern und eine stationäre Einweisung zu vermeiden⁶².
- Eine frühzeitige Aufnahme sollte für alle Patienten mit Zirrhose in Betracht gezogen werden, die sich mit SARS-CoV-2 infizieren.

- Wegen des Zusammenhangs zwischen COVID-19 und Störungen des Kreislaufs, insbesondere des Lungenkreislaufs⁶³, ist der Einsatz der Vasokonstriktortherapie, die bekanntermaßen den Lungendruck erhöht und das Herzzeitvolumen senkt, bei kritisch kranken Patienten mit Zirrhose und COVID-19 nur mit großer Vorsicht zu erwägen.
- Die rasche klinische Verschlechterung bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und COVID-19 sollte Anlass sein, einen symptom-basierten Ansatz unter Verwendung von Leitlinien für die Palliativmedizin in Erwägung zu ziehen⁶⁴.
- Alle Patienten sollten gegen Streptococcus pneumoniae und Grippe geimpft werden.

Anwärter auf eine Lebertransplantation (LT)

- Patienten auf der Warteliste für LT mit dekompensierter Zirrhose haben ein hohes Risiko für schweren COVID-19-Verlauf und Tod nach einer SARS-CoV-2-Infektion.
- Wir empfehlen daher, dass die LT-Zentren nach dem Höhepunkt der COVID-19-Epidemie nach Möglichkeit die Wiederherstellung der Transplantationsdienste anstreben.
- In Zentren mit anhaltenden Ressourcenbeschränkungen sollte die LT für Patienten mit schlechter Kurzzeitprognose priorisiert werden, einschließlich solcher mit akutem Leberversagen, ACLF, hohem MELD-Score (einschließlich außerordentlichem MELD-Score) und HCC an der Obergrenze der MILAN-Kriterien.
- Das Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 über LT ist nach wie vor unbekannt; daher empfehlen wir derzeit, alle Spender auf eine SARS-CoV-2-Infektion mittels reverser Transkriptions-PCR zu testen, und raten davon ab, Lebern von SARS-CoV-2-infizierten Spendern zu verwenden⁶⁶.
- Wir ermutigen die LT-Zentren, lokale und globale Risikostratifizierungspfade für LT-Spender und Empfänger zu entwickeln und zu verbessern, die eine Kombination aus klinischer Anamnese, Thoraxradiologie und SARS-CoV-2-Tests⁶⁷ sowie ethische Erwägungen bezüglich der Transplantationsaktivitäten und der Zuteilung beinhalten⁶⁸.
- Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion in der Peri-Transplantationsperiode zu verringern. In Gebieten mit hoher Krankheitslast sollte ein COVID-19-freier Transplantationsweg eingeführt werden, der eine strikte soziale Isolierung von Patienten auf Wartelisten, ein telefonisches Screening auf Symptome und Expositionen vor der Aufnahme und ein perioperatives Management auf einer ausgewiesenen sauberen Intensivstation und auf der Post-LT-Station umfasst⁶⁹.
- Die Zustimmung zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren im Zusammenhang mit der Transplantation sollte das potenzielle Risiko von nosokomialen COVID-19 einschließen.

- LT-Kandidaten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen, mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und Tod verbunden ist.
- Transplantationen von lebenden Spendern sollten von Fall zu Fall erwogen werden und eine sorgfältige Risikostreuung von Spender und Empfänger beinhalten, die eine Kombination aus klinischer Anamnese, Thoraxradiologie und SARS-CoV-2-Tests einschließt.

Empfänger von Lebertransplantaten

- Wir raten von einer Reduzierung der immunsuppressiven Therapie ab, um eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu verhindern. Reduzierungen sollten nur unter besonderen Umständen (z. B. medikamenteninduzierte Lymphopenie oder bakterielle bzw. Pilz-Superinfektion bei schwerem COVID-19-Verlauf) nach Rücksprache mit einem Spezialisten in Betracht gezogen werden.
- Ärzte müssen sich der hohen berichteten Raten von Angst und Besorgnis in Bezug auf COVID-19 bei LT-Empfängern und der Barriere bewusst sein, die dies für die Einnahme immunsuppressiver Medikamente und die Teilnahme an geplanten Arztbesuchen darstellen kann⁷¹.
- Die Medikamentenspiegel von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren sollten genau überwacht werden, wenn sie zusammen mit neuen Studienmedikamenten für COVID-19 verabreicht werden. Eine frühzeitige Aufnahme sollte für alle LT-Empfänger in Betracht gezogen werden, die eine COVID-19-Erkrankung entwickeln.
ACHTUNG: Die Medikamenten Hydroxychloroquin und Protease-Inhibitoren werden bei COVID-19 nicht mehr eingesetzt.
- Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 bei LT-Empfängern können eine zugrunde liegende Malignität, Sarkopenie, Transplantatdysfunktion und metabolische Komorbiditäten sein. Die Einflüsse dieser Faktoren bedürfen jedoch einer weiteren Klärung.
- Alle Patienten sollten gegen Streptococcus pneumoniae und Grippe geimpft werden.

Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC)

- Das spezifische Risiko von COVID-19 bei Patienten mit HCC bleibt unklar.
- Die Sterblichkeitsrate durch COVID-19 bei Krebspatienten scheint jedoch durch Alter, Geschlecht und Komorbiditäten bestimmt zu sein, im Gegensatz zur Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer anderen Krebstherapie⁷².
- Die Versorgung sollte gemäß den Leitlinien aufrechterhalten werden, einschließlich der Fortsetzung systemischer Behandlungen und der Überprüfung der Kriterien für eine LT.

- Multidisziplinäre HCC-Boards sollten weiterhin aus der Ferne arbeiten und Behandlungsempfehlungen geben.
- Die vollständige HCC-Überwachung sollte nach Möglichkeit wieder aufgenommen werden. Wo die Ressourcen begrenzt bleiben, sollten Patienten mit erhöhtem Risiko, wie z. B. solche mit erhöhten Alpha-Fetoprotein-Spiegeln, fortgeschrittener Zirrhose, chronischer Hepatitis B, NASH/Diabetes usw., in Verbindung mit der Verwendung von veröffentlichten HCC-Risikostratifizierungs-Scores priorisiert werden.

Alle Patienten mit chronischer Lebererkrankung sollten gemeinsame Regeln zum Abstandhalten befolgen.			
<p>NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Patienten sollten auf mögliche negative metabolische und hepatische Folgen der sozialen Isolation aufmerksam gemacht werden, einschließlich einer bewegungsarmen Lebensweise und dem erhöhten Konsum von Fertiggerichten. Die Verhinderung des Fortschreitens von Lebererkrankungen durch intensive Lebensstilinterventionen, einschließlich Ernährungsberatung, Beratung zur Gewichtsabnahme und Diabetesmanagement, kann dazu beitragen, die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs mit zukünftiger SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern. Die Behandlung arteriellen Bluthochdrucks sollte in Übereinstimmung mit den bestehenden Leitlinien fortgesetzt werden. Es gibt derzeit keinen Beweis dafür, dass ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-Hemmer der Angiotensin-Rezeptorblocker das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion oder das Risiko schwerer Komplikationen oder Tod durch COVID-19 erhöhen⁵³. Eine frühzeitige stationäre Aufnahme sollte für alle Patienten mit NAFLD in Betracht gezogen werden, die sich mit SARS-CoV-2 infizieren. 	<p>Autoimmune Lebererkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen raten wir derzeit davon ab, die immunsuppressive Therapie zu reduzieren, um eine SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern. Eine Reduktion sollte nur unter besonderen Umständen (z. B. medikamenteninduzierte Lymphopenie oder bakterielle bzw. Pilz-Superinfektion bei schwerem COVID-19-Verlauf) nach Rücksprache mit einem Spezialisten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit Kortikosteroiden hat sich für Krankenhauspatienten mit COVID-19, die respiratorische Unterstützung benötigen, als vielversprechend erwiesen⁵⁸, es bestehen weiterhin Bedenken, dass Patienten, die bereits höhere Dosen von Kortikosteroiden einnehmen, anfälliger für SARS-CoV-2-Infektionen und schwere COVID-19-Verläufe sein könnten^{19,59}. Wir empfehlen daher, Budesonid als Mittel der ersten Wahl in Betracht zu ziehen, um bei Patienten ohne Zirrhose, die an Autoimmunhepatitis erkrankt sind, eine Remission herbeizuführen⁶¹. Bei Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt werden und COVID-19 entwickeln, sollte die Kortikosteroid-Dosierung ausreichend sein, um eine Niereninsuffizienz zu verhindern. Die zusätzliche Verabreichung von Dexamethason oder die Umstellung auf Dexamethason sollte nur bei Patienten mit COVID-19 in Betracht gezogen werden, die einen Krankenhausaufenthalt und Atemunterstützung benötigen⁵⁸. Die Datenlage ist nach wie vor unzureichend, um spezifische Empfehlungen für Patienten mit primär biliärer Cholangitis, primär sklerosierender Cholangitis oder IgG4-assoziiierter Erkrankung auszusprechen. Alle Patienten sollten gegen Streptococcus pneumoniae und Grippe geimpft werden. 	<p>Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Das spezifische Risiko von COVID-19 bei Patienten mit HCC bleibt unklar. Die Sterblichkeitsrate durch COVID-19 bei Krebspatienten scheint jedoch durch Alter, Geschlecht und Komorbiditäten bestimmt zu sein, im Gegensatz zur Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer anderen Krebstherapie⁷². Die Versorgung sollte gemäß den Leitlinien aufrechterhalten werden, einschließlich der Fortsetzung systemischer Behandlungen und der Überprüfung der Kriterien für eine LT. Multidisziplinäre HCC-Boards sollten weiterhin aus der Ferne arbeiten und Behandlungsempfehlungen geben. Die vollständige HCC-Überwachung sollte nach Möglichkeit wieder aufgenommen werden. Wo die Ressourcen begrenzt bleiben, sollten Patienten mit erhöhtem Risiko, wie z. B. solche mit erhöhten Alpha-Fetoprotein-Spiegeln, fortgeschrittener Zirrhose, chronischer Hepatitis B, NASH/Diabetes usw., in Verbindung mit der Verwendung von verifizierten HCC-Risikozifizierungsscores priorisiert werden. 	<p>Empfänger von Lebertransplantaten</p> <ul style="list-style-type: none"> Wir raten von einer Reduzierung der immunsuppressiven Therapie ab, um eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu verhindern. Reduzierungen sollten nur unter besonderen Umständen (z. B. medikamenteninduzierte Lymphopenie oder bakterielle bzw. Pilz-Superinfektion bei schwerem COVID-19-Verlauf) nach Rücksprache mit einem Spezialisten in Betracht gezogen werden. Ärzte müssen sich der hohen berichteten Raten von Angst und Besorgnis in Bezug auf COVID-19 bei LT-Empfängern und der Barriere bewusst sein, die dies für die Einnahme immunsuppressiver Medikamente und die Teilnahme an geplanten Arztbesuchen darstellen kann⁷¹. Die Medikamentenspiegel von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren sollten genau überwacht werden, wenn sie zusammen mit Medikamenten wie Hydroxychloroquin, Protease-Inhibitoren oder zusammen mit neuen Studienmedikamenten für COVID-19 verabreicht werden. Eine frühzeitige Aufnahme sollte für alle LT-Empfänger in Betracht gezogen werden, die eine COVID-19-Erkrankung entwickeln. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 bei LT-Empfängern können eine zugrunde liegende Malignität, Sarkopenie, Transplantatdysfunktion und metabolische Komorbiditäten sein. Die Einflüsse dieser Faktoren bedürfen jedoch einer weiteren Klärung. Alle Patienten sollten gegen Streptococcus pneumoniae und Grippe geimpft werden. Ärzte sollten sich der Fehlinformationen bewusst sein, die online über die schützende Wirkung von Alkohol gegen SARS-CoV-2 zirkulieren und zu früheren Fällen von absichtlichem übermäßigem Konsum führen.
<p>Virushepatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> Setzen Sie die Behandlung von chronischem HCV und chronischem HBV fort, wenn Sie bereits in Behandlung sind. Setzen Sie bei Patienten, die eine antivirale Therapie erhalten, Telemedizin/Jokale Labortests für Folgebesuche ein, verschicken Sie Folgerezepte per Post bzw. lassen verschreibungs-pflichtige Medikamente liefern, einschließlich direkt wirkender antiviraler Medikamente, um die HCV-Behandlung abzuschließen, falls diese eingeleitet wurde. Allerdings sollten Patienten mit schlechter Therapieadhärenz/Compliance für Behandlungsprotokolle in Betracht gezogen werden, bei denen die Medikamenteneinnahme kontrolliert werden kann. Bei Patienten ohne COVID-19 sollte die Behandlung von HCV und HBV gemäß den allgemeinen Leitlinien eingeleitet werden^{54,55}. Angesichts des unbekannteren Einflusses von Interferon alpha auf systemische Entzündungen im Zusammenhang mit COVID-19 sollten bei der Einleitung der Behandlung von Patienten mit HBV während der COVID-19-Pandemie alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit COVID-19 ist der Beginn der Behandlung von HBV und HCV in der Regel nicht unmittelbar zu empfehlen und sollte bis zur Genesung von COVID-19 verschoben werden. Bei Patienten mit COVID-19, bei denen Hinweise auf eine hohe Krankheitsaktivität (Flare) oder ein klinischer Verdacht auf eine schwere akute HBV-Infektion vorliegen, sollte die Entscheidung zur Einleitung einer antiviralen Therapie von Fall zu Fall in Absprache mit einem Spezialisten getroffen werden. Bei Patienten mit chronischer, okkulter oder abgeklungener HBV und COVID-19, die Kortikosteroide, Tocilizumab oder andere Immunsuppressiva erhalten, sollte die Anwendung einer antiviralen Therapie in Betracht gezogen werden, um einen Flare oder eine Reaktivierung zu verhindern. Verfolgen Sie weiterhin das Ziel der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die Virushepatitis bis 2030 zu eliminieren, indem Sie versuchen, die Behandlungskaskade an die neue Coronavirus-Situation anzupassen und nehmen Sie Modifikationen für die sichere Bereitstellung von Dienstleistungen entsprechend den örtlichen Anforderungen vor. 	<p>Alkoholbedingte Lebererkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> Chronischer Alkoholkonsum kann die Anfälligkeit einer Person für ein akutes Atemnotsyndrom als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion erhöhen⁵⁶. Soziale Isolation kann zu neuem oder erhöhtem Alkoholkonsum führen⁵⁷; eine Zunahme alkoholbedingter Einweisungen einschließlich neuer hepatischer Dekompensationen ist während und nach Zeiten physischer und sozialer Distanzierung zu erwarten. Ärzte und Institutionen sollten daher präventive Strategien umsetzen, wie z. B. ambulante Betreuung und telefonische Alkoholberatung und Entwöhnungsdienste. Die Behandlung mit Kortikosteroiden hat sich für hospitalisierte Patienten mit COVID-19, die respiratorische Unterstützung benötigen, als vielversprechend erwiesen⁵⁸, es bestehen weiterhin Bedenken, dass Patienten, die bereits höhere Dosen von Kortikosteroiden einnehmen, anfälliger für schwere COVID-19-Verläufe sein könnten^{19,59}. Diese Bedenken müssen bei der Einführung von Kortikosteroiden zur Behandlung von Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis berücksichtigt werden. Ärzte sollten sich der Fehlinformationen bewusst sein, die online über die schützende Wirkung von Alkohol gegen SARS-CoV-2 zirkulieren und zu früheren Fällen von absichtlichem übermäßigem Konsum führen. 	<p>Anwärter auf eine Lebertransplantation (LT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten auf der Warteliste für LT mit dekompensierter Zirrhose haben ein hohes Risiko für schweren COVID-19-Verlauf und Tod nach einer SARS-CoV-2-Infektion. Wir empfehlen daher, dass die LT-Zentren nach Möglichkeit die Wiederherstellung der Transplantationsdienste anstreben. In Zentren mit anhaltenden Ressourcenbeschränkungen sollte die LT für Patienten mit schlechter Kurzzeitprognose priorisiert werden, einschließlich solcher mit akutem Leberversagen, ACFL, hohem MELD-Score (einschließlich außerordentlichem MELD-Score) und HCC an der Obergrenze der MILAN Kriterien. Das Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 über LT ist nach wie vor unbekannt; daher empfehlen wir derzeit, alle Spender auf eine SARS-CoV-2-Infektion mittels reverser Transkriptions-PCR zu testen, und raten davon ab, Lebern von SARS-CoV-2-infizierten Spendern zu verwenden⁶⁶. Wir ermutigen die LT-Zentren, lokale und globale Risikozifizierungspläne für LT-Spender und Empfänger zu entwickeln und zu verbessern, die eine Kombination aus klinischer Anamnese, Thoraxradiologie und SARS-CoV-2-Tests⁶⁷ sowie ethische Erwägungen bezüglich der Transplantationsaktivitäten und der Zuteilung beinhalten⁶⁸. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion in der Peri-Transplantationsperiode zu verringern. In Gebieten mit hoher Krankheitslast sollte ein COVID-19-freier Transplantationsweg eingeführt werden, der eine strikte soziale Isolation von Patienten auf Wartelisten, ein telefonisches Screening auf Symptome und Expositionen vor der Aufnahme und ein perioperatives Management auf einer ausgewiesenen sauberen Intensivstation und auf der Post-LT-Station umfasst⁶⁹. Die Zustimmung zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren im Zusammenhang mit der Transplantation sollte das potenzielle Risiko von nosokomialen COVID-19 einschließen. LT-Kandidaten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen, mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf und Tod verbunden ist. Transplantationen von lebenden Spendern sollten von Fall zu Fall erwogen werden und eine sorgfältige Risikostreuung von Spender und Empfänger beinhalten, die eine Kombination aus klinischer Anamnese, Thoraxradiologie und SARS-CoV-2-Tests einschließt. Ärzte sollten sich der Fehlinformationen bewusst sein, die online über die schützende Wirkung von Alkohol gegen SARS-CoV-2 zirkulieren und zu früheren Fällen von absichtlichem übermäßigem Konsum führen. 	<p>Zirrhose</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten mit Zirrhose sind besonders anfällig sowohl für die Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion als auch für die negativen Auswirkungen einer verzögerten oder veränderten Standardbehandlung während der COVID-19-Pandemie. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die bestmögliche Versorgung von Zirrhose-Patienten gemäß aktueller Leitlinien wieder aufzunehmen, wo immer dies möglich ist. Patienten mit Zirrhose, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, haben ein hohes Risiko für eine neue oder sich verschlechternde Leberdekomposition, schwere COVID-19-Verläufe und Tod^{15,16}. Alle Patienten mit neuer oder sich verschlechternder hepatischer Dekompensation oder ACFL sollten auch ohne respiratorische Symptome vorrangig auf SARS-CoV-2 getestet werden¹⁶. Bei Zirrhose-Patienten, die aus anderen Gründen als COVID-19 eingewiesen werden, sollten besondere Anstrengungen unternommen werden, diese Patienten auf einer ausgewiesenen Nicht-COVID-19-Station zu behandeln, um das Risiko einer nosokomialen SARS-CoV-2-Infektion zu verringern. Die Leitlinien zur Prophylaxe der Spontanen Bakteriellen Peritonitis, der gastrointestinalen Blutung und der Hepatischen Enzephalopathie sollten genau befolgt werden, um eine Dekompensation zu verhindern und eine stationäre Einweisung zu vermeiden⁶². Eine frühzeitige Aufnahme sollte für alle Patienten mit Zirrhose in Betracht gezogen werden, die sich mit SARS-CoV-2 infizieren. Wegen des Zusammenhangs zwischen COVID-19 und Störungen des Kreislaufs, insbesondere des Lungenkreislaufs⁶³, ist der Einsatz der Vasokonstriktorthherapie, die bekanntermaßen den Lungendruck erhöht und das Herzzeitvolumen senkt, bei kritisch kranken Patienten mit Zirrhose und COVID-19 nur mit großer Vorsicht zu erwägen. Die rasche klinische Verschlechterung bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und COVID-19 sollte Anlass sein, einen symptom-basierten Ansatz unter Verwendung von Leitlinien für die Palliativmedizin in Erwägung zu ziehen⁶⁴. Alle Patienten sollten gegen Streptococcus pneumoniae und Grippe geimpft werden.
<p>ACFL – akut-auf-chronisches Leberversagen; COVID-19 – Coronavirus-Krankheit 2019; HCC – Hepatozelluläres Karzinom; LT – Lebertransplantation; MELD – Modell für Lebererkrankung im Endstadium; NASH – nicht-alkoholische Steatohepatitis; SARS-CoV-2 – schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2.</p>			

Abbildung 2: Zusammenfassung der Empfehlungen.

Leberbezogene diagnostische Verfahren

Endoskopie

Endoskopische Verfahren sind mit einem erhöhten Risiko der Verbreitung von SARS-CoV-2 verbunden. Bei der Oesophagogastroduodenoskopie (OGD) oder der endoskopischen retrograden Cholangiographie (ERC) kann es zu einer Ausbreitung virushaltiger Aerosole kommen. Darüber hinaus erhöht die Ausscheidung des Virus im Stuhl das Risiko der Verbreitung während der Koloskopie. Daher empfehlen wir in Abhängigkeit von der lokalen COVID-19-Situation eine SARS-CoV-2-Testung vor endoskopischen Eingriffen bei allen Patienten. Bei Patienten mit negativen Testergebnissen und in Bereichen mit geringen COVID-19-Fallzahlen sollten OGDs (zum Screening und zur Behandlung von Varizen) und ERCs (zur Dilatation der Gallengänge oder zum Stent-Ersatz bei Patienten nach LT oder Patienten mit Primärer Sklerosierender Cholangitis) nicht verzögert werden.

Bei Patienten mit COVID-19 sollten die Indikationen für endoskopische Verfahren auf Notfälle wie gastrointestinale Blutungen und bakterielle Cholangitis beschränkt werden.

Ultraschall (HCC-Untersuchung)

Die HCC-Überwachung sollte nur auf der Grundlage der im Zentrum verfügbaren Ressourcen (einschließlich der Verfügbarkeit therapeutischer Optionen im Falle einer HCC-Diagnose) und der individuellen Risikobewertung zurückgestellt werden. Patienten mit erhöhtem Risiko (z.B. Patienten mit erhöhtem Alpha-Fetoprotein-Spiegel, fortgeschrittene Leberzirrhose, chronische Hepatitis B, HCV-assoziierte Leberzirrhose [auch nach Heilung], NASH/Diabetes) sollten bei begrenzten Ressourcen prioritär behandelt werden. Bei Patienten mit COVID-19 kann die HCC-Überwachung bis nach der Genesung aufgeschoben werden.

Leberbiopsie

In Gebieten mit niedrigen COVID-19-Fallzahlen sollten Leberbiopsien wie angegeben durchgeführt werden, einschließlich Gradierung/Staging für NAFLD und chronische virale Hepatitis und histologische Beurteilung erhöhter Transaminasen unbekannter Ätiologie. In Gebieten mit hohen COVID-19-Fallzahlen oder begrenzter Ressourcenverfügbarkeit sollte die Biopsie bei Patienten mit stark erhöhten Transaminasen unklarer Ursache (z. B. Alanin-

Aminotransferase $>5\times$ Obergrenze des Normalwerts), Verdacht auf Transplantatabstoßung und malignitätsverdächtigen Leberraumforderungen prioritär durchgeführt werden.

Bei Patienten mit COVID-19 kann je nach individueller Indikation zur histologischen Beurteilung eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Es muss berücksichtigt werden, dass die systemische Entzündung im Zusammenhang mit COVID-19 wahrscheinlich Ätiologiespezifische histologische Merkmale verdecken kann. Wie bereits erwähnt, sind Leberfunktionstest-Veränderungen bei Patienten mit COVID-19 häufig, insbesondere bei Patienten mit schwererer Erkrankung, und eine routinemäßige Leberbiopsie ist in diesem Zusammenhang nicht erforderlich.

Leber-spezifische Erwägungen bei der pharmakologischen Behandlung von COVID-19

Die zielgerichtete Behandlung von COVID-19 ist ein sich rasch entwickelndes Feld mit einer Fülle von neuen oder bereits für andere Indikationen zugelassene Medikamenten, die laufend neu bewertet und überprüft werden. Allein in Europa gibt es derzeit über 200 registrierte COVID-19-spezifische Arzneimittelprüfungen⁷³. Diese Zahl wird zweifellos weiter steigen, wenn wir mehr über die Pathophysiologie der Krankheit erfahren. Es würde den Rahmen dieses aktualisierten Positionspapiers sprengen, die potenziellen therapeutischen Optionen für COVID-19 umfassend zu diskutieren. Während einige Eingriffe, wie die Infusion von Rekonvaleszenzplasma oder Favipiravir (kürzlich in Indien zugelassen), ermutigende Wirkungen signalisieren, ist über leberspezifische Nebenwirkungen oder Kontraindikationen wenig bekannt. Für einige therapeutische Wirkstoffe gibt es jedoch leberspezifische Überlegungen, die wir diskutieren werden. Hepatologen müssen sich der Nebenwirkungen bewusst sein, die diese Medikamente auf die Leber haben können, und die spezifischen Risiken und Vorteile für ihre Patienten mit einer zugrunde liegenden Lebererkrankung laufend bewerten.

Remdesivir

Remdesivir ist ein Adenosin-Analogon, das den Abbruch der RNA-Kette induziert und ursprünglich als antivirales Mittel gegen Ebola entwickelt wurde. Es hat sich als ein vielversprechender Behandlungskandidat gegen COVID-19 herausgestellt, da es

nachweislich die Dauer der Symptome reduziert, wenn es früh im Krankheitsverlauf eingesetzt wird^{74,75}. Trotz präklinischer Untersuchungen, die reversible Aminotransferase-Erhöhungen nachgewiesen haben⁷⁶, hat die Anwendung von Remdesivir in kontrollierten Studien im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Auswirkungen auf Leberfunktionstests gezeigt. In der bisher größten randomisierten Kontrollstudie zur Wirksamkeit von Remdesivir beobachteten Beigel et al. keinen Unterschied in der Rate der Aminotransferase-Erhöhung bei Patienten, die Remdesivir im Vergleich zu Placebo erhielten (4% vs. 5,9%)⁷⁴. Ähnlich berichteten Wang et al. auch über vergleichbare Raten der Transaminase-Erhöhung bei Patienten, die Remdesivir oder Placebo erhielten⁷⁷. Beide Studien schlossen Patienten mit einer Obergrenze von Alanin- oder Aspartat-Aminotransferase >5x über dem Normwert aus und Wang et al. schlossen auch Patienten mit Zirrhose aus. Sollte Remdesivir schließlich breiter verwendet werden, ist daher bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder mit schweren Störungen der Leber-Biochemie zu Vorsicht zu raten, ansonsten scheinen jedoch Transaminase-Erhöhungen nicht über das hinaus aufzutreten, was als Teil des typischen Krankheitsverlaufs von COVID-19 erwartet werden kann. Remdesivir ist in mehreren europäischen Ländern für die Behandlung von COVID-19 zugelassen.

Tocilizumab

Interleukin-6 (IL-6) scheint ein entscheidender Treiber für Zytokinstürme zu sein und führt zu signifikanten Lungen- und andere Organschäden in Fällen von einem schweren COVID-19-Verlauf. Tocilizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen IL-6 gerichtet ist, wurde daher eingeführt, um dieser dysregulierten Entzündung entgegenzuwirken und hat sich in einigen COVID-19-Fallserien als vielversprechend erwiesen, indem es die Notwendigkeit und Dauer der Intensivbehandlung reduziert hat⁷⁸. Die leberspezifischen Nebenwirkungsprofile von Tocilizumab sind aufgrund seiner weit verbreiteten Anwendung bei rheumatoider Arthritis und anderen autoinflammatorischen Erkrankungen weithin bekannt. Leichte Erhöhungen der Serum-Aminotransferase sind häufig und in der Regel selbstbegrenzend und asymptomatisch⁷⁹, es wurde jedoch von einer progressiven Gelbsucht berichtet, die eine LT erfordert⁸⁰. Selten wurde Tocilizumab mit einer HBV-Reaktivierung in Verbindung gebracht⁸¹ und daher sollte die HBV-Serologie Teil der routinemäßigen Vorbehandlung sein.

Kortikosteroide

Es scheint eine dichotome Beziehung zwischen Kortikosteroiden und COVID-19 zu bestehen. Während bei Patienten, die bereits Kortikosteroide einnehmen, ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19 Erkrankung besteht, scheinen diejenigen mit einer etablierten schweren Erkrankung paradoxerweise von der Einführung von Kortikosteroiden zu profitieren. Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurde der Einsatz von Kortikosteroiden mit der Einweisung auf die Intensivstation, dem Bedarf an Beatmungsgeräten und/oder dem Tod in Verbindung gebracht¹⁹. Ähnlich weisen Patienten, die zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen dauerhaft Glukokortikoide erhalten, nach einer SARS-CoV-2-Infektion eine erhöhte Hospitalisierungsrate auf⁵⁹. Bisher waren kleine Fallstudien noch nicht in der Lage, definitive Schlussfolgerungen hinsichtlich der Risiken der Kortikosteroideinnahme bei Patienten mit Autoimmunhepatitis oder nach LT zu treffen^{31,34}. Bei diesen Patienten sind die Risiken von Hepatitis Flares oder Transplantatabstoßung gegen die potenziellen Risiken der Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs abzuwägen. Gegenwärtig raten wir von einer routinemäßigen Reduzierung der Immunsuppression bei Patienten mit Autoimmuner Hepatitis oder LT-Empfängern ab, einschließlich der Verwendung von Steroiden, falls erforderlich. Kortikosteroide scheinen jedoch eine praktikable Behandlungsoption für Patienten mit einem schweren COVID-19-Verlauf zu sein, die eine Atemwegsunterstützung benötigen. Im Juni 2020 berichtete die RECOVERY-Studie, dass durch die Behandlung mit Dexamethason die Zahl der Todesfälle bei beatmeten Patienten um ein Drittel und bei Patienten, die zusätzlichen Sauerstoff erhielten, um ein Fünftel zurückgegangen sei⁵⁸. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Wirkstoff vermehrt bei der Behandlung von schweren COVID-19-Verläufen eingesetzt wird, auch bei Patienten mit einer bereits bestehenden chronischen Lebererkrankung.

Antikoagulation

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien⁸². In ähnlicher Weise ist die Koagulopathie eine häufige Anomalie bei Patienten mit COVID-19 und hat sich zu einem Hauptfaktor für Morbidität und Mortalität entwickelt, insbesondere bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf. Krankenhauspatienten mit COVID-19 haben eine alarmierend hohe Rate an venösen thromboembolischen Erkrankungen mit einer beobachteten Inzidenz von 20% an Tag 7 und 42% an Tag 21 trotz

Thromboseprophylaxe⁸³. Neben makro-thrombotischen Ereignissen ist COVID-19 auch mit weit verbreiteten Mikro-Thrombosen und endothelialer Dysfunktion assoziiert, die zum Multiorganversagen in der Endphase der Erkrankung beitragen^{84,85}. Die Rolle der Antikoagulation bei Patienten mit COVID-19 ist daher umfassend untersucht worden und hat gezeigt, dass sie die Ergebnisse bei einem schweren COVID-19-Verlauf verbessert⁸⁶, obwohl einheitliche Risikostratifizierungsmodelle und Behandlungsschwellenwerte noch entwickelt werden müssen. Da sowohl fortgeschrittene Lebererkrankungen als auch COVID-19 mit einem hyperkoagulierbaren Zustand einhergehen, kann eine SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Zirrhose ein kumulatives Risiko prothrombotischer Komplikationen mit sich bringen. Wir schlagen daher vor, dass die Patienten in diesem Szenario als Patienten mit besonders hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse angesehen werden sollten. Während es historisch gesehen Vorbehalte gegenüber dem Einsatz von Antikoagulation bei Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertonie gab, haben systematische Reviews kein Übermaß an Blutungen bei antikoagulierten Patienten mit Zirrhose und Pfortaderthrombose gezeigt⁸⁷. Darüber hinaus kann eine Antikoagulation antifibrotische Eigenschaften haben⁸⁸ und sogar einen Überlebensvorteil bei Patienten mit Zirrhose bewirken⁸⁹.

Weitere Gewissheit bietet eine kürzlich durchgeführte multizentrische italienische Studie, in der 80% der Patienten mit Zirrhose und COVID-19 eine Thromboseprophylaxe erhielten, ohne dass es Hinweise auf größere Komplikationen durch Blutungen gab¹⁵. Während die Thromboseprophylaxe, typischerweise mit niedermolekularem Heparin, bei allen Patienten mit Leberzirrhose, die ins Krankenhaus eingeliefert werden, zur Standardbehandlung gehören sollte, muss noch festgestellt werden, ob Patienten mit COVID-19 und Zirrhose frühzeitig mit einer höher dosierten bzw. therapeutischen Antikoagulation behandelt werden sollten.

Abkürzungen

ACE2 – Angiotensin-konvertierendes Enzym 2; ACLF – akut-auf-chronisches Leberversagen; COVID-19 – Coronavirus-Krankheit 2019; ERC – endoskopische retrograde Cholangiographie; HCC – Hepatozelluläres Karzinom; IL-6 – Interleukin-6; LT, Lebertransplantation; MELD – Modell für Lebererkrankung im Endstadium; NAFLD – nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; NASH – nicht-alkoholische Steatohepatitis; OGD – Ösophagogastroduodenoskopie; SARS-CoV-2 – schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; ULN – Obergrenze des Normalwerts.

Autoren

Tobias Boettler,^{1,#} Thomas Marjot,^{2,#} Philip N. Newsome,^{3,4} Mario U. Mondelli,⁵ Mojca Maticic,^{6,7} Elisa Cordero,⁸ Rajiv Jalan,⁹ Richard Moreau,^{10,11} Markus Cornberg,^{12,13} Thomas Berg^{14,*}

¹Medizinische Fakultät II, Medizinisches Zentrum – Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; ²Oxford Liver Unit, Translational Gastroenterology Unit, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Universität Oxford, Großbritannien; ³National Institute for Health Research, Birmingham Biomedical Research Centre at University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, Großbritannien; ⁴Zentrum für Leber- und Magen-Darm-Forschung, Institut für Immunologie und Immuntherapie, Universität Birmingham, Birmingham, Großbritannien ⁵Abteilung für Infektionskrankheiten und Immunologie, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Universität Pavia, Pavia, Italien; ⁶Klinik für Infektionskrankheiten und Fieberkrankheiten, Medizinisches Universitätszentrum Ljubljana, Slowenien; ⁷Medizinische Fakultät der Universität Ljubljana, Slowenien; ⁸Medizinische Fakultät, Universität Sevilla, Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten, Universitätsklinik Virgen del Rocío, Institut für Biomedizin, Sevilla, CSIC, Spanien; ⁹Liver Failure Group, Institut für Leber- und Verdauungsgesundheit, University College London, London, Großbritannien; ¹⁰Inserm, Université de Paris, U1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), UMRS1149, Paris, Frankreich; ¹¹Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy, Frankreich; ¹²Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ¹³Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin (CIIM), Hannover, Deutschland ¹⁴Abteilung Hepatologie, Medizinische Fakultät II, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

#Diese Autoren haben gleichermaßen beigetragen.

*Zuständiger Verfasser, Adresse: Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Innere Medizin, Liebigstraße 18, D-04103 Leipzig, Deutschland, Tel.: +49 341 / 97-12200, Fax: +49 341 / 97-12209, E-Mail-Adresse: Thomas.Berg@medizin.uni-leipzig.de.

Literatur

- [1] Team CC-R. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:382–386.
- [2] Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 2020.
- [3] Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020;43:1392–1398.
- [4] Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
- [5] Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in coronavirus disease 2019? *Obesity* 2020;28:1191–1194.
- [6] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020;323:2052–2059.
- [7] Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999–2014.e1.
- [8] Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020;73:451–453.
- [9] Zhou YJ, Zheng KI, Wang X-B, Yan H-D, Sun Q-F, Pan K-H, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: a multicenter preliminary analysis. *J Hepatol* 2020.
- [10] Gao F, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases COVID-19 disease severity in non-diabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2020.
- [11] Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut* 2020.
- [12] Valenti L, Jamialahmadi O, Romeo S. Lack of genetic evidence that fatty liver disease predisposes to COVID-19. *J Hepatol* 2020.
- [13] Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide association study of severe covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020.
- [14] Biquard L, Valla D, Rautou P-E. No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic associated fatty liver disease. *J Hepatol* 2020.
- [15] Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020.

- [16] Moon AM, Webb GJ, Aloman C, Armstrong MJ, Cargill T, Dhanasekaran R, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020.
- [17] Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020;2:100113.
- [18] Ileo A, Invernizzi P, Lohse AW, Aghemo A, Carbone M. Management of patients with autoimmune liver disease during COVID-19 pandemic. *J Hepatol* 2020;73:453–455.
- [19] Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, et al. Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology* 2020.
- [20] D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020;26:832–834.
- [21] Di Giorgio A, Nicastro E, Speziani C, De Giorgio M, Pasulo L, Magro B, et al. Health status of patients with autoimmune liver disease during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *J Hepatol* 2020.
- [22] Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis* 2020;79:667–668.
- [23] Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, Cosimo P, Greco S, D'Antiga L. Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology* 2020.
- [24] Qi X, Liu Y, Wang J, Fallowfield J, Wang J, Li X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study. *Gut* 2020.
- [25] Qi X, Wang J, Li X, Wang Z, Liu Y, Yang H, et al. Clinical course of COVID-19 in patients with pre-existing decompensated cirrhosis: initial report from China. *Hepatol Int* 2020;14:478–482.
- [26] 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.
- [27] Bajaj J, Garcia-Tsao G, Biggins S, Kamath P, Wong F, McGeorge S, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and covid-19 compared to cirrhosis alone and covid-19 alone: a Multi-Center Matched Cohort. *Gut* 2020.
- [28] Lee BT, Perumalswami PV, Im GY, Florman S, Schiano TD. COVID-19 in liver transplant recipients: an initial experience from the U.S. Epicenter. *Gastroenterology* 2020.
- [29] Gao F, Zheng KI, Gu JY, George J, Zheng MH. COVID-19 and Liver Transplantation: lessons learned from three reported cases. *Transpl Infect Dis* 2020;4:e13335.
- [30] Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro VS. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:532–533.

- [31] Belli LS, Duvoux C, Karam V, Adam R, Cuervas-Mons V, Pasulo L, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:724–725.
- [32] Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020;20:1849–1858.
- [33] Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* 2020;20:1800–1808.
- [34] Webb GJ, Moon AM, Barnes E, Barritt AS, Marjot T. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:643–644.
- [35] Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L, Donato MF, Invernizzi F, Detry O, et al. COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut* 2020. [gutjnl-2020-321923](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321923).
- [36] Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, Daidone M, Gustafson J, Kim AY, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2020.
- [37] Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020.
- [38] Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.
- [39] Qi X, Liu C, Jiang Z, Gu Y, Zhang G, Shao C, et al. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 who develop liver injury. *J Hepatol* 2020;73:455–458.
- [40] Vespa E, Pugliese N, Piovani D, Capogreco A, Danese S, Aghemo A. Liver tests abnormalities in COVID-19: trick or treat? *J Hepatol* 2020.
- [41] Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020.
- [42] Deng G, Zeng F, Zhang L, Chen H, Chen X, Yin M. Characteristics of pregnant COVID-19 patients with liver injury. *J Hepatol* 2020.
- [43] De Smet V, Verhulst S, van Grunsven IA. Single cell RNA sequencing analysis did not predict hepatocyte infection by SARS-CoV-2. *J Hepatol* 2020.
- [44] Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020. [2020.2002.2003.931766](https://doi.org/10.1101/2020.02.2003.931766).
- [45] Morgan K, Samuel K, Vandeputte M, Hayes PC, Plevris JN. SARS-CoV-2 infection and the liver. *Pathogens* 2020;9:430.
- [46] Assante G, Williams R, Youngson NA. Is the increased risk for MAFLD patients to develop severe COVID-19 linked to perturbation of the gut/liver axis? *J Hepatol* 2020.

- [47] Fraga M, Moradpour D, Artru F, Romailier E, Tschopp J, Schneider A, et al. Hepatocellular type II fibrinogen inclusions in a patient with severe COVID-19 and hepatitis. *J Hepatol* 2020.
- [48] Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alessio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int* 2020.
- [49] Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and liver. *J Hepatol* 2020.
- [50] 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.
- [51] Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol* 2020.
- [52] Serper M, Shaked A, Olthoff KM, Hoteit M, Appolo B, Reddy KR. A local response to COVID-19 for advanced liver disease: current model of care, challenges and opportunities. *J Hepatol* 2020.
- [53] The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. 2020 [cited (Last update: 10 June 2020)]; Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
- [54] Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–398.
- [55] Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
- [56] Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, Mandrekar P, Oak S, et al. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:720–730.
- [57] Da BL, Im GY, Schiano TD. COVID-19 hangover: a rising tide of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2020.
- [58] Horby P, Lim WWS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv 2020.2006.2022.20137273.
- [59] Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79:859–866.
- [60] Alcohol and COVID-19: what you need to know [cited June 24th, 2020]; Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/data-and-statistics/fact-sheet-alcohol-and-covid-19-what-you-need-to-know>.
- [61] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel WW, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–1206.

- [62] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
- [63] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–128.
- [64] Introduction to the ESMO COVID-19 palliative care pathways [cited June 17th 2020]; Available at: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-full-coverage/covid-19-useful-resources/covid-19-palliative-care-pathways>.
- [65] Kates OS, Fisher CE, Rakita RM, Reyes JD, Limaye AP. Use of SARS-CoV-2- infected deceased organ donors: should we always “just say no?”. *Am J Transplant* 2020;20:1787–1794.
- [66] Di Maira T, Berenguer M. COVID-19 and liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020.
- [67] Galvan NTN, Moreno NF, Garza JE, Bourgeois S, Hemmersbach-Miller M, Murthy B, et al. Donor and transplant candidate selection for solid organ transplantation during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant* 2020.
- [68] Chew CA, Iyer SG, Chieh Kow AW, Madhavan K, Teng Wong AS, Halazun KJ, et al. An international multicentre study of protocols for liver transplantation during a pandemic: a case for quadripartite equipoise. *J Hepatol* 2020.
- [69] Lembach H, Hann A, McKay SC, Hartog H, Vasanth S, El-Dalil P, et al. Resuming liver transplantation amid the COVID-19 pandemic. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.
- [70] Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet* (London, England) 2020.
- [71] Reuken PA, Rauchfuss F, Albers S, Settmacher U, Trautwein C, Bruns T, et al. Between fear and courage: attitudes, beliefs, and behavior of liver transplantation recipients and waiting list candidates during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant* 2020.
- [72] Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1919–1926.
- [73] EU Clinical Trials Register - Clinical trials for covid-19 [cited June 21st, 2020]; Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19>.
- [74] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med* 2020.
- [75] Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- [76] Remdesivir. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.

- [77] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569–1578.
- [78] Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:E474–E484.
- [79] Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817–2829.
- [80] Anger F, Wiegering A, Wagner J, Lock J, Baur J, Haug L, et al. Toxic drug-induced liver failure during therapy of rheumatoid arthritis with tocilizumab subcutaneously: a case report. *Rheumatology (Oxford, England)* 2017;56:1628–1629.
- [81] Chen L-F, Mo Y-Q, Jing J, Ma J-D, Zheng D-H, Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis* 2017;20:859–869.
- [82] Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gas-troenterol* 2009;104:96–101.
- [83] Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
- [84] McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020.
- [85] Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020;8:e46–e47.
- [86] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–1099.
- [87] Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:480–487.e1.
- [88] Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep* 2019;1:227–239.
- [89] Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143: 1253–1260.e4.

Dieser Text ist die Übersetzung des Artikels "Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic" der EASL (European Association for the Study of the Liver) und der ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), erschienen im *JHEP | Reports* (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555920301038>).

Ergänzende Daten zu diesem Artikel finden Sie online unter
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100169>.

Herausgegeben von: Deutsche Leberstiftung | Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover
Tel 0511 – 532 6815 | Fax 0511 – 532 6820 | presse@deutsche-leberstiftung.de

Deutsche Leberstiftung

Die Deutsche Leberstiftung befasst sich mit der Leber, Lebererkrankungen und ihren Behandlungen. Sie hat das Ziel, die Patientenversorgung durch Forschungsförderung und eigene wissenschaftliche Projekte zu verbessern. Durch intensive Öffentlichkeitsarbeit steigert die Stiftung die öffentliche Wahrnehmung für Lebererkrankungen, damit diese früher erkannt und geheilt werden können. Die Deutsche Leberstiftung bietet außerdem Information und Beratung für Betroffene und Angehörige sowie für Ärzte und Apotheker in medizinischen Fragen. Weitere Informationen zur Stiftung unter www.deutsche-leberstiftung.de. Auf der Website finden Sie unter anderem umfangreiche Informationen sowie Bildmaterial für Betroffene, Interessierte, Angehörige der Fachkreise und Medienvertreter.